

Некрасов А. А.¹, Тимощенко Е. С.², Карпущина Е. В.¹, Мельниченко О. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² – ГБУЗ НО «ГКБ № 5», 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ И НЕЗНАЧИТЕЛЬНО НАРУШЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КАК ЧАСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СНсФВ, СНпФВ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Ссылка для цитирования: Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Карпущина Е. В., Мельниченко О. В. Сердечная недостаточность с сохраненной и незначительно нарушенной фракцией выброса и сердечно-сосудистые события: патогенетические взаимосвязи как часть сердечно-сосудистого континуума. Кардиология 2017;57(S2):337–342

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние декомпенсации СН у больных с сохраненной или незначительно нарушенной ФВ на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при 5-летнем наблюдении. **Материалы и методы.** Наблюдали 33 пациента с артериальной гипертензией и СН с сохраненной или незначительно нарушенной ФВ (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, в среднем $500,1 \pm 590,32$ пг/мл и ФВ $\geq 40\%$, в среднем $57,0 \pm 10,29\%$) в течение 5 лет. Исходно оценивали ЭхоКГ, маркеры иммунновоспалительных и гормональных сдвигов (эндотелин, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), альдостерон, ренин). Конечной точкой считали развитие острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Для выявления предикторов, связанных с риском ССС, применяли однофакторный регрессионный анализ. Для определения пороговых уровней предикторов, которые достоверно предсказывали бы этот риск, использовали ROC-анализ. **Результаты.** За 5-летний период развитие ССС отмечено у 13 (39,4%) больных. В число предикторов ССС вошло изначальное повышение креатинина, ИЛ-6, NT-proBNP, большее снижение ФВ ($p < 0,05$ для каждого из факторов). По ROC-анализу, NT-proBNP $\geq 235,8$ пг/мл предсказывал ССС наиболее эффективно (чувствительность 92,3%, специфичность 60%, площадь под кривой 0,736; $p = 0,045$). При сопоставлении подгрупп пациентов, имевших исходные значения NT-proBNP ниже или выше найденного порога ($n = 13$ и $n = 20$ соответственно), выявлена ассоциация большей степени декомпенсации СН с активацией нейрогормональных систем и с худшим прогнозом. В том числе у лиц с большими уровнями NT-proBNP были выше ИЛ-6 ($p = 0,048$), креатинин ($p = 0,047$), доля пациентов с развитием ССС ($p = 0,008$). **Выводы.** К числу возможных механизмов развития осложнений ССЗ при СН с сохраненной и незначительно нарушенной ФВ относится активация иммунновоспалительных систем. В свою очередь, одним из факторов, интенсифицирующих выработку провоспалительных цитокинов, может стать сам процесс декомпенсации СН. Не исключена особая роль напряжения стенок сердца в плане увеличения активности воспалительного процесса и самостоятельного влияния на развитие острых осложнений ССЗ.

Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Karpukhina E. V.¹, Melnichenko O. V.¹

¹ – Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod 603005

² – Municipal Clinical Hospital #5, Nesterova 34, Nizhnij Novgorod 603005

HEART FAILURE WITH PRESERVED AND SLIGHTLY IMPAIRED EJECTION FRACTION AND CARDIOVASCULAR EVENTS: PATHOGENETIC INTERRELATIONS AS A PART OF THE CARDIOVASCULAR CONTINUUM

KEYWORDS: HFpEF, HFiEF, CARDIOVASCULAR EVENTS, PATHOGENETIC INTERRELATIONS, SYSTEMIC INFLAMMATION

For citation: Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Karpukhina E. V., Melnichenko O. V. Heart failure with preserved and slightly impaired ejection fraction and cardiovascular events: Pathogenetic interrelations as a part of the cardiovascular continuum. Kardiologiia. 2017;57(S2):337–342

