

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? Обзор литературы

Настоящий обзор посвящен обсуждению клинических, патофизиологических, прогностических различий у пациентов с двумя фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН), представленными как систолическая или диастолическая дисфункция миокарда. Рассматриваются концептуальные модели формирования ХСН исходя из возможности существования двух различных в патогенетическом и прогностическом аспекте фенотипов дисфункции миокарда. Представлены данные о биомаркерной идентификации риска пациентов с ХСН в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, прогноз, клинические исходы.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как потенциально фатальная стадия любого кардиоваскулярного заболевания не только демонстрирует устойчивый рост в общей популяции, но и отличается существенными экономическими затратами системы здравоохранения в отношении улучшения клинического статуса пациентов, повышения качества их жизни, снижения риска наступления неблагоприятных клинических исходов (Mosterd A., Hoes A.W., 2007; McMurray J.J., 2010). Существенное снижение вероятности 5-летней выживаемости у пациентов с ХСН ишемического или неишемического генеза по сравнению с лицами без дисфункции миокарда придает этой проблеме высокую социальную значимость (Stewart S. et al., 2001; Brouwers F.P. et al., 2013). К сожалению, современные методы лечения ХСН пока не в состоянии обеспечить снижение смертности таких пациентов до популяционного порога независимо от возраста пациентов и этиологической природы заболевания (Yamamoto K. et al., 2009; Oudejans I. et al., 2011).

Одним из ключевых индикаторов тяжести дисфункции миокарда у пациентов с ХСН является величина глобальной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), характеризующая его сократительную способность (Kirkpatrick J.N. et al., 2007). В рутинной клинической практике ФВ ЛЖ достаточно просто детектируется с помощью трансторакальной эхокардиографии, которая отличается высокой чувствительностью к воспроизведению при повторных измерениях (Popescu V.A. et al., 2009). В соответствии с действующими клиническими соглашениями, величина ФВ ЛЖ <45–50% рассматривается как сниженная (Paulus W.J. et al., 2007; Lindenfeld J. et al., 2010; McMurray J.J.V. et al., 2012; Yancy C.W. et al., 2013).

ХСН со сниженной ФВ ЛЖ обычно детектируется у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (~¼ всех больных), кардиомиопатией с дилатационным фенотипом, тогда как у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа частота выявления ХСН со сниженной ФВ ЛЖ существенно ниже (McMurray J.J., 2010). При этом около половины всех пациентов с ХСН имеют так называемую сохраненную ФВ ЛЖ, несмотря на наличие клинических признаков дисфункции миокарда (Lam C.S. et al., 2011). Этот фенотип ХСН превалирует в женской популяции, у лиц пожилого возраста, пациентов с АГ, анемией, ожирением, хронической болезнью почек, СД 2-го типа, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (Alagiakrishnan K. et al., 2013). Однако существенных различий в частоте большинства коморбидных состояний между обоими фенотипами ХСН не установлено, как и не отмечено появление каких-либо клинических особенностей для лиц с ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ (Hogg K. et al., 2004).

Необходимость распределения пациентов с ХСН в когорты в зависимости от величины ФВ ЛЖ объясняется существованием серьезных различий в ожидаемой 5-летней выживаемости и риске повторных госпитализаций (Gupta A. et al., 2014; Snyder M.L. et al., 2014). Несмотря на то, что оба фенотипа ХСН, ассоциированные с различной величиной ФВ ЛЖ, характеризуются неблагоприятным прогнозом, установлено, что риск наступления летального исхода для больных со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с таковыми с сохраненной ФВ ЛЖ существенно выше (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), 2012; Alsamara M., Alharethi R., 2014). Вместе с тем хорошо известно, что среди лиц со сниженной ФВ ЛЖ преимущества в выживании имеют пациенты с ФВ ЛЖ

>35–40%, а также те больные, у которых в результате терапии ХСН эта величина изменилась в сторону повышения и составила >45% (Blecker S. et al., 2014). Отметим, что клиническая оценка тяжести ХСН, основанная на верификации функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association — NYHA), часто не коррелирует с величиной ФВ ЛЖ и уровнем таких прогностических биологических маркеров, как галектин-3, фактор роста фибробластов-15 и N-терминальный фрагмент (N-terminal prohomone — NT-pro) мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MНУП) (Jarolim P., 2014; Yin Q.S. et al., 2014). Кроме того, подходы к диагностике и лечению двух фенотипических вариантов ХСН также существенным образом различаются (Dunlay S.M. et al., 2014; Subzposh F. et al., 2014). В этой связи складывается впечатление, что ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, вероятно, не столько стадии эволюции одного заболевания, сколько различные фенотипы последнего со свойственными им клиническими исходами и прогнозом. Дискуссия вокруг этого предположения не проявляет исключительно академический характер, поскольку от точки зрения на этот вопрос зависит выбор тактики и стратегии лечения обоих фенотипов ХСН. Настоящий обзор посвящен обсуждению вопроса о патофизиологических эквивалентах формирования и прогрессирования двух фенотипических форм ХСН, представленных как преимущественно систолическая и диастолическая дисфункция миокарда.

