

НОВЫЕ АКЦЕНТЫ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ФОКУС НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

О.М. Драпкина*, Л.О. Палаткина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Долгое время систолическую дисфункцию миокарда традиционно ассоциировали с тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рост числа пациентов, имеющих симптомы ХСН при отсутствии нарушения насосной функции сердца, привлек внимание специалистов к так называемой ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН с СФВ), прогноз при которой может быть столь же плохим, как и при ХСН со сниженной ФВ. Значительные изменения взглядов на патогенез ХСН привели к созданию новых терапевтических подходов в лечении этого заболевания. Однако, в настоящее время, отсутствует убедительная доказательная база снижения смертности больных ХСН с СФВ при использовании общеизвестных терапевтических средств. Это заставляет вести активные поиски новых биологических маркеров нарушения диастолической функции сердца. Участие провоспалительных цитокинов, в частности GDF-15, в процессах снижения эластичности и нарушения релаксации миокарда левого желудочка может иметь огромное значение в разработке новых лекарственных агентов, призванных задержать прогрессирование ХСН с СФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, воспаление, цитокины, GDF-15

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):317-321

New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers

O.M. Drapkina*, L.O. Palatkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

For the long time the systolic myocardial dysfunction was traditionally associated with the severity of chronic heart failure (CHF). Increasing number of patients with symptoms of CHF but without systolic dysfunction has drawn the attention of specialists to so-called CHF with preserved ejection fraction. Prognosis in CHF with preserved ejection fraction may be as bad as in CHF with reduced ejection fraction. Significant changes in views on the pathogenesis of CHF led to the creation of new therapeutic approaches in the treatment of this disease. However, at present, convincing evidence base of mortality reduction in patients with CHF with preserved ejection fraction using well-known therapeutic agents is unavailable. It makes conduct active searches for new biological markers of diastolic heart function. Participation of proinflammatory cytokines, in particular GDF-15, in the process of elasticity reduction and relaxation disorders of left ventricular myocardium, may be of great importance in the development of new medical agents designed to delay the progression of CHF with preserved ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, chronic heart failure with preserved ejection fraction, inflammation, cytokines, GDF-15

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):317-321

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Долгое время предметом многочисленных исследований являлись механизмы систолической дисфункции миокарда, которую традиционно ассоциировали с тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако в последние десятилетия врачи столкнулись с ростом числа пациентов, имеющих признаки и симптомы ХСН, и отсутствие или минимальные нарушения насосной функции сердца, что привлекло внимание специалистов к роли нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) в клиническом течении и прогнозе ХСН, т.е. к так называемой ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН с СФВ). По данным некоторых исследователей минимальная диастолическая дисфункция восьмикратно увеличивает риск смертности по сравнению с нормальной сократительной функцией сердца, а умеренная и тяжелая диастолическая дисфункция увеличивает его в 10 раз [1]. Диастолическая дисфункция, которая служит самой частой причиной развития ХСН с СФВ, встречается у 16-19% населения и у 60% больных арте-

риальной гипертензией (АГ) [2]. Анализ популяционных исследований указывает на то, что распространенность ХСН с СФВ в мире составляет от 40% до 70% (в среднем 54%). Значительный рост распространенности АГ, сахарного диабета (СД) 2 типа и общее старение населения служат причиной увеличения доли больных с ХСН с СФВ с 38% в 1986-1990 гг. до 54% в период 1996-2001 гг [3]. Распространенность ХСН с СФВ сегодня больше, чем ХСН со сниженной ФВ [4]. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8% пациентов имеют ХСН с СФВ. Среди женщин распространенность ХСН с СФВ достигает 68% [5]. Результаты Фрамингемского исследования позволили включить в число независимых факторов риска ХСН с СФВ, помимо АГ, женский пол и наличие фибрилляции предсердий (ФП) [6]. Вопреки сложившемуся мнению, данные современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что прогноз при ХСН с СФВ может быть столь же плохим, как и при ХСН со сниженной ФВ [7]. Требуется внимания и тот факт, что, в отличие от ХСН со сниженной ФВ, при которой общепринятые алгоритмы лечения могут значительно улучшить прогноз, при ХСН с СФВ этого не наблюдается [8]. В последние десятилетия XX века произошли значительные изменения взглядов на па-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Палаткина Людмила Олеговна – аспирант той же кафедры

тогенез ХСН [9, 10], что привело к созданию новых терапевтических подходов в лечении этого заболевания [11]. Однако, в настоящее время, отсутствует убедительная доказательная база снижения смертности больных ХСН с СФВ при использовании лекарственных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в терапии больных ХСН со сниженной систолической функцией. Это заставляет вести активные поиски новых биологических маркеров нарушения диастолической функции сердца, которые могут послужить точкой приложения и основой для разработки новых лекарственных препаратов для лечения больных ХСН с СФВ.