SUMMARY

Aim. To evaluate the effect of decompensated HF with preserved or slightly impaired EF on the risk of cardiovascular complications during a 5-year follow-up. **Materials and methods.** 33 patients with arterial hypertension and HF with preserved or slightly impaired EF (NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, mean, 500.1 ± 590.32 pg/ml and EF $\geq 40\%$, mean, $57.0 \pm 10.29\%$) were observed for 5 years. EchoCG, markers of immune inflammation and hormonal changes (endothelin, tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), aldosterone, renin) were evaluated at baseline. The endpoint was development of acute fatal and non-fatal cardiovascular events (CVEs). The one-way regression analysis was used to identify predictors of the risk for CVEs. The ROC analysis was used to determine “threshold levels” of significant predictors for this risk. **Results.** During the 5-year follow-up period, CVEs developed in 13 (39.4%) patients. The CVE predictors included baseline increases in creatinine and IL-6, NT-proBNP and a greater decrease in EF ($p < 0.05$ for each factor). The ROC analysis showed that NT-proBNP ≥ 235.8 pg/ml was the most effective predictor of CVEs (sensitivity, 92.3%; specificity, 60%; area under the curve, 0.736; $p = 0.045$). Comparison of patient subgroups with baseline values of NT-proBNP higher or lower than the predetermined threshold ($n = 13$ and $n = 20$, respectively) detected an association of more severe HF decompensa-

tion with activation of neurohormonal systems and a worse prognosis. Specifically, patients with higher NT-proBNP had also higher levels of IL-6 ($p=0.048$) and creatinine ($p=0.047$) and a greater proportion of patients with CVEs ($p=0.008$). *Conclusions.* Possible mechanisms of cardiovascular complications in HF with preserved or slightly impaired ejection fraction include activation of immune inflammatory systems. In its turn, the process of heart failure decompensation itself can become a factor intensifying production of proinflammatory cytokines. Heart wall tension may play a special role in the increased activity of inflammatory process and exert an independent effect on development of acute complications in CVDs.

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется растущей распространенностью, высокой клинической и прогностической значимостью [1–5]. Понимание патофизиологических механизмов СН прошло сложную трансформацию от простой кардиоренальной и гемодинамической модели до концепции системного и многофакторного процесса, включающего гемодинамические перегрузки, активацию нейрогуморальных систем, натрийуретических пептидов, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и клеточную дезадаптацию [5–7].

Однако большинство масштабных исследований, касающихся клинических исходов и патогенеза осложнений при СН, включали больных с низкой ФВ (менее 40%, СНнФВ). В то же время механизмы прогрессирования СН с сохраненной ФВ (50% и более, СНсФВ) и с промежуточной ФВ (от 40 до 49%, СНпФВ) остаются предметом дискуссий [2].

С точки зрения патофизиологии, развитие СНсФВ, помимо нарушений диастолы ЛЖ, связывают с несколькими основными механизмами: активацией системного воспаления, эндотелиальной дисфункцией, изменениями миокарда (фиброзом, нарушениями экстрацеллюлярного матрикса, гипертрофией), микроваскулярной ишемией [8–12]. Заметную патогенетическую роль играют также различные кардиальные и экстракардиальные коморбидные состояния, негативное влияние которых на прогноз может быть реализовано через увеличение активности системного воспаления [13].

Прогрессирование СНсФВ четко ассоциируется с увеличением активности провоспалительных цитокинов [14–16]. С другой стороны, доказано, что системное воспаление увеличивает риск сердечно-сосудистых событий (ССС) у разных категорий больных [17–19]. Исходя из этого нельзя исключить негативное влияние самого факта прогрессирования СНсФВ на риск ИБС и ее острых осложнений в будущем, прежде всего за счет активации провоспалительных систем.

Тем не менее этот аспект патогенетических взаимосвязей между СНсФВ и осложнениями ИБС остается недостаточно изученным, а место острых коронарных событий в сердечно-сосудистом континууме чаще рассматривают в контексте повреждения миокарда, нарушений сократимости и снижения ФВ.

Однако взаимосвязь между СНсФВ и ССС явно носит более многогранный характер, что косвенно подтверж-

дается некоторыми исследованиями. Например, имеются данные масштабного мета-анализа о положительном влиянии статинов на выживаемость больных с СНсФВ, в том числе без коронарного анамнеза [20]. Не исключено, что некоторые звенья патогенеза данной формы СН (например, активация провоспалительных цитокинов) могут вести не только к ее декомпенсации, но и к повышению риска ССС, тогда как прием статинов его независимо снижает.

Исходя из перечисленных предпосылок, изучение патогенетических взаимосвязей между диастолической СН и ССС с учетом прогностической роли маркеров системного воспаления представляется важным для уточнения роли и места данной формы СН в сердечно-сосудистом континууме.

Цель работы: оценить связь некоторых признаков декомпенсации СН у больных с сохраненной или промежуточной ФВ с риском развития ССС при 5-летнем наблюдении; уточнить, в какой мере она может быть опосредована исходной активацией иммуновоспалительных систем.

