

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Literature review of a novel heart failure paradigm: differences between heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with a reduced ejection fraction

Greta Gujytė¹, Laura Norkutė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Heart failure (HF) is a chronic progressive multietiologic syndrome, affecting approximately 2 % of Western adult population and is more common in the elderly age group (up to 5-9 %) for people over the age of 65 and the numbers are still increasing. This multifactorial syndrome is associated with many activations of neurohormonal compensatory mechanisms that have not been fully elucidated yet. HF has different phenotypes, which in recent years are associated with systemic proinflammatory state induced by comorbidities. Also, in the last few years, more and more research is emerging to support the theory of chronic systemic inflammation and the occurrence of inflammatory conditions in different groups of HF as the cause of structural and functional myocardial changes at the molecular and cellular level.

Aim: to analyze scientific literature and provide a review of literature related to new aspects of heart failure pathogenesis.

Methods: literature review and data collection sources were selected from ClinicalKey, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, PubMed and Cochrane Library scientific databases, following dates from 2016 to 2021, using original language keywords: "heart failure pathophysiology", "inflammation in heart failure", "heart failure phenotypes", "heart failure with preserved ejection fraction pathogenesis", "gender-related differences in heart failure". Exclusion criteria: young adults, active infections, chronic conditions directly related to inflammation, acute heart failure and other acute pathologies of target organs, congenital heart disease, clinical trials of drugs in heart failure patients.

Conclusion: the etiological and pathogenic factors of heart failure with preserved ejection fraction are not fully known. The etiology of both preserved and reduced ejection fraction in HF groups is inflammation-related, but due to its difference in targets, myocardial remodel in different ways.

Keywords: chronic heart failure pathophysiology, inflammation in heart failure, heart failure phenotypes, preserved ejection fraction pathogenesis, gender-related differences in heart failure.

Naujos širdies nepakankamumo paradigmos literatūros apžvalga: skirtumai tarp širdies nepakankamumo, kai išstūmio frakcija yra išlikusi ir širdies nepakankamumo, kai išstūmio frakcija yra sumažėjusi

Greta Gujytė¹, Laura Norkutė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Širdies nepakankamumas (ŠN) yra lėtinis progresuojantis įvairios kilmės etiologijos sindromas, paveikiantis apie 2 proc. Vakarų šalių suaugusiųjų populiacijos bei dažniau pasireiškiantis vyresnių žmonių amžiaus grupėje – iki 5–9 proc. vyresniems nei 65 metų amžiaus žmonėms ir skaičiai vis didėjantys. Šis daugiaetiologis sindromas yra susijęs su daugybe neurohormoninių kompensacinių mechanizmų aktyvinimų, kurie dar nėra visiškai išaiškinti. Skirtingi ŠN fenotipai paskutiniaisiais metais yra siejami su lėtinių ligų sukelta sistemine uždegimine būkle. Taip pat, pastaraisiais metais atsiranda vis daugiau tyrimų, palaikančių lėtinio sisteminio uždegimo teoriją ir uždegiminės būklės pasireiškimą skirtingose ŠN grupėse kaip pagrindinę struktūrinę ir funkcinę miokardo pažaidos priežastį molekuliniam ir ląsteliniame lygyje.

Tikslas: naujojo ŠN patogenezės požiūrio pristatymas remiantis literatūros šaltinių analize.

Metodika: literatūros apžvalga atlikta remiantis ClinicalKey, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, PubMed and Cochrane Library mokslinėmis duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos nuo 2016 iki 2021 metų, naudojant originalo kalbos raktažodžius: „širdies nepakankamumo patofiziologija“, „uždegimas sergantiems širdies nepakankamumu“, „širdies nepakankamumo fenotipai“, „išlikusios išstūmio frakcijos patogenezė“, „širdies nepakankamumo lyčių skirtumai“. Neįtraukimo kriterijai: jaunas pacientų amžius, aktyvios infekcinės ligos, lėtinės ligos, kurių patogenezė yra tiesiogiai siejama su uždegimu, ūmus širdies nepakankamumas ir kitos ūmios organų – taikinių patologijos, įgimtos širdies ligos, klinikiniai vaistų tyrimai sergantiems širdies nepakankamumu.

