

Структурно-функциональные особенности сердца и динамика биомаркёров при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом

Л.С. Ефремова✉, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить взаимосвязь сывороточных концентраций альдостерона, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и структурно-функциональных изменений сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД).

Материал и методы. Обследованы 58 больных – 30 (51,7%) мужчин и 28 (48,3%) женщин – с диагнозом СД и ХСНунФВ (ФВ ЛЖ – 41–49%) с I, II и III функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). Контрольную группу составили 16 здоровых человек. Пациентам проведено эхокардиографическое исследование, определение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α методом иммуноферментного анализа. Больные разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с СД и ХСНунФВ, перенёвшие инфаркт миокарда (ИМ; $n=27$, 46,6%), 2-я группа – пациенты с СД и ХСНунФВ ($n=31$, 53,4%). Для статистического анализа результатов исследования использовали программу Statistica v. 10.0 (США). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α оказались значимо выше таковых контрольной группы и нарастали с увеличением ФК ХСН по NYHA. У больных 1-й группы объёмные и индексные показатели левых отделов сердца и сывороточные концентрации биомаркёров значимо превышали таковые 2-й группы.

Заключение. Активация альдостероновой системы, усиление профиброзных и иммуновоспалительных процессов при прогрессировании ХСНунФВ у больных СД приводят к повышению сывороточного содержания альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α с нарастанием ФК ХСН. Больные СД и ХСНунФВ, перенёвшие ИМ, имеют более выраженные структурно-функциональные изменения сердца и большие значения объёмных и индексных показателей левых отделов сердца, чем больные только с СД и ХСНунФВ. Сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α у больных СД и ХСНунФВ, перенёвших ИМ, превышают таковые у больных только с СД и ХСНунФВ. Эти биомаркёры могут использоваться для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у больных СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, альдостерон, тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1, фактор некроза опухоли-α, биомаркёры

Для цитирования: Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Структурно-функциональные особенности сердца и динамика биомаркёров при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом. CardioСоматика. 2022;13(2):87–93. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS101785>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологии, что обусловлено высокой распространённостью заболевания, значительной частотой развития осложнений и высоким уровнем смертности. В России распространённость ХСН в популяции составляет от 7 до 10%, этим заболеванием страдают около 9 млн человек [1]. Несмотря

на достижения современной медицины в области лечения ХСН, смертность при этой патологии остаётся высокой. Средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) в Российской Федерации составляет 6%, а среди больных с клинически выраженной хронической недостаточностью кровообращения – 12% [2].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОЛП – индексированный объём левого предсердия

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО ЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка

КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ММП – матричные металлопротеиназы

ОЛП – объём левого предсердия

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет 2-го типа

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиография

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

Structural and functional features of the heart and the dynamics of biomarkers in the progression of chronic heart failure with a moderately reduced ejection fraction of the left ventricle in patients with diabetes mellitus

Liudmila S. Efremova✉, Ludmila V. Vasilieva, Elena V. Gosteva

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Aim. To study the relationship between serum levels of aldosterone, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and structural and functional changes in the heart during the progression of chronic heart failure (CHF) with a moderately reduced ejection fraction (CHFunEF) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. 58 patients were examined – 30 (51.7%) men and 28 (48.3%) women – diagnosed with DM and CHFunEF (EF=41–49%), with functional class (FC) I, II and III of CHF according to New York Heart Association (NYHA). The control group consisted of 16 people. Patients underwent echocardiography, determination of serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- α by ELISA. The patients were divided into 2 groups: 1st group – patients with DM and CHFunEF who had a myocardial infarction (MI) – 27 people (46.6%), 2nd group – patients with DM and CHFunEF – 31 people (53.4%). Statistica v. 10.0 software (USA) was used for statistical analysis. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- α were significantly higher than those of the control group and increased with an increase in CHF FC. In patients of the 1st group, the volume and index values of the left parts of the heart and serum levels of biomarkers significantly exceeded those of the 2nd group.