Материалы и методы

По дизайну проведенное исследование было открытым, сравнительным, носило проспективный характер и предполагало 5-летнее динамическое наблюдение. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижний Новгород. В него были включены 33 пациента с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, у которых диагностировали СН с сохраненной или незначительно нарушенной ФВ; последующая оценка подтвердила соответствие диагноза СН критериям ESC 2016 года [5]. В том числе у всех обследованных имелись: симптомы СН, повышение уровня натрийуретических пептидов (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл), ЭхоКГ признаки диастолической дисфункции и/или структурного заболевания сердца (гипертрофии ЛЖ и/или увеличения левого предсердия). Исходное обследование пациентов осуществлялось в период декомпенсации СН. Клинически декомпенсация проявлялась в основном усилением симптомов СН с нарастанием признаков левостороннего и/или правостороннего застоя (появлением или усилением ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки, двусторонних хрипов в легких, пери-

ферических отеков и других характерных проявлений). В ряде случаев выявлялась тахи- или брадикардия, признаки гипоперфузии для изучаемого контингента больных были значительно менее характерны. При этом ФВ ЛЖ у всех пациентов превышала 40%. В исследование не включали больных с тяжелыми заболеваниями печени, почек и онкологической патологией.

Средний возраст обследованных составил $62,3 \pm 7,7$ лет, средний ИМТ – $27,5 \pm 6,43$ кг/м², среди них было 19 (57,6%) мужчин, у всех имелись АГ и СН с сохраненной или промежуточной ФВ, коронарный анамнез выявлялся у 7 (21,2%), в том числе ИМ у 3 (9,1%) пациентов.

У больных исходно оценивали данные ЭхоКГ, уровень NT-проBNP, иммуновоспалительные и гормональные показатели. Далее при 5-летнем динамическом наблюдении отслеживалось наступление «конечной точки», которой считали развитие острых фатальных и нефатальных ССС.

Для выявления предикторов ССС применяли однофакторный регрессионный анализ. В том числе оценивалась предсказывающая ценность NT-проBNP, а также с помощью ROC-анализа определялся его пороговый уровень, достоверно ассоциированный с высоким риском ССС. В конце 5-летнего периода наблюдения все пациенты были разделены на две группы – с исходными уровнями NT-проBNP выше или ниже установленного порога (группа 1 и группа 2, более подробная характеристика групп представлена ниже) и ретроспективно сопоставлены.

По результатам сравнительного анализа, а также по данным регрессионного и ROC-анализов, выявляли факторы, ассоциированные с высоким риском ССС, и оценивали их возможную патофизиологическую роль в развитии острых ССС у больных с СНсФВ и СНпФВ.

ЭхоКГ проводили на аппарате VIVID 7 по стандартным рекомендациям. Определяли размеры левого предсердия (ЛП), конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры ЛЖ и их индексы (ИЛП, ИКСРАЖ и ИКДРАЖ), рассчитывали массу миокарда (ММ) и ее индекс (ИММ). Оценивали передне-задний размер ПЖ в диастолу, определяли его индекс (ИПЖ) и рассчитывали среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, ммрт.ст.). В импульсном режиме определяли интегральные скорости трансмитрального и транстрикуспидального потоков в раннюю и позднюю диастолу и их соотношения (Е/А МК и Е/А ТК).

Уровень NT-проBNP оценивали иммунохимическим методом на анализаторе Elecsys фирмы Roche Diagnostics. Концентрацию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови определяли иммуноферментным методом на оборудовании Tecan Sunrise (Tecan Trading AG, Швейцария). Концентрацию альдостерона и активность ренина в плазме изучали посред-

ством радиоиммунологического исследования, для чего применялись наборы фирмы IMMUNOTECH (Чехия). Для определения уровня эндотелина (ЭТ) использовали иммуноферментный набор компании БиоХимМак.

При статистическом анализе для сравнения качественных показателей применяли точный критерий Фишера, количественных показателей в 2 группах – критерий Манна–Уитни. Для выявления возможных предикторов ССС применяли однофакторный анализ в модели логистической регрессии. Для поиска пороговых уровней предикторов, которые достоверно предсказывали бы этот риск, использовали ROC-анализ. Данные представлены как $M \pm SD$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За время наблюдения острые фатальные и нефатальные ССС возникали у 13 (39,4%) больных. При этом прогрессирующая стенокардия была отмечена у 8 (24,2%) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (6,06%), ИМ – у 2 (6,06%), внезапная коронарная смерть – у 1 (3,03%). Умерли 3 пациента, из них 2 (6,06%) – от сердечно-сосудистых причин.