Išvados: ŠN fenotipo, kai išstūmio frakcija yra išlikusi, etiologiniai ir patogenetiniai veiksniai nėra iki galo žinomi. Tiek išlikusios, tiek sumažėjusios išstūmio frakcijos ŠN grupių etiologija pradėta sieti su uždegimu, tačiau dėl skirtingų jo taikinių miokardo remodeliacija vyksta nevienodai.

Raktažodžiai: lėtinio širdies nepakankamumo patofiziologija, uždegimas sergantiems širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo fenotipai, išlikusios išstūmio frakcijos patogenezė, širdies nepakankamumo lyčių skirtumai.

Įvadas

ŠN apibūdinamas kaip širdies funkcijos sutrikimas, dėl kurio nėra pilnai patenkinamas organizmo deguonies ir medžiagų apykaitos poreikis [1]. Tai heterogeniškas sindromas, apimantis padidėjusią simpatinę aktyvaciją bei kraujotakos persiskirstymą dėl padidėjusios perkrovos tūriu [2]. Dėl skirtingos etiologijos, klasifikacijos, patofiziologinių mechanizmų bei nevienodo ligos progresavimo ŠN tampa vis didesniu iššūkiu sveikatos sistemai: įprastai taikomas optimalus medikamentinis (ar intervencinis / operacinis) gydymas ne visada leidžia tinkamai suvaldyti ligą, tačiau gairių, padedančių sveikatos priežiūros specialistui parinkti individualizuotą gydymą (angl. *patient-centered treatment*) – nėra [2–5]. Dėl to blogėja pacientų gyvenimo kokybė, prognozė, didėja mirštamumas [6,7].

Yra išskiriamos 4 pagrindinės ŠN priežastys, neatsižvelgiant į vyraujančią ŠN fenotipą [8]:

1. širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai (išeminė širdies liga (IŠL), hipertenzija, metabolinis sindromas (cukrinis diabetas (CD), centrinio tipo nutukimas, dislipidemija);
2. genetinės patologijos sąlygotos kardiomiopatijos (KMP);
3. mechaninis pažeidimas dėl vožtuvinės patologijos;
4. autoimuninės ir infekcinės ligos.

Dažniausiai naudojama širdies nepakankamumo (ŠN) klasifikacija yra paremta kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KS IF): ŠN, kai IF sumažėjusi (KS IF < 40 proc.) (ŠNsIF), ŠN, kai IF vidutiniškai sumažėjusi (KS IF 40 - 49 proc.) (ŠNvsIF) bei ŠN, kai IF išlikusi (KS IF > 40 proc.) (ŠNiIF). 2016

metais Europos kardiologų draugijos gairėse išskirta nauja grupė ŠNvsIF, dar vadinama „pilkąja zona“, vis dar neretai moksliniuose tyrimuose yra prisikirčiama ŠNiIF grupei [4].