Conclusion. Activation of the aldosterone system, increased profibrotic and immuno-inflammatory processes with the progression of CHFunEF in patients with DM lead to an increase in serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- α with an increase in CHF FC. Patients with DM and CHFunEF who have undergone MI have more pronounced structural and functional changes in the heart and greater values of volumetric and index parameters of the left heart than patients with DM and CHFunEF. Serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- α in patients with DM and CHFunEF who have undergone MI exceed those in patients with DM and CHFunEF, these biomarkers can be used to diagnose the progression of CHFunEF in patients with DM.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, aldosterone, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, tumor necrosis factor- α , biomarkers

For citation: Efremova LS, Vasilieva LV, Gosteva EV. Structural and functional features of the heart and the dynamics of biomarkers in the progression of chronic heart failure with a moderately reduced ejection fraction of the left ventricle in patients with diabetes mellitus. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):87–93. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS101785>

Наличие у больных с ХСН коморбидной патологии ухудшает прогноз. Наиболее значимой коморбидной патологией является сахарный диабет 2-го типа (СД), занимающий наряду с хронической обструктивной болезнью лёгких 3–4-е место среди этиологических факторов ХСН. СД значительно отягощает течение ХСН, одновременно являясь фактором риска её развития [3]. Изучение патогенетических механизмов сопряжённого течения ХСН и СД, определение роли биомаркёров в развитии этой коморбидной патологии способствуют ранней диагностике прогрессирования ХСН и развития её осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть.

Большую роль в патогенезе ХСН и СД играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к избыточной продукции альдостерона и, как следствие, нарушению водно-солевого обмена, развитию процессов фиброза в сердце и других органах, ремоделированию миокарда, усилению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН [4].

Важным механизмом прогрессирования ХСН при СД является нарушение структурного и функционального состояния внеклеточного матрикса, обусловленное дисбалансом между экспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Механизмы регуляции экспрессии тканевого ингибитора

матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) тесно взаимосвязаны с экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [5]. Повышение продукции ФНО- α сопровождается активацией ММП и возрастанием активности ТИМП-1, что способствует усилению синтеза коллагена, развитию фиброза и ремоделированию миокарда, поддержанию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН у больных СД [6].

Развитие патофизиологических процессов при сочетанном течении ХСН и СД сопровождается изменением структурных и функциональных показателей сердца. Изучение структурно-функциональных изменений в сердце и их взаимосвязи с сывороточными уровнями альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α представляет интерес для диагностики прогрессирования ХСН у больных СД. Значительную часть пациентов с ХСН и СД (по данным исследований – до 20% всех больных ХСН) составляют больные с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) [7]. Актуально изучение структурно-функциональных особенностей сердца и сывороточного содержания биомаркёров у этой когорты больных, поскольку данные литературы по этой теме немногочисленны.

Цель исследования – изучить взаимосвязь сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1, ФНО- α и структурно-функ-

Таблица 1. Содержание альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД в зависимости от ФК ХСН, Ме [Q25; Q75]
Table 1. Content of aldosterone, TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1) and TNF- α (tumor necrosis factor- α) in serum of patients with CHFmrLV (chronic heart failure with moderately reduced fraction of left ventricle) and diabetes 2-type depending on FC CHF (functional class of chronic heart failure), Me [Q25; Q75]

Показатель	I ФК ХСН (n=16), 27,6%	II ФК ХСН (n=23), 36,3%	III ФК ХСН (n=19), 32,8%	Контрольная группа (n=16)
Альдостерон, пг/мл	165,8 (126,9–203,6)*	202,6 (164,2–218,5)*	251,9 (193,6–265,1)*	126,4 (101,3–153,8)
ТИМП-1, нг/мл	1051,4 (943,6–1318,2)*	1364,7 (986,2–1894,1)*	1879,5 (1334,5–1928,3)*	738,8 (641,6–863,4)
ФНО- α , пг/мл	18,3 (13,2–28,7)*	26,6 (19,1–43,9)*	31,7 (19,4–67,2)*	6,8 (2,6–11,4)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