Молекулярная основа диастолической дисфункции и роль иммунного воспаления в ее развитии

Пути ремоделирования миокарда при ХСН с СФВ отличны от таковых при ХСН со сниженной ФВ и включают в себя 2 взаимосвязанных процесса, составляющих основу диастолической дисфункции: снижение эластичности и нарушение релаксации миокарда ЛЖ, что обусловлено изменением механических свойств кардиомиоцитов и состоянием экстрацеллюлярного матрикса [12]. Молекулярную основу этих изменений составляет нарушение транспорта кальция [13], сбой в регуляции синтеза и деградации фибриллярного колла-

гена, изменение цитоскелета кардиомиоцитов за счет повышенной экспрессии более жесткой изоформы белка саркомера титина, способствующего повышению жесткости сердечной мышцы [14].

Учеными всего мира получены доказательства роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ХСН и, в частности, ХСН с СФВ [15, 16]. После первого доклада Levine B. о повышенном уровне фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке больных ХСН [17] несколько исследований доказали роль иммунных механизмов в патогенезе данной патологии [18], в частности, провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.), участвующих в нарушении функции сердца и прогрессировании ХСН [19, 20]. Хемокины, которые являются цитокинами с хемотаксической активностью, такие как ИЛ-8, также участвуют в сердечной дисфункции и рассматриваются как маркеры повреждения тканей [21]. Также доказано участие в патогенезе ХСН молекул адгезии, аутоантител, оксида азота (NO), эндотелина-1 [22] и так называемых белков острой фазы [С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, системы комплемента] [23].

Накопленные данные поддерживают современную концепцию взаимосвязи и взаимозависимости между такими системами, как симпато-адреналовая (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), система