Дефиниция фенотипов ХСН

ХСН определена как синдром, развивающийся в результате различных кардиоваскулярных заболеваний, приводящих к неспособности сердца обеспечить си-

стенный кровоток адекватно метаболическим потребностям организма, что сопровождается внутрисердечными и периферическими гемодинамическими сдвигами, кардиоваскулярным ремоделированием и нарушениями нейрогуморальной регуляции кровообращения (McMurray J.J.V. et al., 2012; Yancy C.W. et al., 2013). ХСН может являться результатом относительно длительной эволюции кардиоваскулярного заболевания. Вместе с тем прогрессирование ХСН может проявляться либо внезапным, либо постепенным усилением или появлением новых клинических симптомов дисфункции миокарда (Lindenfeld J. et al., 2010). Острая декомпенсация ХСН, повлекшая за собой госпитализацию, как правило, обусловлена сочетанием нескольких факторов, а именно: прогрессирование дисфункции миокарда, нейрогуморального дисбаланса, прогрессирование системного воспаления (McMurray J.J.V. et al., 2012; Yancy C.W. et al., 2013). При этом остро декомпенсированная ХСН рассматривается как самостоятельный синдром вне острой сердечной недостаточности (Gupta A. et al., 2014).

В зависимости от состояния глобальной сократительной способности миокарда принято выделять ХСН со сниженной (<45–50%) и сохраненной (>50%) ФВ ЛЖ. Можно согласиться с тем, что границы обоих фенотипов ХСН представляются достаточно условными, а попытки их четко определить выглядят несколько натянутыми (таблица). Тем не менее, рациональность подобного подхода все-таки имеет место быть. Предполагалось, что оба фенотипа представляют собой разные патогенетические стадии эволюции ХСН (Curtis J.P. et al., 2003). В качестве доказательства обычно приводили данные проспективных и обсервационных исследований, демонстрирующих различия в величине ожидаемой продолжительности жизни, показателях смертности и потребности в госпитализации вследствие прогрессирования ХСН у пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ (Cleland J.C.F. et al., 2000; Fonarow G.C. et al., 2007; Ambekar A.V. et al., 2009). Причем отмеченные различия сохранялись даже при коррекции

данных в зависимости от основных причин смерти пациентов с ХСН, включая ишемические и неишемические (Iyngkaran P. et al., 2012; Grzywa-Celińska A. et al., 2013; Snyder M.L. et al., 2014).

Однако описанные выше особенности в популяциях пациентов с ХСН с различными типами тотальной контрактильной дисфункции нивелировались при пролонгации наблюдения за ними (Blais C. et al., 2014). Отметим, что среди пациентов со сниженной ФВ ЛЖ краткосрочная выживаемость была существенно выше в том случае, когда в результате терапевтических вмешательств удавалось достичь повышения значений ФВ ЛЖ. Эти данные повлекли за собой изменения в клинических рекомендациях American College of Cardiology Foundation/American Heart Association по ХСН, которые теперь рассматривают возможность дополнительной стратификации таких больных, как устойчиво ответивших на традиционное лечение (Yancy C.W. et al., 2013). С другой стороны, было бы неправомерно считать, что сохраненная ФВ ЛЖ при ХСН исключает глобальные контрактильные нарушения в принципе. Так, используя метод оценки деформации стенок ЛЖ (Strain imaging) удалось продемонстрировать наличие нарушений глобальной контрактильности миокарда ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (Kraigher-Krainer E. et al., 2014). При этом большинством исследователей была подтверждена тесная ассоциация между величиной глобальной ФВ ЛЖ и степенью снижения скорости продольной и/или циркулярной деформации ЛЖ даже после коррекции данных в зависимости от традиционных показателей диастолической функции (доплерографический индекс, E' и E/Em), давления наполнения ЛЖ, а также циркулирующего уровня NT-pro-MHUP (Cho G.Y. et al., 2009; Kraigher-Krainer E. et al., 2014; Ma C. et al., 2014). Существуют данные о наличии прямой ассоциации между выраженностью глобальной механической диссинергии ЛЖ и циркулирующим уровнем NT-pro-MHUP (Obaid F.A. et al., 2013). Кроме того, степень уменьшения продольной, радиальной и циркулярной деформации

стенки ЛЖ обладает независимой от ФВ ЛЖ предикторной ценностью у пациентов с ХСН в отношении кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций (Cho G.Y. et al., 2009; Zhang K.W. et al., 2014). Однако нарушение скорости деформации стенок ЛЖ не обеспечивает повышение предикторной ценности ФВ ЛЖ у больных с ХСН со снижением последней (Zhang K.W. et al., 2014). Напротив, снижение продольной деформации ЛЖ тесно ассоциируется с общей смертностью (Hung C.L. et al., 2010; Motoki H. et al., 2012). При этом прогнозирующая ценность глобальных диссинергий стенок миокарда у пациентов с ХСН не зависит от этиологической природы дисфункции миокарда (Bertini M. et al., 2012; Erbsbøll M. et al., 2013; Su H.M. et al., 2013).