циональных изменений в сердце у больных СД и ХСНунФВ при прогрессировании ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ И УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 58 пациентов – 30 (51,7%) мужчин и 28 (48,3%) женщин – с диагнозом СД и ХСНунФВ в возрасте от 46 до 73 лет (средний возраст $64,0 \pm 4$ года). Для определения ФК ХСН применяли классификацию NYHA с использованием теста с 6-минутной ходьбой. I ФК ХСН диагностирован у 16 (27,6%), II ФК – у 23 (39,6%), III ФК – у 19 (32,8%) больных. У всех включённых в исследование пациентов имелся СД в стадии компенсации. Контрольную группу составили 16 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми больными, без клинических и лабораторных проявлений ХСН и СД.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие подтверждённых диагнозов СД и ХСНунФВ I, II, III ФК [фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 41–49% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)];
- ИМ в анамнезе давностью >6 мес.

Критерии исключения:

- наличие острого коронарного синдрома;
- ИМ в анамнезе давностью <6 мес;
- ХСН IV ФК по классификации NYHA;
- сохранённая ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$);
- сниженная ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) по данным ЭхоКГ;
- наличие острых инфекционных болезней, алкоголизма, психических заболеваний.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Пациентам проведено общеклиническое обследование, биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного и липидного обмена. Определение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Aldosterone EIA, Diagnostic Systems Laboratories» (США) – для альдостерона, «Cloud-Clone Corp.» (Китай) – для ТИМП-1, «Вектор-Бест» (Россия) – для ФНО- α . Референсные значения: для альдостерона – 40–160 пг/мл, для ТИМП-1 – 720–830 нг/мл, для ФНО- α – 0–8,1 пг/мл. ЭхоКГ выполняли на сканере «MyLab 70» (Италия) по стандартному протоколу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении либо как медиану и интерквартильные размахи (Ме [Q25; Q75]) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Для анализа количественных данных использовали методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна–Уитни) статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования взаимосвязей сывороточных уровней альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α с тяжестью ХСН изучено содержание этих биомаркёров в сыворотке крови у больных СД и ХСНунФВ в зависимости от ФК ХСН по NYHA. Результаты представлены в табл. 1.

Установлено значимое повышение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α у больных ХСНунФВ и СД по сравнению с контрольной группой и значимое повышение уровней этих биомаркёров с нарастанием ФК ХСН. Содержание альдостерона у больных СД и I ФК ХСН значимо (в 1,3 раза) превышало таковое в контрольной группе, а у пациентов со II ФК ХСН было в 1,6 раза выше, чем в группе контроля и в 1,2 раза выше, чем у больных с I ФК ХСН. У больных СД и III ФК ХСН сывороточный уровень альдостерона превышал таковой в контрольной группе в 2 раза и был выше, чем у больных с I ФК ХСН, в 1,5 раза. С увеличением ФК ХСН значимо нарастала и сывороточная концентрация ТИМП-1: у больных СД и I ФК ХСН уровень ТИМП-1 оказался в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе, у больных со II ФК ХСН – в 1,8 раза выше, чем в группе контроля, и в 1,3 раза выше, чем у больных с I ФК ХСН. Содержание ТИМП-1 у пациентов с III ФК ХСН превышало таковое в контрольной группе в 2,5 раза. По мере увеличения ФК ХСН значимо возрастала концентрация ФНО- α : у больных СД и I ФК ХСН она была в 2,7 раза выше, у пациентов со II ФК ХСН – в 3,9 раза выше, чем в группе контроля. У больных СД и III ФК ХСН уровень ФНО- α превышал таковой в контрольной группе в 4,6 раза и был выше, чем у больных с I ФК ХСН, в 1,7 раза.