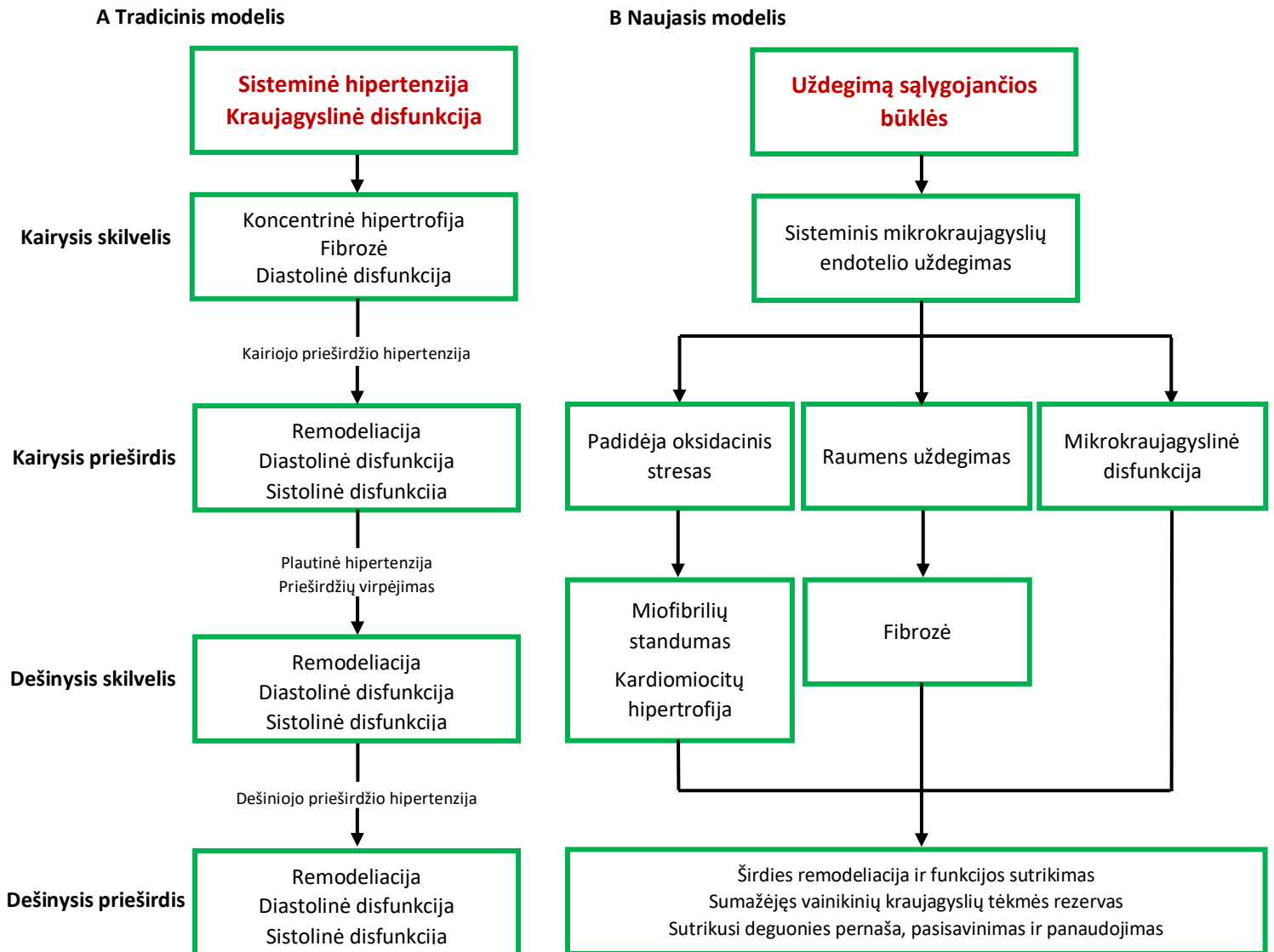
Dėl senėjančios populiacijos, pagerėjusios širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių suvaldymo bei ligų gydymo, ankstyvo miokardo infarkto (MI) atpažinimo, daugiau nei 50 proc. visų ŠN sergančių pacientų kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KS IF) yra išlikusi [9]. Tačiau pastarųjų metų tyrimai leidžia teigti, jog ŠN gali būti laikomas ne išskirtinai širdine patologija, o sisteminė liga ir anksčiau minėti veiksniai gali būti nepriežastiniai [10,11].