С учетом достижения конечной точки 13 пациентами мы проанализировали, в какой мере факт декомпенсации СН на момент исходного обследования влиял на риск ССС в течение дальнейшего 5-летнего наблюдения.

Поскольку основным лабораторным тестом, документирующим наличие и ухудшение СН, является уровень NT-проBNP, его роль в качестве предиктора ССС у данной категории пациентов оценивали в первую очередь. По данным ROC-анализа уровень NT-проBNP $\geq 235,8$ пг/мл на исходном визите предсказывал ССС в течение последующего 5-летнего наблюдения с наибольшей диагностической эффективностью (чувствительность 92,3%, специфичность 60%, площадь под ROC-кривой 0,736 («хорошее» качество модели); $p = 0,045$).

С учетом найденной «точки отсечения» NT-проBNP всех пациентов ретроспективно подразделили на 2 группы, включавшие больных с исходными значениями NT-проBNP $<$ или \geq найденного порога ($n = 13$ и $n = 20$ соответственно), а затем сопоставили их. При этом учитывалось, что все больные имели СНсФВ или СНпФВ [2, 5], а большее увеличение уровня NT-проBNP подразумевало также и большую степень декомпенсации СН на момент включения в исследование.

Группы 1 и 2 не различались по возрасту ($62,1 \pm 8,22$ и $62,5 \pm 7,56$ лет; $p = 0,93$) и ИМТ ($26,8 \pm 7,33$ и $28,0 \pm 5,93$ кг/м²; $p = 0,52$), но при этом во 2-й группе оказалось больше мужчин [4 (30,8%) и 15 (75%) мужчин соответственно; $p = 0,031$]. Между группами не было различий по долям лиц, изначально имевших диагноз

ИБС (2 (15,4%) и 5 (25%); $p=0,98$) и постинфарктный кардиосклероз (1 (7,7%) и 2 (10,0%) обследованных, $p=0,69$), а также по офисным уровням САД ($151,3 \pm 15,62$ и $147,3 \pm 21,36$ мм рт. ст.; $p=0,38$) и ДАД ($89,2 \pm 8,50$ и $85,7 \pm 8,78$ мм рт. ст.; $p=0,39$). Все пациенты исходно и в периоде наблюдения получали медикаментозную терапию, которая подразумевала как лечение собственно СН, так и коррекцию имевшихся ССЗ (включая АГ) и сопутствующей патологии. Наиболее часто назначались ингибиторы АПФ [в 1-й группе – 8 (61,5%) пациентам, во 2-й – 10 (50%), $p=0,72$], β -АБ (соответственно 7 (53,8%) и 12 (60%) пациентам, $p=0,99$), сартаны (4 (30,7%) и 9 (45%) пациентам, $p=0,49$), антагонисты альдостерона (4 (30,7%) и 8 (40%) пациентам; $p=0,72$), диуретики (6 (46,1%) и 8 (40%) пациентам; $p=0,99$). Оценка особенностей фармакотерапии у включенных в исследование пациентов подтверждает ее однородность в обеих группах наблюдения.

Результаты сопоставления частоты неблагоприятных исходов и исходных значений изучаемых параметров в группах 1 и 2 представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, имелась четкая ассоциация большей степени выраженности СН с активацией иммуновоспалительных и нейрогормональных систем, с одной стороны, и с увеличением риска развития ССС в ходе дальнейшего наблюдения – с другой. Так, в группе 2, то есть сре-

ди пациентов с большей выраженностью СН, доля лиц, достигших «конечной точки», была в 7,8 раз выше, чем в группе 1 ($p=0,008$). При этом у лиц с большим уровнем NT-proBNP были выше уровни ИЛ-6 ($p=0,048$) и креатинина ($p=0,047$), а также прослеживалась тенденция к большей активности ЭТ ($p=0,083$) и в меньшей степени ренина ($p=0,12$).