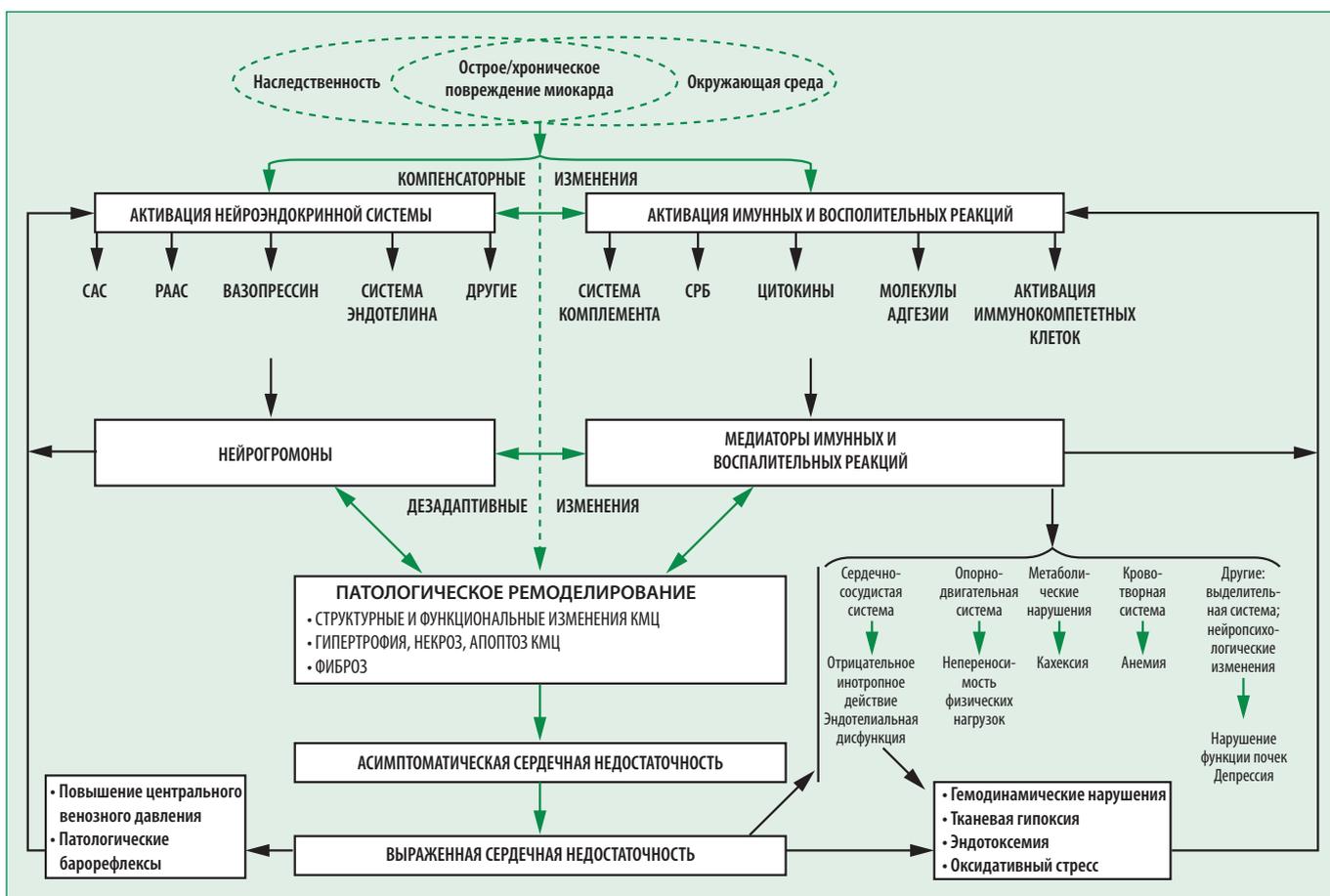


Рисунок 1. Активация иммунных и воспалительных медиаторов при ХСН [по 24]