ŠNiIF ir ŠNsIF patofiziologiniai skirtumai

Palyginus su ŠNsIF, hospitalizacijų ir mirčių priežastys ŠNiIF pacientams, labiau tikėtina, yra nesusijusios su širdies ir kraujagyslių sistemos patologija [12]. Dėl šios priežasties yra tyrinėjama lėtinio ŠN patogenezė, nulemianti skirtingus vystymosi mechanizmus. Daugelis pacientų, sergančių ŠNiIF, turi ilgametę arterinės hipertenzijos (AH) anamnezę [13,14]. Tradiciniame patofiziologiniame modelyje perkrova tūriu lemia koncentrinę KS hipertrofiją, fibrozę ir diastolinę disfunkciją [15]. Galiausiai, KS diastolinė disfunkcija nulemia pakitimus kairiajame prieširdyje (KP) – dėl spaudimo vyksta remodeliacija, vystosi plaučių veninė hipertenzija ir dėl to stebime dešiniųjų širdies dalių remodeliaciją ir funkcijos sutrikimą [16]. Prieširdžių virpėjimas (PV) dažna lėtinio padidėjusio spaudimo KP priežastis, ilgainiui sukiantis struktūrinius širdies pokyčius, turinčius įtakos elektrinei širdies veiklai [17]. Naujajame ŠN patofiziologiniame modelyje, sisteminį uždegimą sąlygojančios būklės (pvz., AH, nutukimas, CD, metabolinis sindromas, plaučių ligos, rūkymas, geležies trūkumas) nulemia sisteminį mikrokraujagyslių endotelio uždegimą, širdies ir

skeleto raumenų uždegimą, o ilgai persistuojantis uždegimas – fibrozę [18]. Šios sąlygos taip pat didina oksidacinį stresą, skatinama kardiomiocitų hipertrofija ir širdies raumens skaidulų standumas (angl. *stiffness*). Galiausiai uždegimas vainikinėse arterijose (VA)

lemia jų funkcijos sutrikimą, mažėja VA tėkmės rezervas. Panašūs pokyčiai įvyksta griaučių ir raumenų kraujagyslėse sumažėjus deguonies (O₂) tiekimui ir pasisavinimui – patofiziologiniai modeliai schematiškai pavaizduoti 1 pav. [9,19,20].



1 pav. ŠN patogenezės teorijų skirtumai. Margaret M. Redfield. *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. The New England Journal of Medicine, 2016 [19]

ŠNiIF ir ŠNsIF etiologiniai skirtumai

ŠNiIF išsivystymo rizikos faktoriai (nutukimas, metabolinis sindromas, nejudra) yra mažiau susiję su ŠNsIF, tačiau šiam sumažėjusios frakcijos fenotipui būdingesni lengviau modifikuojami rizikos veiksniai (rūkymas, dislipidemija) [21–23]. Šie rizikos veiksniai yra esminiai ŠNsIF patogenezės elementai, kadangi VA aterosklerozė, miokardo išemija ar infarktas ir dėl to atsirandantis perkutaninės vainikinių arterijų intervencijos (PVAI) ar aortos ir VA jungčių suformavimo operacijų (AVAJSO) poreikis nulemia sumažėjusią KS sistolinę ir diastolinę funkciją [24]. ŠNiIF yra laikomas heterogeniniu klinikiniu sindromu, kurio išsivystymo mechanizmas yra parentas gretutinių ligų sukelta nedidelio intensyvumo uždegimine būkle (angl. *low-grade proinflammatory state*) [18,25–28].

Nepaisant fakto, jog ŠNiIF ir ŠNsIF dalijasi daugeliu vienodų rizikos veiksnių, kai kurios gretutinės ligos skiriasi [29]. ŠNiIF patogenezėje svarbi lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), miego apnėja, cukrinis diabetas, anemija, kepenų ligos, podagra, vėžiniai susirgimai t.y., neširdinės lėtinį uždegimą lemiančios būklės [30,31]. Tuo tarpu, sergantiems ŠNsIF dažnesnis miokarditas, MI, padidėjusio kraujo tūrio būklės [4]. Tarp šių fenotipų, nepriklausomai nuo KS IF, nustatyta panaši mirštamumo rizika [32–34]. Įdomu tai, jog dėl gretutinių ligų, ŠNiIF sergančių pacientų hospitalizacijų dažnis yra didesnis, palyginus su ŠNsIF (1 lentelė) [35].

Uždegimo vaidmuo sergant ŠNiIF ir ŠNsIF

Uždegimas yra laikomas pagrindiniu ŠN patogenezės substratu, skiriasi tik uždegimo kilmė ir tolimesnė jo eiga. Yra išskiriami 3 uždegimo tipai [9,36]:

- sterilus;
- nesterilus (virusinis, bakterinis);
- metabolinės kilmės.