Для определения динамики структурно-функциональных показателей сердца и их взаимосвязи с сывороточными уровнями биомаркёров при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, всех пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – больные с ХСНунФВ, СД, перенёвшие ИМ (n=27, 46,6%), 2-я группа – пациенты только с ХСНунФВ и СД (n=31, 53,4%). Нами изучены показатели ЭхоКГ у пациентов этих групп, а также сывороточные концентрации биомаркёров. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ больных СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, и больных только с СД и ХСНунФВ, а также содержание биомаркёров в сыворотке крови пациентов этих групп

Table 2. Indicators of EchoCG patients with diabetes 2-type and CHFmLV (chronic heart failure with moderately reduced fraction of left ventricle) who have undergone myocardial infarction and patients with diabetes 2-type and CHFmLV only, as well as the content of biomarkers in the serum of patients of these groups

Показатель	1-я группа, ХСН+СД+ИМ (n=27), 46,6%	2-я группа, ХСН+СД (n=31), 53,4%	Контрольная группа (n=16)
ФВ ЛЖ (Simpson), %	44 (41; 47)	47 (43; 49)	62 (58; 64)
КДР ЛЖ, мм	55 (47; 62)	53 (46; 56)	49 (46; 51)
КСР ЛЖ, мм	42 (37; 46)	39 (34; 45)	34 (31; 38)
КДО ЛЖ, мл	146 (104; 206)*	138 (102; 184)	114 (92; 127)
КСО ЛЖ, мл	82 (61; 114)*	74 (58; 103)	45 (38; 57)
МЖП, мм	12 (10; 14)	13 (12; 15)	10 (8; 11)
ЗС ЛЖ, мм	12 (10; 13)	12 (10; 14)	9 (8; 10)
ОТС ЛЖ, см	0,47 (0,44; 0,51)*	0,51 (0,45; 0,55)	0,36 (0,33; 0,41)
ДД ЛЖ, Е/А	0,69 (0,58; 0,86)	0,71 (0,62; 1,14)	1,36 (1,1; 1,82)
ММ ЛЖ, г	284 (253; 316)	213 (183; 224)	154 (132; 168)
ИММ ЛЖ, г/м ²	147 (112; 195)*	126 (105; 162)	85 (65; 108)
ЛП, мм	45 (41; 49)	43 (39; 45)	36 (34; 39)
ОЛП, мл	63,5 (51,5; 72,4)*	55,4 (42,0; 62,7)	43,8 (23,6; 56,8)
ИОЛП, мл/м ²	46,5 (39,0; 58,0)*	41,5 (36,0; 45,0)	23,6 (19,8; 27,4)
Альдостерон, пг/мл	281,6 (219,4–298,3)*	174,9 (161,4–209,5)	126,4 (101,3–153,8)
ТИМП-1, нг/мл	2427,3(1762,3–2469,5)*	1341,5 (941,6–1828,3)	738,8 (641,6–863,4)
ФНО-α, пг/мл	63,8 (37,9–68,1)*	27,4 (13,2–41,3)	6,8 (2,6–11,4)

Примечание. КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объём ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок ЛЖ, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ, ММ ЛЖ – масса миокарда, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ЛП – левое предсердие, ОЛП – объём ЛП, ИОЛП – индексированный объём ЛП. * p<0,05 по сравнению со 2-й группой (ХСНунФВ и СД).

По данным ЭхоКГ выявлено статистически значимое повышение таких объёмных показателей ЛЖ и левого предсердия (ЛП) у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ, по сравнению с группой пациентов с ХСНунФВ и СД, как конечно-диастолический объём ЛЖ (КДО ЛЖ), конечно-систолический объём ЛЖ (КСО ЛЖ), объём ЛП (ОЛП). Линейные размеры левых отделов сердца и значения массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) оказались больше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й, однако они не достигли порога статистической значимости. У больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы были статистически значимо повышены индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и индекс объёма ЛП (ИОЛП). Показатель относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) у пациентов 1-й группы оказался достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. Геометрические типы ЛЖ у пациентов 1-й группы характеризовались развитием эксцентрической гипертрофии (n=13, 48,1%), концентрического ремоделирования ЛЖ (n=10, 37,0%), концентрической гипертрофии (n=4, 14,8%). Во 2-й группе пациентов концентрическая гипертрофия выявлена у 17 (54,8%), концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 12 (38,7%), эксцентрическая гипертрофия – у 2 (6,5%) человек. Нарушение диастолической функции зарегистрировано у всех пациентов: диастолическая дисфункция по типу замедленной релаксации – у 41 (70,6%), по псевдонормальному типу – у 17 (29,4%) человек.