В целом сформировалась точка зрения о том, что ранние стадии дисфункции миокарда тесно связаны с формированием диастолических нарушений вследствие повышения «жесткости» миокарда, что отражается в появлении механических диссинергий стенок желудочков при сохранении величины глобальной ФВ ЛЖ. Клинические признаки ХСН, возникающие у пациентов с изолированными диастолическими нарушениями, свидетельствуют о формировании диастолической ХСН. В дальнейшем прогрессирование дисфункции миокарда неразрывно связано с ухудшением механических качеств стенок желудочков, влекущих за собой сферическую трансформацию полостей сердца, редукцию величины глобальной ФВ ЛЖ и дисрегуляцию межвентрикулярного взаимодействия. Принято считать, что на этапе возникновения контрактильной дисфункции миокарда доминирование диастолических нарушений исчезает, а прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ является индикатором тяжести ХСН (рис. 1).

Новая парадигма формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

На протяжении последних десятилетий представления о формировании ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в значительной мере

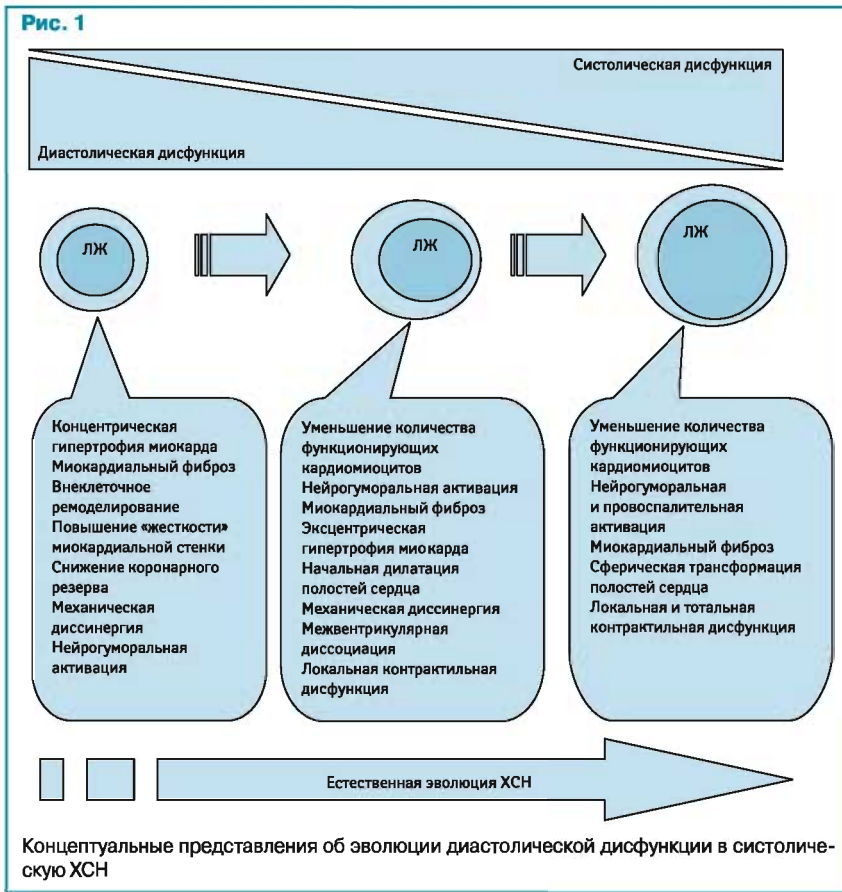
Таблица

Сопоставление фенотипов ХСН.
Модифицировано по: A. Maisel et al. (2010), J.C. Kelder et al. (2011a; b), J.J. McMurray (2010) и K. Komamura (2013)

Характеристика	Фенотип «систолическая дисфункция»	Фенотип «диастолическая дисфункция»
Возраст пациентов	Преобладают лица молодого и среднего возраста	Преобладают пациенты пожилого и старшего возраста
Гендерные особенности	Преобладают мужчины	Преобладают женщины
Преобладающая этиология	ИБС, ДКМП, СД, АГ	АГ, анемия, ожирение, СД, ХОБЛ, ХБП, ГКМП
Глобальная ФВ ЛЖ	<45%	>45–50%
КДО	Значительно увеличен	Не изменен, реже уменьшен
КСО	Значительно увеличен	Может быть увеличен
КДД ЛЖ	Значительно повышено	Повышено
Дилатация ЛП	Значительная	Умеренная
Тип ремоделирования ЛЖ	Эксцентрическая гипертрофия	Концентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование
«Жесткость» ЛЖ	Не изменена или умеренно повышена	Значительно повышена
Соотношение E/Em	Обычно >15 ед., реже >8 ед.	Обычно >8 ед.
Концентрация МНУП/NT-pro-MHUP с отрицательным диагностическим значением	Обычно <300 и <100 пг/мл соответственно при острой манифестации и <125 и <35 пг/мл соответственно при относительно постепенной эволюции	
Концентрация МР-pro-PHUP с отрицательным диагностическим значением	Обычно <120 пмоль/л при острой манифестации	

КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; КДД – конечно-диастолическое давление; ЛП – левое предсердие; МР-pro-PHUP – среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ХБП – хроническая болезнь почек; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рис. 1