Известно, что ИЛ-6 является мощным провоспалительным цитокином, к числу биологических эффектов которого относится индукция синтеза белков острой фазы воспаления, стимуляция дифференцировки и секреции антител В-клетками. ЭТ способствует бронхо- и вазоконстрикции, пролиферации фибробластов и митогенной активности гладкомышечных клеток и моноцитов, является главным вазоконстрикторным пептидом (вазоконстрикторный потенциал ЭТ в 10 раз выше, чем у АП). С учетом перечисленных биологических эффектов нельзя исключить, что характерное для декомпенсации СН увеличение содержания ИЛ-6 и тенденция к увеличению уровня ЭТ могут иметь долгосрочные негативные последствия, создавая условия для формирования, прогрессирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек и повышая в конечном итоге риск развития ССС у данной категории больных.

Кроме того, прогрессирование течения СНсФВ или СНпФВ ассоциировалось с увеличением креатинина,

Таблица 1. Частота развития осложнений при 5-летнем наблюдении и исходные показатели системного воспаления, гормонального статуса и структурно-функционального состояния сердца в 1-й и 2-й группах наблюдения

Признак	Все (n=33)	Группа 1 (NT-proBNP < порога) (n=13)	Группа 2 (NT-proBNP ≥ порога) (n=20)	P
Исходы, абс. (%)	3 (9,09%)	0 (0%)	3 (15,0%)	0,1
Смерть	13 (39,4%)	1 (7,7%)	12 (60,0%)	0,008
Все ССС, в т. ч.				
• Прогрессирование стенокардии	8 (24,2%)	1 (7,7%)	7 (35,0%)	–
• ОНМК	2 (6,06%)	0 (0%)	2 (10,0%)	–
• ИМ	2 (6,06%)	0 (0%)	2 (10,0%)	–
• Внезапная коронарная смерть	1 (3,03%)	0 (0%)	1 (5,0%)	–
NT-proBNP, пг/мл	$500,1 \pm 590,32$	$174,9 \pm 31,94$	$711,5 \pm 683,27$	0,000
Креатинин, мкмоль/мл	$104,4 \pm 22,32$	$92,7 \pm 21,98$	$113,0 \pm 18,92$	0,047
ФНО- α , пг/мл	$5,9 \pm 9,82$	$6,0 \pm 6,02$	$5,9 \pm 11,69$	0,48
ИЛ-6, пг/мл	$5,4 \pm 7,47$	$2,7 \pm 3,16$	$7,3 \pm 9,11$	0,048
Эндотелин, пг/мл	$1,7 \pm 3,83$	$0,9 \pm 2,47$	$2,3 \pm 3,07$	0,083
КАП, пг/мл	$65,7 \pm 78,949$	$69,6 \pm 99,20$	$62,4 \pm 60,96$	0,37
АРП, нг/мл/час	$6,7 \pm 8,89$	$5,1 \pm 8,33$	$8,0 \pm 8,37$	0,12
ФВ, %	$57,0 \pm 10,29$	$59,3 \pm 12,09$	$55,4 \pm 8,94$	0,62
ИЛП, см/м ²	$2,2 \pm 0,24$	$2,1 \pm 0,23$	$2,3 \pm 0,22$	0,008
ИКДР, см/м ²	$2,8 \pm 0,37$	$2,8 \pm 0,29$	$2,8 \pm 0,42$	0,87
ИКСП, см/м ²	$1,9 \pm 0,35$	$1,9 \pm 0,27$	$2,0 \pm 0,40$	0,60
ИММ, г/м ²	$126,4 \pm 39,62$	$116,0 \pm 37,18$	$133,2 \pm 40,59$	0,14
ИПЖ, см/м ²	$1,7 \pm 0,22$	$1,7 \pm 0,27$	$1,75 \pm 0,20$	0,65
СрДЛА, мм рт. ст.	$32,8 \pm 8,00$	$28,65 \pm 7,34$	$34,7 \pm 7,74$	0,006
Е/А МК	$1,14 \pm 0,382$	$1,35 \pm 0,450$	$0,94 \pm 0,143$	0,004
Е/А ТК	$1,28 \pm 0,845$	$1,22 \pm 0,355$	$1,35 \pm 1,167$	0,41

КАП – концентрация альдостерона в плазме; АРП – активность ренина плазмы; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

что в совокупности с недостоверной тенденцией к повышению активности ренина указывало на нарушение функции почек и также могло негативно влиять на прогноз.