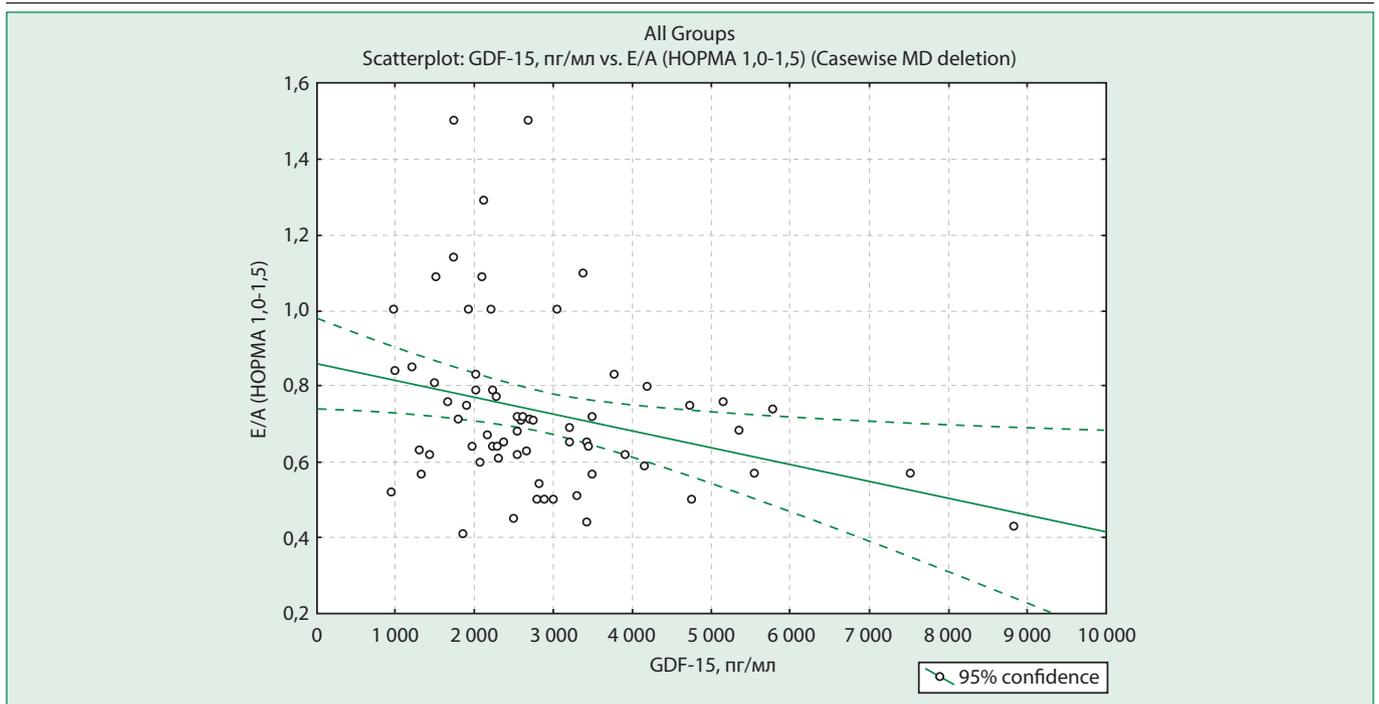


Рисунок 2. Обратная связь между уровнем GDF-15 и отношением пика E к пику A

эндотелина, иммунные и воспалительные системы в патогенезе ХСН (рис. 1) [24,20]. Эти системы образуют многомерную, сложную сеть взаимодействий, включающую различные типы клеток (моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эндотелиальные клетки) и биологически активных веществ [25].

Цитокины и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Цитокины – важный и активно изучающийся в последнее время класс медиаторов иммунновоспалительных реакций и их известным биологическим действием можно объяснить ряд аспектов патогенеза ХСН с СФВ.

Хроническая избыточная стимуляция системы цитокинов, инициируемая взаимодействием хронического повреждения миокарда (ишемия, гемодинамическая перегрузка и т.д.) с генетическими факторами и факторами окружающей среды приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, а также снижению биодоступности оксида азота, содержания циклического гуанозинмонофосфата и активности протеинкиназы G в кардиомиоцитах [12]. Низкая активность протеинкиназы G может спровоцировать посттрансляционные модификации белка титина, тем самым приводя к повышенной экспрессии более жесткой его изоформы N2B, которая повышает жесткость кардиомиоцитов и способствует высокой диастолической жесткости миокарда ЛЖ [26].

Вторым важным звеном патогенеза ХСН с СФВ является изменение структуры экстрацеллюлярного матрикса. Участие цитокинов в этом процессе связано с на-

рушением регуляции деструктивных ферментов, матричных металлопротеиназ (ММП), а также многофункциональных эндогенных ингибиторов, тканевых ингибиторов ММП (ТИМП), что вызывает дисбаланс между синтезом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса [27,28]. Повышенная экспрессия ТИМП снижает активность ММП [29], что приводит к избыточному отложению коллагена в экстрацеллюлярном матриксе. Результатом устойчивой экспрессии цитокинов является также увеличение плотности 1 типа рецепторов AT II на сердечных фибробластах, чувствительности сердечных фибробластов к профибротическим эффектам AT II и повышение экспрессии TGF- β , что приводит к избыточному отложению коллагена и увеличению жесткости миокарда [30].

Ростовой фактор дифференцировки-15 – потенциальный маркер хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

В рамках исследования для выявления новых генов, связанных с активацией макрофагов, Breit S. и коллеги были клонированы новый член суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β), обозначенный как ростовой фактор дифференцировки (Growth Differentiation Factor 15; GDF-15). Исследователи пришли к выводу, что он может быть первым членом новой группы внутри суперсемейства TGF- β [31].

Уровень GDF-15 повышен и связан с прогнозом как при ХСН со сниженной ФВ, так и при ХСН-СФВ [32]. В исследовании Stahrenberg R. и соавт. повышенный уровень GDF-15 коррелировал с некоторыми эхокар-