поддерживались доказательствами тесной взаимосвязи между «перегрузкой давлением» ЛЖ, с одной стороны, и нарушениями его структуры и функции, с другой (Ouzounian M. et al., 2008). Экспериментальные исследования, выполненные на различных моделях ХСН, позволили установить превалирование концентрической гипертрофии или концентрического ремоделирования ЛЖ над эксцентрическими формами ремоделирования на фоне выраженного экстрацеллюлярного фиброза, приводящего к нарушениям релаксационной функции (de Haas H.J. et al., 2014). При этом фенотипический ответ в виде ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ формируется вследствие доминирования низкоинтенсивной системной провоспалительной активации, индуцированной коморбидными состояниями, которые, в свою очередь, рассматриваются как непосредственная причина ХСН (СД 2-го типа, АГ, ожирение) (рис. 2). Системный провоспалительный ответ способствует снижению биодоступности эндогенных вазодилататоров, таких как оксид азота, стимулируя повышение активности оксидативного стресса. Это, в свою очередь, способствует формированию дисфункции эндотелия артерий и эндокарда, которые рассматриваются в качестве основных условий для возникновения микроваскулярной дисфункции кардиомиоцитов (Eschaler R. et al., 2014; van Linthout S. et al., 2014). Формирующиеся дисметаболические нарушения в последних, индуцируемые как системным воспалительным ответом, так и вторично ишемией миокарда, способствуют сниже-

нию эффективности функционирования мембранзависимых ионных насосов, приводя к дефекту процессов фосфорилирования ряда ключевых внутриклеточных ферментов, сигнальных молекул и структурных протеинов, таких как фосфолампан, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), протеинкиназа G и титин. В результате активации внутриклеточных сигнальных систем (Akt-STAT2, митогенактивируемой киназы, р36-киназы) и повышения транскрипционного потенциала ядерных факторов (пк-kB) формируется гипертрофия миокарда, ассоциированная с повышением его «жесткости», а нарушение фосфорилирования структурного протеина титина приводит к ухудшению релаксационной способности миокарда, возникновению механической диссинергии и межвентрикулярной диссоциации. Клиническим эквивалентом этого процесса является ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Сопоставление концепций формирования различных фенотипов ХСН

Принципиальным отличием новой концептуальной модели формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ от предыдущей является изменение представлений о доминирующей роли экстракардиальных механизмов, таких как «перегрузка» ЛЖ объемом или давлением, в направлении кардиоваскулярных — коронарной микроваскулярной дисфункции воспалительного происхождения и асимптомной ишемии. При этом вентрикулярное ремоделирова-

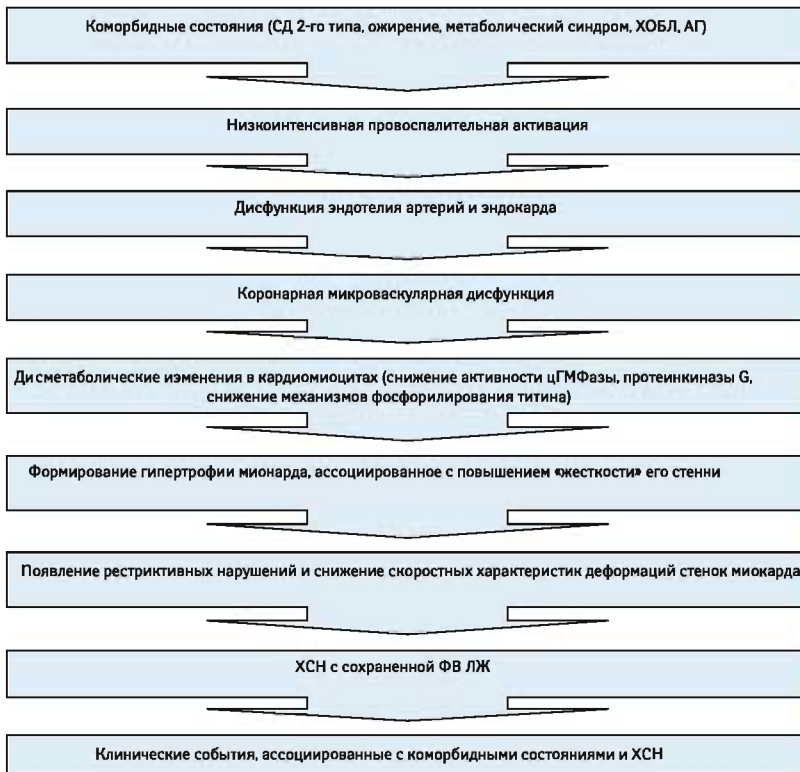
ние при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ заметно отличается от такового при ХС со сниженной ФВ ЛЖ. В основе этих различий лежат инициальные процессы, которые для ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сопряжены с ранней и относительно быстрой потерей количества функционирующих кардиомиоцитов, тогда как при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ведущее значение в патогенезе приобретают так называемые фибропролиферативные процессы, а именно: концентрическая гипертрофия, внеклеточное ремоделирование с распространенным фиброзом (Paulus W.J., Tschöpe C., 2013). Последние в настоящее время рассматриваются как потенциальные молекулярные мишени для реализации новой стратегии терапии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, исходящей из допущения, что фокусировка направления будущего вмешательства должна непосредственно затрагивать интеститий и механизмы реализации его ремоделирования (Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick C.A., 2013; Schelbert E.B. et al., 2014).