Параллельно с указанными иммуновоспалительными и биохимическими сдвигами у пациентов с большим повышением NT-проBNP выявлялись изменения ЭхоКГ показателей, косвенно свидетельствующие о большем нарушении диастолической функции ЛЖ, в том числе возрастание ИЛП ($p=0,008$) и снижение E/A МК ($p=0,004$), при том, что различий сократимости миокарда по показателю ФВ не отмечалось ($p=0,62$). Кроме того, для данного контингента было характерно большее увеличение СрДЛА ($p=0,006$), отражающее ухудшение гемодинамики малого круга при прогрессировании СН.

Для выявления предикторов ССС у изучаемого контингента больных и уточнения разделительных уровней, ассоциированных с риском ССС показателей, был применен однофакторный регрессионный анализ и построены характеристические кривые.

При применении ROC-анализа близкая к статистически значимой модель была построена для ИЛ-6, уровень которого в 3,43 пг/мл предсказывал риск ССС с диагностической чувствительностью 66,7%, диагностической специфичностью 81,8% при площади под кривой 0,715 и $p=0,081$.

Поскольку неблагоприятные исходы были зарегистрированы у небольшого числа больных, представляется затруднительным дать оценку связи характера диагностированного ССС с тем или иным из исследованных признаков декомпенсации СН. Вместе с тем следует обратить внимание на тот факт, что у всех лиц, имевших в дальнейшем фатальные ССС и ИМ, исходно отмечалось превышение пороговых уровней как NT-проBNP, так и ИЛ-6.

По результатам однофакторного анализа (табл. 2), риск фатальных и нефатальных ССС у лиц с СНсФВ и СНпФВ достоверно увеличивался в случае исходно высоких показателей NT-проBNP и ИЛ-6. Эти данные подтверждают негативное влияние прогрессирования СН на прогноз, возможно, отчасти опосредованное ее ассоциацией с активацией системного воспаления. Кроме того, негативную предсказывающую ценность имели повышение уровня креатинина и снижение ФВ внутри характерного для данной категории больных диапазона.

Таблица 2. Предикторы ССС при СН с сохраненной и промежуточной ФВ по данным 5-летнего наблюдения

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Креатинин	1,10 (1,00; 1,21)	0,001
ФВ	0,91 (0,82; 1,01)	0,033
NT-проBNP >235,8 пг/мл	18,0 (1,77; 182,8)	0,001
ИЛ-6 >3,4 пг/мл	7,0 (1,09; 182,0)	0,001

Обсуждение

Полученные данные позволяют расширить представления о роли и месте СНсФВ или СНпФВ в сердечно-сосудистом континууме. Ухудшение диастолической функции и прогрессирование СН ассоциируется с неблагоприятными иммуновоспалительными и гормональными сдвигами, включая рост активности ИЛ-6 и выработки ЭТ. При этом очень важно, что при определенном напряжении стенок полостей сердца (выше некоторого порогового уровня NT-проBNP) в процессе развития СНсФВ эта активность значительно нарастает и, таким образом, больше может быть связана уже с существованием самой СН, а не с другими причинами. В свою очередь, негативно направленные изменения профиля провоспалительных цитокинов и гормонального фона создают предпосылки для ускоренного развития и дестабилизации атеросклеротических процессов, тем самым повышая риски острых сердечно-сосудистых осложнений. Развитие ССС неизбежно ведет к снижению сократительной функции сердца с последующим переходом в СН со сниженной ФВ и дальнейшим ухудшением прогноза.

При этом важно отметить 2 факта. Во-первых, в начале исследования группы больных с большей и с меньшей степенью СН не различались по частоте выявления ИБС и ИМ в анамнезе (как уже было указано при описании групп). Следовательно, высокая частота ССС на фоне более тяжелой СН не может объясняться исходно большим числом лиц с выраженным коронарным атеросклерозом. Во-вторых, примечательно, что уровень NT-проBNP имел наибольшую прогностическую ценность среди всех предикторов ССС (включая уровни провоспалительных цитокинов) при регрессионном анализе (табл. 2). Кроме того, только при оценке взаимосвязи NT-проBNP с риском ССС удалось построить достоверную ROC-модель с высокими показателями диагностической чувствительности и специфичности. При попытке создать аналогичные статистические модели для других показателей наилучший результат получили для уровня ИЛ-6, но и в этом случае, как уже указывалось, порог статистической значимости не был достигнут. Соответственно данные регрессионного и ROC-анализа позволяют предположить, что взаимосвязь между степенью СН и риском ССС только отчасти опосредуется активацией системного воспаления, но не исчерпывается ею, включая и другие обеспечивающие ее патогенетические механизмы.