Исследование сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α продемонстрировало значимое повышение этих биомаркёров у больных 1-й группы по сравнению со 2-й: уровень альдостерона в 1-й группе оказался в 1,6 раза выше, концентрация ТИМП-1 – в 1,8 раза выше, а содержание ФНО-α – в 2,3 раза выше, чем во 2-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из главных систем, влияющих на прогрессирование ХСН и ремоделирование миокарда, является РААС. Повышение активности РААС приводит к избыточному воздействию гормонов на регуляцию сердечно-сосудистого гомеостаза, усиленному преобразованию ангиотензина I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента в ангиотензин II, который, в свою очередь, обуславливает гиперпродукцию альдостерона надпочечниками. Повышение продукции альдостерона приводит к избыточной активации минералокортикоидных рецепторов в сердце, что способствует развитию апоптоза кардиомиоцитов и стимулирует синтез коллагена фибробластами, вызывает развитие фиброза миокарда и диастолической дисфункции миокарда [4]. Повышенная концентрация альдостерона в крови способствует нарушению водно-солевого баланса, увеличению внутри- и внесосудистого объёма жидкости, усилению ремоделирования миокарда и коронарных сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН. По данным исследований последних лет, высокое содержание альдостерона в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением течения и прогноза ХСН [8]. В нашем исследовании установлено статистически значимое повышение сывороточного содержания альдостерона у больных СД и ХСНунФВ с увеличением ФК ХСН. Такая динамика концентрации альдостерона показывает, что с нарастанием тяжести ХСН возрастает активация альдостероновой системы, приводящая в дальнейшем к фиброзу миокарда и, как следствие, к ухудшению течения и прогноза ХСН. Прогрессирование ХСН связано с дальнейшей активацией альдостерона, иммуновоспалительных нарушений, нарушением обмена коллагена, что ведёт к прогрессированию ремоделирования миокарда [9].

По мере нарастания степени тяжести ХСН происходит усиление профибротических и провоспалительных процессов в миокарде, приводящих к повышению сывороточного содержания ТИМП-1 и ФНО- α у больных СД и ХСНунФВ. Повышенная экспрессия ТИМП-1 развивается в ответ на увеличение интенсивности выработки ММП, вызывающих деструкцию коллагена внеклеточного матрикса. ТИМП-1, ингибируя ММП, способствует усилению синтеза коллагена и его накоплению во внеклеточном матриксе с последующим развитием фиброза миокарда и его ремоделирования [10]. У больных СД сывороточные уровни ТИМП-1 более высокие, чем у больных без СД, что связано с повреждающим действием гипергликемии на функцию и метаболизм эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и с прогрессированием эндотелиальной дисфункции. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при СД являются факторами, потенцирующими процессы фиброза во внеклеточном матриксе [11]. В нашем исследовании зарегистрировано повышение сывороточного уровня ТИМП-1 у больных с ХСНунФВ и СД по сравнению с контрольной группой и с увеличением ФК ХСН. Такая динамика ТИМП-1 обусловлена развитием процессов фиброза и ремоделирования миокарда и их прогрессированием у больных ХСНунФВ и СД по мере нарастания тяжести ХСН.