В целом новая парадигма формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ является радикально альтернативной традиционному взгляду на этот процесс и скорее является ответом на изменившиеся возможности для будущих стратегий лечения (Toprak G. et al., 2013; Tarone G. et al., 2014). При этом два фенотипических ответа в виде ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ отражают скорость естественной прогрессии и могут быть сопряжены с одинаковыми инициальными причинами. Не исключено, что формирование того или иного фенотипа ХСН может быть связано с некими генетическими предпосылками, такими как полиморфизм генов цитокиновой оси, NO-синтазы, ангиотензинпревращающего фермента, суперсемейств факторов роста фибробластов, фактора некроза опухоли-альфа, рецепторов к эндогенным катехоламинам и др. (Chacon M.R. et al., 2006; Burkly L.C. et al., 2011; Novoyatleva T. et al., 2013). Однако это не исключает факт трансформации изолированных диастолических нарушений в глобальную систолическую дисфункцию, хотя эта эволюция, скорее, представляется как частный случай естественной прогрессии ХСН (рис. 3).

Роль биологических маркеров в идентификации риска возникновения различных фенотипов ХСН и вероятности манифестации неблагоприятных клинических событий

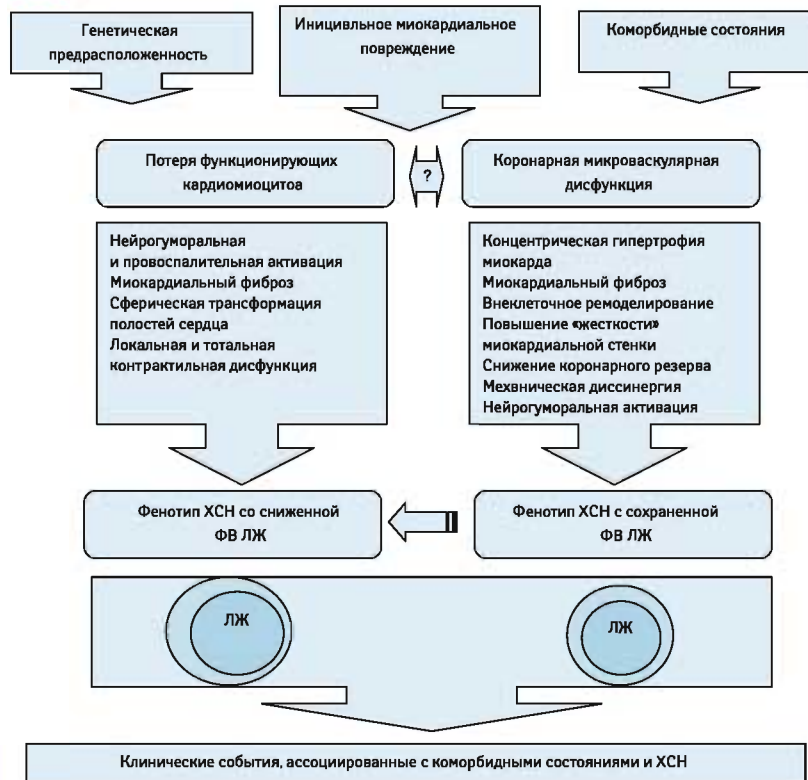
Попытки представить универсальный высокоспецифичный диагностический биомаркер или комбинацию нескольких биологических индикаторов отдельно для обоих фенотипов ХСН пока не увенчались успехом (Dunlay S.M. et al., 2014; Jarolim P., 2014). В соответствии с действующей

Рис. 2



Новая концептуальная модель формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

Рис. 3



Принципиальная концепция формирования и прогрессирования ХСН исходя из существования двух фенотипов миокардиальной дисфункции

щими клиническими соглашениями натрийуретические пептиды (МНУП, NT-pro-ПНУП, MR-pro-ПНУП) сохраняют

свое значение как достаточно чувствительные биомаркеры ХСН, однако высокое значение соотношения правдоподобия