Вероятно, в процессе развития СНсФВ наступает такой момент, когда напряжение стенок сердца становится самостоятельным и важнейшим фактором увеличения активности воспалительного процесса и нейрогормональных нарушений и само по себе способно оказывать влияние на развитие острых осложнений ССС.

Итак, к числу возможных механизмов, участвующих в формировании осложнений ССЗ при СНсФВ и СНпФВ, относится активация иммуновоспалительных систем. В свою очередь, одним из факторов, интенсифицирующих выработку провоспалительных цито-

кинов, может стать сам процесс декомпенсации СН. Нельзя исключить особой роли напряжения стенок сердца в увеличении активности воспалительного процесса, а также его самостоятельного влияния на развитие острых осложнений ССЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12 (2):63–8. DOI:10.18087/rhfj.2011.2.1510 [Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S. i dr. Istinnaya rasprostranennost' XSN v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federaczii (issledovanie E`POXA, gospital'ny'j e'tap). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2011;12 (2):63–8. DOI:10.18087/rhfj.2011.2.1510].
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346 [Mareev V. Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A. i dr. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (XSN). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346].
3. Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13 (5):255–66 [Mareev Yu. V., Gerasimova V.V., Goryunova T.V., Petrukhina A. A., Danielyan M. O., Kapanadze L. G. i dr. Faktory', opredelyayushhie prognoz pri xronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: rol' shiriny i morfologii kompleksa QRS. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2012;13 (5):255–66].
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8):7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federaczii: chto segodnya my' znaem i chto dolzhny delat'. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; (8):7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13].
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Терещенко С.Н., Жириков И.В., Насонова С.Н., Николаева О.А., Ледяхова М.В. Патфизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? Российский Кардиологический Журнал. 2016; (9 (137)): 52–64 [Tereshhenko S.N., Zhironov I.V., Nasonova S.N., Nikolaeva O.A., Ledyakhova M.V. Patofiziologiya ostroj serdechnoj nedostatochnosti. Chto novogo? Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal. 2016; (9 (137)): 52–64].
7. Lim SL, Lam CSP, Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36 (31):2050–60. DOI:10.1093/eurheartj/ehv132.
8. Gallet R, de Couto G, Simsolo E, Valle J, Sun B, Liu W et al. Cardiosphere-derived cells reverse heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in rats by decreasing fibrosis and inflammation. JACC Basic Transl Sci. 2016;1 (1–2):14–28. DOI:10.1016/j.jacbs.2016.01.003.
9. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2016;4 (4):312–24. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
10. Franssen C, González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. Neth Heart J. 2016;24 (4):259–67. DOI:10.1007/s12471-016-0812-z.
11. Tokitsu T, Yamamoto E, Hirata Y, Kusaka H, Fujisue K, Sueta D et al. Clinical significance of pulse pressure in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2016;18 (11):1353–61. DOI:10.1002/ejhf.559.
12. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? Eur Heart J. 2017;38 (7):478–88. DOI:10.1093/eurheartj/ehv760.
13. Garg A, Virmani D, Agrawal S, Agarwal C, Sharma A, Stefanini G et al. Clinical Application of Biomarkers in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Review. Cardiology. 2017;136 (3):192–203. DOI:10.1159/000450573.
14. Ruiz Ortega RA, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M. [Diagnosis of acute heart failure and relevance of biomarkers in elderly patients]. Med Clin (Barc). 2014;142 Suppl 1:20–5. DOI:10.1016/S0025-7753 (14) 70078-8.
15. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. Heart Fail Rev. 2012;17 (2):177–90. DOI:10.1007/s10741-011-9261-3.
16. Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2010;7 (2):66–74. DOI:10.1007/s11897-010-0009-5.
17. Poredos P, Jezovnik MK. The Role of Inflammatory Biomarkers in the Detection and Therapy of Atherosclerotic Disease. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14 (6):534–46.
18. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. J Atheroscler Thromb. 2017;24 (1):39–46. DOI:10.5551/jat.34884.
19. Opstad TB, Arnesen H, Pettersen AA, Seljeflot I. Combined Elevated Levels of the Proinflammatory Cytokines IL-18 and IL-12 Are Associated with Clinical Events in Patients with Coronary Artery Disease: An Observational Study. Metab Syndr Relat Disord. 2016;14 (5):242–8. DOI:10.1089/met.2015.0130.
20. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. Int J Cardiol. 2016;214:301–6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.03.186.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 22/08/2017