Регуляция экспрессии ТИМП-1 тесно взаимосвязана с экспрессией ФНО- α . Повышение содержания ТИМП-1 в крови происходит в ответ на увеличение продукции ММП, что обусловлено гиперэкспрессией ФНО- α у больных ХСНунФВ ЛЖ и СД, а гиперэкспрессия ФНО- α , в свою очередь, поддерживается хроническим воспалением у больных с ХСНунФВ ЛЖ и СД [12]. Повышенный уровень ФНО- α служит причиной процессов апоптоза эндотелия сосудов, инактивации оксида азота в эндотелии и усугубления эндотелиальной дисфункции, способствует образованию свободных радикалов и развитию оксидативного стресса. [13]. Усиление секреции ФНО- α благоприятствует прогрессированию атеросклероза при СД, что связано с липидной инфильтрацией сосудистой стенки на фоне оксидативного стресса и гипергликемии, ростом атероматозных бляшек и развитием в дальнейшем сосудистых осложнений. Повышение сывороточного уровня ФНО- α индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, что результирует в нарушении сократительной функции миокарда и прогрессировании ХСН [14]. В нашем исследовании установлено закономерное возрастание сывороточных уровней ФНО- α у больных СД и ХСНунФВ с увеличением ФК ХСН. Динамика этого биомаркера показывает нарастание иммуновоспалительных нарушений по мере увеличения степени тяжести ХСН и может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у больных СД.

Прогрессирование ХСН при СД приводит к развитию структурных и функциональных изменений в миокарде, которые обнаруживаются при ЭхоКГ: увеличению объёмных показателей ЛП и ЛЖ, развитию концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда с увеличением показателей массы миокарда и индекса массы миокарда, снижению ФВ ЛЖ, нарушению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [15]. Нарушение диастолической функции миокарда обусловлено прогрессированием фиброза миокарда за счёт избыточного образования и накопления коллагена во внеклеточном матриксе на фоне активации ТИМП-1 и ингибирования ММП. Снижение систолической функции миокарда обусловлено процессами апоптоза и гибели кардиомиоцитов с развитием заместительного фиброза миокарда. В случае развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, снижение ФВ определяется ещё и процессами формирования рубцовой ткани

на месте некроза миокарда. Для изучения динамики структурных и функциональных изменений в миокарде при прогрессировании ХСНунФВ у больных СД в нашем исследовании проведён сравнительный анализ ЭхоКГ-показателей у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ (1-я группа), и пациентов только с ХСНунФВ и СД (2-я группа). В результате получено статистически значимое повышение объёмных и индексных показателей левых отделов сердца (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ОЛП, ИММ ЛЖ, ИОЛП) у больных 1-й группы по сравнению со 2-й. У пациентов с ХСНунФВ и СД зафиксировано достоверное увеличение ОТС ЛЖ по сравнению с 1-й группой и отмечалось формирование в основном концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда. У больных 1-й группы, перенёсших ИМ, чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия наряду с концентрическим ремоделированием миокарда. Такая динамика объёмных и индексных показателей левых отделов сердца является результатом прогрессирования процессов ремоделирования миокарда у больных СД и ХСНунФВ при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Следовательно, у пациентов с СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, имеют место более выраженные изменения структуры и функции миокарда, что выражается в значимо больших значениях объёмных и индексных показателей левых отделов сердца.

У больных с СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, фиксируют и достоверно более высокие сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α , чем у пациентов с ХСНунФВ и СД, что установлено в результате нашего исследования. Прогрессирование ХСН с развитием ИМ приводит к повышению активации альдостерона, усилению провоспалительных и профибротических процессов в миокарде с последующим формированием постинфарктного фиброза миокарда и его ремоделирования. Исследование сывороточной концентрации альдостерона у пациентов обеих групп показало статистически значимое повышение его содержания в крови больных ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ (в 1,6 раза выше по сравнению с пациентами с ХСНунФВ и СД). Усиление профибротических процессов при формировании постинфарктного фиброза миокарда сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыровотке крови пациентов [16]. В нашем исследовании сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ, достоверно (в 1,8 раза) превышала таковую в группе больных с ХСНунФВ и СД, что свидетельствует о нарастании постинфарктных фиброзных изменений в миокарде. В результате нашего исследования установлено усиление иммуновоспалительных процессов при развитии постинфарктного фиброза миокарда у больных с ХСНунФВ и СД: сывороточный уровень ФНО- α в группе больных ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ, оказался значимо (в 2,3 раза) повышен по сравнению с таковым в группе пациентов только с ХСНунФВ и СД. Именно поэтому альдостерон, ТИМП-1 и ФНО- α могут быть использованы в качестве биомаркеров для диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нарастанием степени тяжести ХСН усиливается активация альдостероновой системы, интенсифицируются профибротические и иммуновоспалительные процессы в миокарде, что приводит к повышению сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α у больных СД и ХСНунФВ с увеличением ФК ХСН и способствует развитию фиброза миокарда, его ремоделированию и прогрессированию ХСН. Прогрессирование ХСН у больных СД и ХСНунФВ ведёт к увеличению объёмных и индексных показателей левых отделов сердца. У больных СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ,