Sterilaus ir nesterilaus uždegimo mediacija būdinga ŠNsIF, metabolinio – ŠNiIF fenotipui [36,37].

Sterilus uždegimas atsiranda dėl poišeminės ar toksinės nekrozės, masyvios traumos, hemoragijos ar po gaivinimo, dažniausias pavyzdys – išsivystęs ŠNsIF po MI [1,34,38]. Sterilus endogeninis atsakas skatina uždegimą šiais būdais: 1) aktyvuoja patogeno atpažinimo receptoriaus (angl. pathogen recognition receptor (PRR) kelią, stimuliuojamo ne su mikroorganizmais susijusio audinių pažeidimo; 2) išskiriami intraląsteliniai citokinai (tumoro nekrozės faktoriaus α (TNF - α), interleukinas (IL) – 1, IL – 6), taip pat aktyvinantys PRR; 3) aktyvinami receptoriai, kurie įprastai nėra susiję su mikroorganizmų atpažinimu, pavyzdžiui, 36 ląstelės diferenciacijos klasteris (CD36). Šiais keliais skatinamas tolimesnis uždegiminių baltymų (NF κ B, MAPK, IFN) aktyvinimas. Šių uždegiminių procesų kaskada skatina granulopoezę, neutrofilai yra išskiriami į kraujotaką ir tuoj pat nukreipiami į širdį, kur fagocituoja pažeistas miokardo ląsteles. Be neutrofilų, hemopoetinės kamieninės ląstelės skatina ir monocitų išsiskyrimą. Per 24 valandas po MI, monocitai infiltruoja miokardo ląsteles ir produkuoja IL – 10, transformuojantį augimo faktorių β (TGF β), taip bandydami netiesiogiai slopinti uždegimą [29,39,40]. Monocitai skatina naujų kraujagyslių ir randinio audinio formavimąsi per miofibroblastų aktyvaciją. Naujaisiais duomenimis, serumo neutrofilų – limfocitų santykis (NLS) yra laikomas kaip pigus ir greitas mirštamumo rodiklis pacientams su ūmiu ST segmento pakilimo MI (ŪMISSTP) [41].

Dažniausias nesterilaus uždegimo pavyzdys – virusinis miokarditas [42]. Jo pradinė ūmi

fazė apibūdinama padidėjusiu neutrofilų ir monocitų išsiskyrimu, tuo tarpu vėlesnėse fazėse aptinkama citotoksinių T ląstelių ir B ląstelių. Šių ląstelių produkcija lemia randinio audinio formavimąsi ir dėl to sumažėjusią kontraktilinę funkciją [1,29]. Ilgalaikėje perspektyvoje, virusinis miokarditas gali sukelti tiek sistolinę, tiek diastolinę funkcijos sutrikimą. Trumpai tariant, nepriklausomai nuo ŠNiIF sukėlusios priežasties, dėl uždegimo vystosi širdies remodeliacija, kurią lemia kardiomiocitų žūtis (autofagija, apoptozė, nekrozė) [43,44].

Priešingai, metaboliniai rizikos veiksniai, lemiantys ŠNiIF, sąlygoja lėtinį persistuojantį sisteminių uždegimą, dėl kurio padidėja endotelio ląstelių adhezijos molekulių (VCAM) ekspresija ir sukiamas vietinis širdies pažeidimas. Minėtas nedidelio intensyvumo lėtinis uždegimas stimuliuoja pagrindinių citokinų – TNF - α , IL - 1, IL - 6 – sekreciją [45]. Vainikinių mikrokraujagyslių endotelio ląstelės ekspresuoja reaktyviasias deguonies formas (ROS), vystosi endotelio pažeidimas, formuojasi aktyvūs metabolitai bei inicijuojama kardiomiocitų hipertrofija. VCAM ir E-selektino ekspresija endotelio ląstelėse sudaro sąlygas monocitų migracijai į poendotelinį sluoksnį, kuriame jie atpalaiduoja TGF- β - fibroblastai verčiami į mioblastus, stimuliuojama kolageno gamyba, inicijuojamas jo kaupimasis intersticiume [36,46,47].