отрицательного результата теста свидетельствует о том, что наилучшая диагностическая ценность у представителей натрийуретических пептидов достигается при их нормальных значениях (Krishnaswamy P. et al., 2001; Kelder J.C. et al., 2011a; b). Тем не менее, существуют сведения о том, что циркулирующий пул МНУП и NT-pro-ПНУП у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ достоверно ниже, чем у лиц со сниженной ФВ ЛЖ (Santhanakrishnan R. et al., 2012; Brouwers F.P. et al., 2013; van Veldhuisen D.J. et al., 2013). Аналогичные данные получены и для фактора роста/дифференциации-15 (growth differentiation factor 15 — GDF-15), кардиоспецифичного тропонина Т и ST-2-протеина (Santhanakrishnan R. et al., 2012; van Kimmenade R.R.J., Januzzi J.L.Jr., 2012). При этом только МНУП и NT-pro-МНУП сохраняют свое прогностическое значение для пациентов с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ. Отметим, что кроме МНУП, предикторной ценностью для больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ обладают тропонин Т и высокочувствительный С-реактивный протеин. С другой стороны, прогностическая ценность таких биологических маркеров, как GDF-15, цистатин С, а также альбуминурия, установлена только для фенотипа ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (Santhanakrishnan R. et al., 2012; Brouwers F.P. et al., 2013). Таким образом, прогностические возможности биомаркерной идентификации пациентов с различными фенотипами ХСН также неоднозначны. Для больных со сниженной ФВ ЛЖ доказана высокая прогностическая ценность маркеров миокардиального повреждения (кардиоспецифичные тропонины) и маркеров биомеханического стресса (натрийуретические пептиды), тогда как фенотипические биологические маркеры, характеризующие экспансию внеклеточного матрикса (галектин-3, GDF15), в большей мере помогают реклассифицировать риск пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (Eschaliier R. et al., 2013). Более того, данные, полученные в ходе непосредственного измерения объема внеклеточного матрикса, подтверждают наличие тесной ассоциации между последним и отдаленным прогнозом пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (Wong T.C. et al., 2014). Таким образом, можно предположить, что различные биологические маркеры способны персонализировать оценку риска пациентов с ХСН в зависимости от характера предсуществующего фенотипа дисфункции миокарда.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что характер первичного фенотипического ответа у пациентов с ХСН, вероятно, является основной детерминантой естественной эволюции дисфункции миокарда и в значительной мере определяет риск наступления неблагоприятных клинических исходов в краткосрочной перспективе. Является ли тот или иной фенотип разными сторонами одного заболевания, или последние могут быть рассмотрены как действительно различные по своему

происхождению и патогенезу состояния, лишь объединяемые в совокупный клинический синдром ХСН, еще придется установить дальнейшими исследованиями. В любом случае вновь появляющиеся возможности для изменения нашей точки зрения в отношении наиболее оптимальной биологической мишени для проведения медикаментозной терапии в этой популяции пациентов лишь подтверждают необходимость более детального изучения фенотипических особенностей ХСН.