эти показатели имеют более высокие значения из-за более выраженных изменений структуры и функции миокарда по сравнению с больными только СД и ХСНунФВ. У больных с СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, имеют место статистически значимо более высокие сывороточные концентрации альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α , чем у больных с ХСНунФВ и СД, ввиду чего эти биомаркеры можно использовать для диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНунФВ и СД.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients have given their free and informed consent to the study.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ефремова Людмила Сергеевна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». Тел.: +7(903)858-22-00; e-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8150-4248

Васильева Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-9900-556X

Гостева Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-8771-2558

✉ **Liudmila S. Efremova** – Graduate Student, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8150-4248

Ludmila V. Vasilieva – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-9900-556X

Elena V. Gosteva – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-8771-2558

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

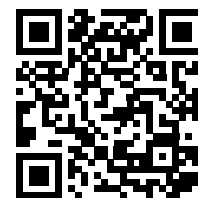
1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8(136):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):743-8 [Mardanov BU, Korneeva MN, Akhmedova EB. Heart Failure and Diabetes Mellitus: Selected Issues of Etiology and Pathogenesis, Prognosis and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):743-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-126-743-748
4. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):83-92 [Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(149):83-92 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
5. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;2:11-22 [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016;2:11-22 (in Russian)]. DOI:10.14427/jipai.2016.2.23
6. Полунина О.С., Аксенов А.И. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(2):42-57 [Polunina OS, Aksenov AI. Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;11(2):42-57 (in Russian)].
7. Еремина Ю.Н., Федулаев Ю.Н., Ломайчиков В.В., и др. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(7):406-11 [Eremina YuN, Fedulayev YuN, Lomaichikov VV, et al. Variants of chronic heart failure course in patients with cardiovascular pathology. Focus on patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(7):406-11 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411

8. Шевелек А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):67-73 [Shevelok AN. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):67-73 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-80752020-11-4-67-73
9. Гостева Е.В., Васильева Л.В., Осипова О.А., и др. Динамическая оценка влияния фармакотерапии на структурно-функциональные показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с учётом коморбидной патологии. *Терапия*. 2021;1(43):39-46 [Gosteva EV, Vasilieva LV, Osipova OA, et al. Assessment of the impact of pharmacotherapy on the structural and functional heart indices in patients with chronic heart failure with middle range ejection fraction taking into account comorbid pathology. *Therapy*. 2021;1(43):39-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.1.39-46
10. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(4):50-3 [Myasoedova EI. The content of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;23(4):50-3 (in Russian)]. DOI:10.12737/23850
11. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61-6 [Belenkov YN, Privalova EV, Iusupova AO, Zhito AV. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiia*. 2019;59(5):61-6 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.5.10258
12. Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. *Медицинский альманах*. 2021;69 (4):48-54 [Efremova LS, Vasilieva LV, Gosteva EV. Significance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and tumor necrosis factor-alpha for diagnosing the progression of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. *Medical almanac*. 2021;69(4):48-54 (in Russian)].
13. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., и др. Фактор некроза опухоли α – маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2017;2(103):24-7 [Khazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, et al. Tumor necrosis factor α – systemic marker of inflammation in heart failure patients. *Practical medicine*. 2017;2(103): 24-7 (in Russian)].
14. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(6):414-21 [Topolyanskaya SV. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):414-21 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
15. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3967 [Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3967 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3967
16. Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы. Клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):84-94 [Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):84-94 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022



OMNIDOCTOR.RU