Išvados

Apie 50 proc. visų ŠN sergančių pacientų turi išlikusią IF, tačiau šiai pacientų grupei išlieka neišskūs etiologiniai ir patogeneziniai veiksniai. Pastaraisiais metais šio fenotipo fenomenas yra aiškinamas lėtinų ligų nulemtu sisteminiu uždegimu. ŠNiIF būdingas sterilus ir nesterilus uždegimas, kurio metu vyrauja tiesioginė kardiomiocitų pažeidimas ir

ŠNiIF fenotipo svarba

Uždegiminio komponento atsiradimas ŠN patogenezėje atveria daugiau tyrinėjimo galimybių, tačiau lieka dar daugiau neatsakytų klausimų, susijusių su naujaisiais biožymenimis ir vaizdinių tyrimų metodais, reikalingais skirtingų fenotipų diagnozių patvirtinimui [9]. Žinoma, jog pagrindinis šių naujų tyrimų tikslas – lėtinio sisteminio uždegimo vaidmuo ŠNiIF [48]. ŠNiIF diagnostika kasdieninėje klinikinėje praktikoje yra sudėtinga, nėra vieno diagnostinio testo, patvirtinančio ŠNiIF diagnozę ankstyvosiose ligos stadijose [9]. Mayo klinika [49] siūlo šio fenotipo vertinimą remiantis klinikiniais (vyresnis amžius (> 65 metai), moteriškoji lytis, padidėjęs kūno masės indeksas, AH, PV anamnezė) ir echokardiografiniais kriterijais (E/e' > 14, tēkmės greitis pro triburį vožtuvą > 2,8 m/s, sistolinis spaudimas plaučių arterijoje (SSPA) \geq 40 mmHg, sumažėjusi KS bendroji išilginė įtampa < 16; krūvio echokardiografija: padidėjęs E/e', padidėjęs SSPA) [49,50]. Klinikinė praktika rodo, jog net ir apibrėžus kriterijus ligai nustatyti, tai negarantuoja sėkmės ją gydant [5,31,51,52]. Taip pat kyla diskusijų, ar dėl savo kompleksiskumo ŠNiIF galima išskirti kaip atskirą vieneta skirtingų gretutinių ligų fone, kadangi nuo to priklauso atėities diagnostikos ir gydymo perspektyvos [53].

širdies audinio randėjimas, ŠNiIF - metabolinės kilmės uždegimas, kuriam būdingesnis endotelio pažeidimas ir miocitų hipertrofija. Dėl tokio ligos heterogeniškumo, siekiant sumažinti ŠN sergančių pacientų mirštamumą bei pagerinti gyvenimo kokybę, turi būti taikomas personalizuotas gydymas.

1 lentelė. Apibendrinamoji ŠNiIF ir ŠNsIF skirtumų lentelė

	ŠNsIF	ŠNiIF
Bendrieji požymiai		
Amžius	< 65 metai	≥ 65 metai
Lytis	vyrų > moterų	moterų > vyrų
Gretutiniai susirgimai	IŠL, PKI/AVAJSO, hiperlipidemija, PAL	IŠL, AH, PV, CD, nutukimas, metabolinis sindromas, LOPL, LIL, anemija
Patofiziologija		
Miokardo kontraktiškumas	↑↑↑	↓
KS GDS	↑	↑
KS relaksacija	sutrikusi	sutrikusi
Miokardo standumas	normalus - padidėjęs	ženkliai padidėjęs
KS dydis	↑	N
KS hipertrofijos tipas	ekcentrinė	koncentrinė
KS masė	↑	↑
Kardiomiocitų dydis	↑ ilgis	↑ diametras
Užląstelinis matriksas	↓ intersticinė fibrozė	↑ intersticinė fibrozė
NT-proBNP	↑↑↑	↑
KP sistolinė ir diastolinė disfunkcija	retesnė	dažnesnė
Chronotropinio poveikio nepakankamumas	retesnis	dažnesnis
Echokardiografija		
KS IF	< 40 proc.	> 50 proc.
KS diastolinė disfunkcija	Antrinė dėl KS sistolinės disfunkcijos	Patognominis požymis
KS dydis	↑	N
KS sienos storis	įvairus	↑↑↑
Atsakas į taikomą gydymą		
Fizinis krūvis	+	+
Svorio netekimas	+	+
Gretutinių ligų kontrolė	+	+