Список использованной литературы

- Alagiakrishnan K., Banach M., Jones L.G. et al.** (2013) Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults. *Ann. Med.*, 45(1): 37–50.
- Alsamara M., Alharethi R.** (2014) Heart failure with preserved ejection fraction. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 12(6):743–750.
- Ambedkar A.V., Fonarow G.C., Hernandez A.F. et al.** (2009) Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: get with the Guidelines–Heart Failure (GWTG–HF). *Am. Heart J.*, 158: 644–652.
- Bertini M., Ng A.C., Antoni M.L. et al.** (2012) Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 5: 383–391.
- Blais C., Dai S., Waters C. et al.** (2014) Assessing the burden of hospitalized and community-care heart failure in Canada. *Can. J. Cardiol.*, 30(3): 352–358.
- Blecker S., Agarwal S.K., Chang P.P. et al.** (2014) Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 63(2): 123–130.
- Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al.** (2013) Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur. Heart J.*, 34: 1424–1431.
- Burkly L.C., Michaelson J.S., Zheng T.S.** (2011) TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol. Rev.*, 244(1): 99–114.
- Chacon M.R., Richart C., Gomez J.M. et al.** (2006) Expression of TWEAK and its receptor Fn14 in human subcutaneous adipose tissue. Relationship with other inflammatory cytokines in obesity. *Cytokine*, 33(3): 129–137.
- Cho G.Y., Marwick T.H., Kim H.S. et al.** (2009) Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54: 618–624.
- Cleland J.C.F., Sewdberg K., Cohen-Solal A. et al.** (2000) The Euro Heart Failure Survey of The EUROHEART Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur. J. Heart Fail.*, 2: 123–132.
- Curtis J.P., Sokol S.I., Wang Y. et al.** (2003) The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 42: 736–742.
- de Haas H.J., Arbustini E., Fuster V. et al.** (2014) Molecular imaging of the cardiac extracellular matrix. *Circ. Res.*, 114(5): 903–915.
- Dunlay S.M., Pereira N.L., Kushwaha S.S.** (2014) Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin. Proc.*, 89(5): 662–676.
- Ersbøll M., Valeur N., Andersen M.J. et al.** (2013) Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 6(8): 851–860.
- Eschalier R., Fertin M., Fay R. et al.** (2013) Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study. *Circ. Heart Fail.*, 6(6): 1199–1205.
- Eschalier R., Rossignol P., Kearney-Schwartz A. et al.** (2014) Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity. *Hypertension*, 63(4): 740–746.
- Fonarow G.C., Yancy C.W., Albert N.M. et al.** (2007) Improving the use of evidence based heart failure therapies in the outpatient settings: the IMPROVE HF performance improvement registry. *Am. Heart J.*, 154: 12–38.
- Grzywa-Celińska A., Szymgin-Milanowska K., Dyczko M. et al.** (2013) Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Merkur. Lekarski.*, 35(209): 251–253.
- Gupta A., Ghimire G., Hage F.G.** (2014) Guidelines in review: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. Nucl. Cardiol.*, 21(2): 397–399.
- Hogg K., Swedberg K., McMurray J.** (2004) Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43: 317–327.
- Hung C.L., Verma A., Uno H. et al.; VALIANT investigators** (2010) Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56: 1812–1822.
- Iyngkaran P., Thomas M., Majoni W. et al.** (2012) Comorbid heart failure and renal impairment — epidemiology and management. *Cardiorenal Med.*, 2: 281–297.
- Jarolim P.** (2014) Overview of cardiac markers in heart disease. *Clin. Lab. Med.*, 34(1): 1–14.
- Kelder J.C., Cowie M.R., McDonagh T.A. et al.** (2011a) Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*, 97: 959–963.
- Kelder J.C., Cramer M.J., Verweij W.M. et al.** (2011b) Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J. Card. Fail.*, 17: 729–734.
- Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., Lang R.M.** (2007) Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50: 381–396.
- Komamura K.** (2013) Similarities and differences between the pathogenesis and pathophysiology of diastolic and systolic heart failure. *Cardiol. Res. Pract.*, 2013: 824135.
- Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K. et al.; PARAMOUNT investigators** (2014) Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 63(5): 447–456.
- Krishnaswamy P., Lubien E., Clopton P. et al.** (2001) Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am. J. Med.*, 111: 274–279.
- Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S.** (2011) Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.*, 13: 18–28.
- Lindenfeld J., Albert N.M., Boehmer J.P. et al.** (2010) Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J. Card. Fail.*, 16: 475–539.
- Ma C., Chen J., Yang J. et al.** (2014) Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J. Ultrasound. Med.*, 33(2): 287–295.
- Maisel A., Mueller C., Nowak R. et al.** (2010) Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55: 2062–2076.
- McMurray J.J.** (2010) Clinical practice. Systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 362: 228–238.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al.** (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 33: 1787–1847.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)** (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 33: 1750–1757.
- Mosterd A., Hoes A.W.** (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93: 1137–1146.
- Motoki H., Borowski A.G., Shrestha K. et al.** (2012) Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60: 2074–2081.
- Novoyatleva T., Schymura Y., Janssen W. et al.** (2013) Deletion of Fn14 receptor protects from right heart fibrosis and dysfunction. *Basic Res. Cardiol.*, 108(2): 325.
- Obaid F.A., Maskon O., Abdolwahid F.** (2013) Systolic function and intraventricular mechanical dyssynchrony assessed by advanced speckle tracking imaging with N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide for outcome prediction in chronic heart failure patients. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 13(4): 551–559.
- Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A. et al.** (2011) Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur. J. Heart Fail.*, 13: 518–527.
- Ouzounian M., Lee D.S., Liu P.P.** (2008) Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 5: 375–386.
- Paulus W.J., Tschöpe C.** (2013) A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(4): 263–271.
- Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al.** (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 28: 2539–2550.
- Popescu B.A., Andrade M.J., Badano L.P. et al.** (2009) European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.*, 10: 893–905.
- Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P. et al.** (2012) Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.*, 14: 1338–1347.
- Schelbert E.B., Fonarow G.C., Bonow R.O. et al.** (2014) Therapeutic targets in heart failure: re-focusing on the myocardial interstitium. *J. Am. Coll. Cardiol.*, pii: S0735-1097(14)01397-7.
- Snyder M.L., Love S.A., Sorlie P.D. et al.** (2014) Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Popul. Health Metr.*, 12(1): 10.
- Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. et al.** (2001) More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 3: 315–322.
- Su H.M., Lin T.H., Hsu P.C. et al.** (2013) Global left ventricular longitudinal systolic strain as a major predictor of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 99(21): 1588–1596.
- Subzposh F., Gupta A., Hankins S.R., Eisen H.J.** (2014) Management of ACCF/AHA Stage A and B patients. *Cardiol. Clin.*, 32(1): 63–71.
- Tarone G., Balligand J.L., Bauersachs J. et al.** (2014) Targeting myocardial remodeling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, 16(5): 494–508.

Toprak G., Yüksel H., Demirpençe Ö. et al. (2013) Fibrosis in heart failure subtypes. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 17(17): 2302–2309.

van Kimmenade R.R.J., Januzzi J.L.Jr. (2012) Emerging biomarkers in heart failure. *Clin. Chem.*, 58(1): 127–138.

van Linthout S., Miteva K., Tschöpe C. (2014) Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovasc. Res.*, 102(2): 258–269.

van Veldhuisen D.J., Linssen G.C., Jaarsma T. et al. (2013) B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61(14): 1498–1506.

Wong T.C., Piehler K.M., Kang I.A. et al. (2014) Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur. Heart J.*, 35(10): 657–664.

Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick C.A. (2013) The role of endostatin in fibroproliferative disorders. - as a candidate for anti-fibrosis therapy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 36(6): 452–458.

Yamamoto K., Sakata Y., Ohtani T. et al. (2009) Heart failure with preserved ejection fraction: what is known and unknown. *Circ. J.*, 73(3): 404–410.

Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(16): e147–239.

Yin Q.S., Shi B., Dong L., Bi L. (2014) Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic

peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J. Geriatr. Cardiol.*, 11(1): 79–82.