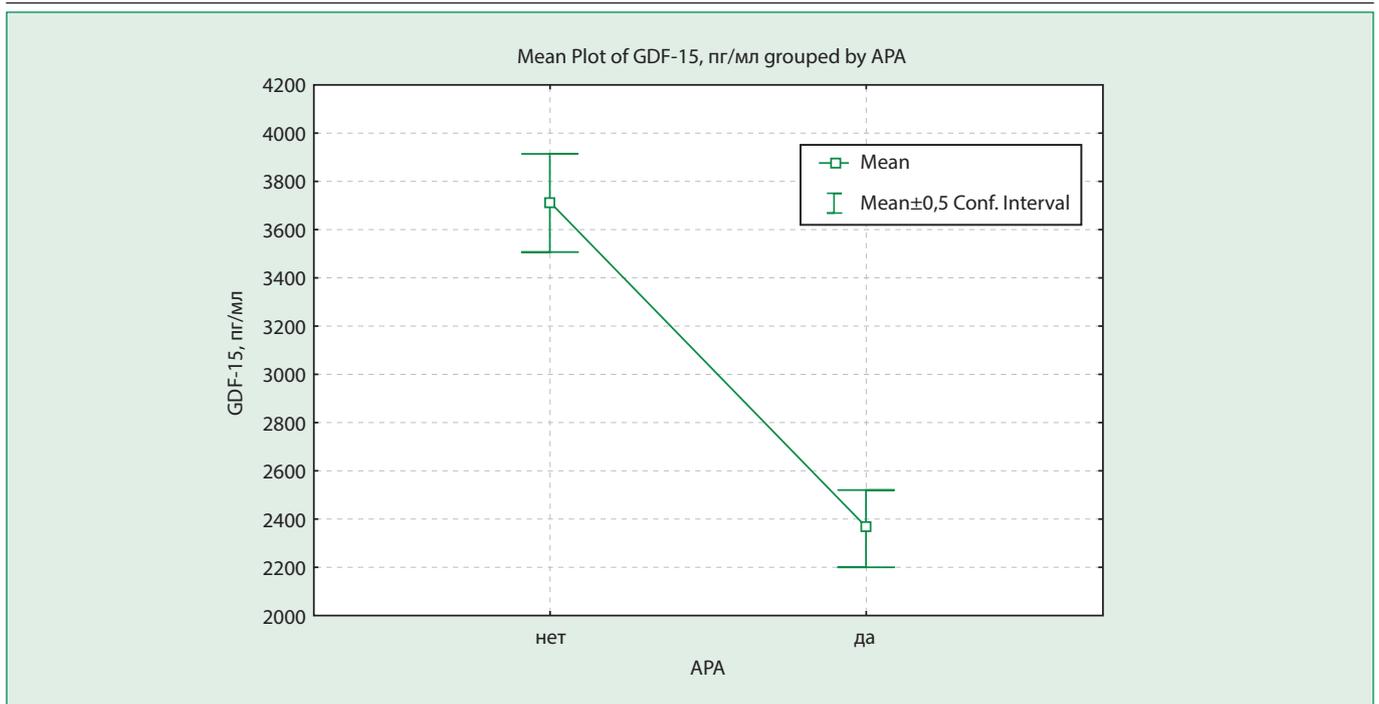


Рисунок 3. Уровень GDF-15 у больных, в зависимости от приема антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) [34,35].

диографическими маркерами диастолической дисфункции (Е/Е', индекс объема левого предсердия (LAVI) и индекс массы ЛЖ (LVMI)) и независимо ассоциировался с худшими показателями теста 6-мин ходьбы, а также показателями опросника качества жизни SF-36 [33]. Эти данные свидетельствуют о том, что GDF-15 потенциально может быть показателем степени нарушения диастолической функции.

В исследовании, проведенном в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в которое было включено 55 пациентов с ХСН, выявлена связь уровня GDF-15 и показателя диастолической дисфункции – отношения пика Е к пику А ($r=-0,26$), что может служить дополнительным обоснованием применения данного биомаркера для диагностики ХСН с СФВ (рис. 2) [34].

Косвенным доказательством участия GDF-15 в патогенезе ХСН с СФВ могут служить полученные в этом исследовании данные о достоверно меньшем уровне этого биомаркера у больных, принимавших антагони-

сты рецепторов ангиотензина II (рис. 3). Антагонисты рецепторов ангиотензина – широко используемые в настоящее время препараты, воздействующие на РААС, которые, по данным ряда авторов обладают антифибротическим эффектом [35, 34].