ŠNiIF – širdies nepakankamumas, kai išstūmio frakcija išlikusi, ŠNsIF - širdies nepakankamumas, kai išstūmio frakcija sumažėjusi, IŠL – išeminė širdies liga, PKI – perkutaninė koronarinė intervencija, AVAJSO – aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija, PAL – periferinių arterijų liga, AH – arterinė hipertenzija, PV –

prieširdžių virpėjimas, CD – cukrinis diabetas, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LIL – lėtinė inkstų liga, KS GDS – kairiojo skilvelio galinis diastolinis spaudimas, NT-proBNP - N-terminalinio B tipo natriuretino peptido koncentracija, KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija.

Literatūra

1. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;46(10):587–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303918301828>
2. Snipelisky D, Chaudhry S-P, Stewart GC. The Many Faces of Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin.* 2019 Mar;11(1):11–20.
3. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017 Jul;13(3):417–26.
4. 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. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
5. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psocka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail.* 2019 Sep;21(9):1064–78.
6. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, Taddei C, Giannoni A, Valleggi A, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019 Oct;8(20):e013441.
7. Silverdal J, Sjöland H, Bollano E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. *ESC Hear Fail.* 2020 Feb;7(1):264–73.
8. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation. *Circ Res.* 2016;119(1):159–76.
9. Palazzuoli A, Caravita S, Paolillo S, Ghio S, Tocchetti CG, Ruocco G, et al. Current gaps in HFpEF trials: Time to reconsider patients' selection and to target phenotypes. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062021000359>
10. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Aug;74(6):804–13.
11. Singh RB, Hristova K, Fedacko J, El-Kilany G, Cornelissen G. Chronic heart failure: a disease of the brain. *Heart Fail Rev.* 2019 Mar;24(2):301–7.
12. Hannah Bensimhon, Sueta CA. Management of Chronic Heart Failure. In: *Netter's Cardiology* [Internet]. 3rd ed. Elsevier; 2019. p. 190–6. Available from: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/#!/content/book/3-s2.0-B9780323547260000297?scrollTo=%233-s2.0-B9780323547260000297-f029-003-9780323547260>
13. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet].

- 2019;15(4):531–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.06.007>
14. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2020;16(1):99–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.09.001>
 15. Sorrentino MJ. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):447–53.
 16. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension†. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Mar 21;37(12):942–54. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
 17. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol* [Internet]. 2018;9:1380. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01380>
 18. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020;117(2):423–34. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa217>
 19. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1868–77. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1511175>
 20. Primessnig U, Schönleitner P, Höll A, Pfeiffer S, Bracic T, Rau T, et al. Novel pathomechanisms of cardiomyocyte dysfunction in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Aug 1;18(8):987–97. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejhf.524>
 21. Schwarzl M, Ojeda F, Zeller T, Seiffert M, Becher PM, Munzel T, et al. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure–volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jun 14;37(23):1807–14. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw120>
 22. Pandey A, Khan H, Newman AB, Lakatta EG, Forman DE, Butler J, et al. Arterial Stiffness and Risk of Overall Heart Failure, Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Hypertension*. 2017;69(2):267–74.
 23. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2739–49.
 24. Pagel PS, Tawil JN, Boettcher BT, Izquierdo DA, Lazicki TJ, Crystal GJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077020306467>
 25. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(6):327–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-019->