Zhang K.W., French B., May Khan A. et al. (2014) Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J. Am. Heart Assoc.*, 3(1): e000550.

Систолічна та діастолічна серцева недостатність: дві сторони одного процесу? Огляд літератури

О.Є. Березин

Резюме. Огляд присвячений обговоренню клінічних, патофізіологічних, прогностичних відмінностей у пацієнтів із двома фенотипами хронічної серцевої недостатності (ХСН), представленими як систолічна чи діастолічна дисфункція міокарда. Розглядаються концептуальні моделі формування ХСН виходячи з можливості існування двох різних у патогенетичному і прогностичному аспекті фенотипів дисфункції міокарда. Наведено дані щодо біомаркерної ідентифікації ризику пацієнтів із ХСН залежно від величини фракції викиду лівого шлуночка.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція, прогноз, клінічні наслідки.

Systolic and diastolic heart failure: two sides of the process? Review

A.E. Berezin

Summary. The review is devoted to discussion of clinical, pathophysiological, prognostic differences in patients with two phenotypes of chronic heart failure (CHF), represented as systolic or diastolic myocardial dysfunction. The conceptual model of the formation of CHF based on the possible existence of two different pathogenetic and prognostic aspects of the phenotypes of myocardial dysfunction is discussed. Data on the biomarker risk identification in patients with CHF as a function of left ventricular ejection fraction are presented.

Key words: chronic heart failure, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, prognosis, outcomes.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 27.04.2014

Реферативна інформація

Парадокса ожирения не существует?

Связь между избыточной массой тела/ожирением и повышением риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний установлена уже достаточно давно и многократно подтверждена результатами исследований.

Однако в последнее десятилетие широко обсуждается тема «парадокса ожирения», согласно которому, несмотря на повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, при развитии острых состояний показатели выживаемости у пациентов с избыточной массой тела могут быть лучшими. Предполагалось, что это может внести свои коррективы в существующие критерии нормальной и избыточной массы тела. Эта тема подробно рассмотрена в предыдущих публикациях.

Само существование такого парадокса весьма дискуссионно; предполагается, что свидетельствующие в его пользу результаты исследований получены вследствие погрешностей в расчетах. С другой стороны, согласно иным теориям, у лиц с большим запасом жировой ткани менее выражен дефицит энергетических субстратов в период острой декомпенсации. Не исключается, что свое положительное влияние оказывают лептин, адипонектин, обладающие кардио- и ангиопротекторным действием.

Однако, согласно результатам нового эпидемиологического исследования, опубликованном 2 июня 2014 г. в онлайн-версии журнала «JAMA Neurology», «парадокс ожирения» не наблюдается среди пациентов с инсультом.

Кристиан Дехлендорф (Christian Dehrendorff) и его коллеги из Исследовательского центра Датского общества рака (Danish Cancer Society Research Center), Копенгаген, изучали выживаемость больных после инсульта в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Чтобы снизить вероятность погрешностей, они анализировали только смертность вследствие зарегистрированного инсульта (инсульт указан как причина смерти в свидетельстве о смерти, наступившей в течение ≤1 мес после инсульта).

Авторы изучали данные общегосударственного реестра Danish Stroke Register, содержащего информацию обо всех

госпитализациях по причине инсульта в Дании за период 2003–2012 гг., а также реестр причин смерти. В исследование были включены все зарегистрированные пациенты (n=71 617), для которых были доступны данные касательно ИМТ (n=53 812), возраста, пола, гражданского и социально-экономического состояния, степени тяжести и подтипа инсульта, сердечно-сосудистого профиля.

За вышеуказанный период 7878 (11%) пациентов умерли в течение 1-го месяца после инсульта, из них в 5512 (70%) случаях именно инсульт был причиной смерти. Из пациентов, у которых была доступна информация об ИМТ, 9,7% имели недостаточную массу тела, 39% — нормальную, 34,5% — избыточную, а 16,8% страдали ожирением. При этом установлена обратная зависимость между ИМТ и средним возрастом развития инсульта (высокий ИМТ ассоциируется с развитием инсульта в молодом возрасте) (p<0,001).

Различий по смертности между группами пациентов в зависимости от их массы тела не установлено. Смертность в течение ≤1 мес после инсульта среди больных с избыточной массой тела (отношение рисков (ОР) 0,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,04) и ожирением (ОР 1,0; 95% ДИ 0,88–1,13) не отличалась от таковой среди больных с нормальной массой тела (референтная группа). Анализ смертности в течение ≤1 нед дал сходные результаты.

Таким образом, проведенное исследование не дает возможности подтвердить наличие «парадокса ожирения». Результаты, полученные на достаточно большой выборке, свидетельствуют, что ожирение и избыточная масса тела не связаны с более низким риском смерти после инсульта. В то же время среди пациентов с избыточной массой тела не отмечено повышения смертности вследствие инсульта, хотя и установлена обратная корреляция между ИМТ и возрастом развития инсульта.

Dehrendorff C., Andersen K.K., Olsen T.S. (2014) Body Mass Index and Death by Stroke No Obesity Paradox.

Алина Жигунова