Заключение

Участие провоспалительных цитокинов в процессах снижения эластичности и нарушения релаксации миокарда ЛЖ может иметь огромное значение в разработке новых лекарственных агентов, призванных задержать прогрессирование ХСН с СФВ. Нейтрализация провоспалительных цитокинов и блокада внутриклеточных сигнальных путей, в которых они принимают участие, являются одними из наиболее перспективных терапевтических стратегий в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Redfield M, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
2. Драпкина ОМ, Ашихмин ЯИ, Ивашкин ВТ. Complexity of clinical diagnosis and treatment of diastolic congestive heart failure in patients with hypertension. *Russian Medical News* 2009; XIV (3): 3-17. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией. *Российские Медицинские Вести* 2009; XIV(3): 3-17).
3. Agueyev FT. The modern concept of diastolic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 9 (7): 96-104. Russian (Ареев Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2010; 9(7): 96-104).
4. Owan T, Redfield M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 320-32.
5. Agueyev FT, Danielian MO, Mareev VY, et al. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: contingent features, diagnosis and treatment: a study of AGE-O-CHE. *Heart Failure* 2004; 5 (1): 4-7. Russian (Ареев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2004; 5(1): 4-7).
6. Lee D, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2009; 119: 3070-7.
7. Mottaram P.M., Marwick T.H. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart* 2005; 91(5): 681-95.
8. Драпкина ОМ, Дуболазова ЮВ. "Portrait" diastolic heart failure. *Arterial Hypertension* 2010, 16 (6): 613-20. Russian (Драпкина, О.М., Дуболазова Ю.В. «Портрет» диастолической сердечной недостаточности. *Артериальная Гипертензия* 2010; 16(6): 613-20).
9. Agueyev FT. The evolution of ideas about the diastolic function. *Heart Failure* 2000; (2): 48-50. Russian (Ареев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца. *Сердечная недостаточность* 2000; (2): 48-50).
10. Wang J, Kurrelmeyer K, Torre-Amione G, et al. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 88-96.
11. Mareev VY. Changing strategies for treating chronic heart failure. Time b-blockers. *Cardiology* 1998; (12): 4-11. Russian (Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. *Время б-адреноблокаторов. Кардиология* 1998; (12): 4-11).
12. van Heerebeek L, Franssen CP, Hamdani N, et al. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9(4):293-302.
13. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004;94:1533-42.
14. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2148-59.
15. Belenkov N., Agueyev FT, Mareev VY. Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease. *Heart Failure* 2000; 1 (4) :135-8. Russian (Беленков Ю. Н., Ареев Ф. Т., Мареев В. Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания. *Сердечная Недостаточность* 2000; 1(4):135-8).
16. Anker S, Egerer K, Volk H, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426-30.
17. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
18. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin* 1998; 16: 645-56.
19. Testa M, Yeh M, Lee P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 964-71.
20. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201-6.
21. Damas J, Gullestad L, Ueland T, et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure-possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 428-36.
22. Sharma R, Coats A, Anker S. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000; 72: 175-86.
23. Berry C, Clark A. Catabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 521-32.
24. Gong K, Song G, Spiers J, et al. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 611-21.
25. Clark D, Cleman M, Pfau S, et al. Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 14: 684-90.
26. Paulus WJ, Tschope C. 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* 2013; 62(4): 263-71.
27. Bradham W, Bozkurt B, Gunasinghe H, et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 822-30.
28. Siwik D, Chang D, Colucci W. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ Res* 2000; 86: 1259-65.
29. Sivasubramanian N, Coker M, Kurrelmeyer K, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation* 2001; 104: 826-31.
30. Peng J, Gurantz D, Tran V, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis. *Circ Res* 2002; 91: 1119-26.
31. Bootcov M. R., Bauskin A., Valenzuela S. M., et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-alpha superfamily cluster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11514-9.
32. Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1054-60.
33. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1309-16.
34. Драпкина ОМ, Палаткина ЛО. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart Failure* 2013; 14 (6): 341-6. Russian (Драпкина О. М., Палаткина Л. О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность* 2013; 14(6): 341-6).
35. Драпкина ОМ. RAAS and fibrosis. Hepato-cardiac relations. *Russian Journal of Medicine* 2011; 18: 1136-9. Russian (Драпкина О. М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. *Русский Медицинский Журнал* 2011; 18: 1136-9).

Поступила: 10.03.2014

Принята в печать: 24.03.2014