- 0326-7
26. Delcea C, Buzea A, Dima A, Tocitu A, Andrus A, Breha A, et al. THE LYMPHOCYTE-TO-MONOCYTE RATIO - A NOVEL INDEPENDENT PREDICTOR OF ALL-CAUSE MORTALITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. *J Hypertens* [Internet]. 2018;36. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2018/06001/THE_LYMPHOCYTE_TO_MONOCYTE_RATIO__A_NOVEL.775.aspx
 27. Nakagomi A, Seino Y, Endoh Y, Kusama Y, Atarashi H, Mizuno K. Upregulation of Monocyte Proinflammatory Cytokine Production by C-Reactive Protein is Significantly Related to Ongoing Myocardial Damage and Future Cardiac Events in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2010;16(7):562–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916410000515>
 28. Trtica Majnarić L, Guljaš S, Bosnić Z, Šerić V, Wittlinger T. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Cardiovascular Risk Marker May Be Less Efficient in Women Than in Men. Vol. 11, *Biomolecules*. 2021.
 29. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved. *Cells*. 2020;9(242):1–22.
 30. Franssen C, Chen S, Hamdani N, Paulus WJ. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart* [Internet]. 2016 Feb 15;102(4):320 LP – 330. Available from: <http://heart.bmj.com/content/102/4/320.abstract>
 31. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;271:132–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016752731736744X>
 32. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017;19(5):627–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.785>
 33. Riedel O, Ohlmeier C, Enders D, Elsässer A, Vizcaya D, Michel A, et al. The contribution of comorbidities to mortality in hospitalized patients with heart failure. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018;107(6):487–97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1210-x>
 34. Hage C, Svedlund S, Saraste A, Faxén UL, Benson L, Fermer ML, et al. Association of Coronary Microvascular Dysfunction With Heart Failure Hospitalizations and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Follow-up in the PROMIS-HFpEF Study. *J Card Fail* [Internet]. 2020;26(11):1016–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916420309167>
 35. Prasada S, Rivera A, Nishtala A, Pawlowski

- AE, Sinha A, Bundy JD, et al. Differential Associations of Chronic Inflammatory Diseases With Incident Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2020;8(6):489–98.
36. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020;9(1):1–22.
37. Schiattarella GG, Sequeira V, Ameri P. Distinctive patterns of inflammation across the heart failure syndrome. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09949-5>
38. Patrycja S. Matusik, Amira Bryll, Paweł T. Matusik TJP. Ischemic and non-ischemic patterns of late gadolinium enhancement in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiol J* [Internet]. 2020;28(1):67–76. Available from: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/64734
39. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in Heart Failure with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Trends Mol Med* [Internet]. 2019;25(4):328–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491419300048>
40. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020;17(5):269–85. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0315-x>
41. Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med* [Internet]. 2019;57(4):296–314. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/31301680>
42. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Pathol Int* [Internet]. 2020 Jan 1;70(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1111/pin.12868>
43. Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, Patel B, Hamid T, Rokosh G, et al. Activated T Lymphocytes are Essential Drivers of Pathological Remodeling in Ischemic Heart Failure. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2017 Mar 1;10(3):e003688. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003688>
44. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2017;14(4):251–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
45. Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure—Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
46. Samson LD, Boots AMH, Ferreira JA, Picavet HSJ, de Rond LGH, de Zeeuw-Brouwer M, et al. In-depth immune cellular profiling reveals sex-specific associations with frailty. *Immun Ageing* [Internet]. 2020;17(1):20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00191-z>
47. Timmers L, Van Keulen JK, Hoefler IE, Meijis

- MFL, Van Middelaar B, Den Ouden K, et al. Targeted deletion of nuclear factor κ B p50 enhances cardiac remodeling and dysfunction following myocardial infarction. *Circ Res*. 2009;104(5):699–706.
48. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis. *Circ Res* [Internet]. 2021 May 14;128(10):1451–67. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159>
49. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70.
50. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.
51. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* [Internet]. 2004 Apr;90(4):464 LP-- 470. Available from: <http://heart.bmj.com/content/90/4/464.abstract>
52. Chiurciu V, Leuti A, Saracini S, Fontana D, Finamore P, Giua R, et al. Resolution of inflammation is altered in chronic heart failure and entails a dysfunctional responsiveness of T lymphocytes. *FASEB J*. 2019;33(1):909–16.
53. Clark H, Rana R, Gow J, Pearson M, van der Touw T, Smart N. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10097-7>