



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

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Россия

Связь альдостерона, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухоли-альфа с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ефремова Л.С. – проведение исследования, написание текста, редактирование статьи; Васильева Л.В. – дизайн, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи; Гостева Е.В. – редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Подана: 01.07.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: ljudmilarogowa@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить связь альдостерона (АЛ), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНувФВ) и сахарным диабетом (СД).

Материалы и методы. Обследовано 76 пациентов, 40 мужчин (52,6%) и 36 женщин (47,4%), от 46 до 73 лет с диагнозом СД и ХСНувФВ (ФВ 41–49%), с I и II функциональным классом ХСН по NYHA. Контрольную группу составили 16 человек. Пациентам проведены ЭхоКГ, определение сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1 и ФНО-α методом ИФА. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я – лица с ХСНувФВ и СД, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), – 37 человек (48,7%); 2-я – пациенты с ХСНувФВ и СД – 39 человек (51,3%). Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено значимое повышение объемных и индексных показателей левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й: КДО ЛЖ на 15,2%, КСО ЛЖ на 13,5%, ОЛП на 14,6%, ИММ ЛЖ на 19,8%, ИОЛП на 16,1% ($p < 0,05$). Установлено ремоделирование миокарда: концентрическая гипертрофия – в 1-й группе 13,5%, во 2-й группе 56,4%; концентрическое ремоделирование ЛЖ – в 1-й группе 21,6%, во 2-й группе 38,5%; эксцентрическая гипертрофия – в 1-й группе 64,9%, во 2-й группе 5,1%. Сывороточные уровни АЛ, ТИМП-1 и ФНО-α пациентов 1-й группы превышали таковые пациентов 2-й группы: АЛ – в 1,6 раза, ТИМП-1 – в 1,9 раза, ФНО-α – в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с СД и ХСНувФВ, перенесших ИМ, преобладает эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ, а значения объемных и индексных показателей ЛЖ и ЛП выше по сравнению с пациентами с СД и ХСНувФВ, у которых, кроме того,

преобладают концентрические типы ремоделирования ЛЖ. Лица с СД и ХСНунФВ, перенесшие ИМ, имеют и более высокие сывороточные уровни АЛ, ТИМП-1 и ФНО- α , поэтому динамика этих биомаркеров может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у пациентов с СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, альдостерон, ТИМП-1, ФНО- α , ремоделирование, инфаркт миокарда

Efremova L. ✉, Vasilieva L., Gosteva E.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Relationship of Aldosterone, Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 and Tumor Necrosis Factor-Alpha with Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Efremova L. – research conducting, text writing, text editing; Vasilieva L. – design, text editing and final version approval; Gosteva E. – text editing and final version approval.

Submitted: 01.07.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: ljudmilarogowa@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the relationship of aldosterone (AL), TIMP-1 and TNF- α with myocardial remodeling in patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction (HFmrEF) and diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. A total of 76 patients were examined, including 40 men (52.6%) and 36 women (47.4%), aged between 46 and 73 years and diagnosed with DM and HFmrEF (EF=41–49%), and with NYHA functional class I and II HF. The control group consisted of 16 subjects. Patients underwent ECHO-KG, determination of serum levels of AL, TIMP-1 and TNF- α by ELISA. Patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with HFmrEF and DM after myocardial infarction (MI), 37 subjects (48.7%), group 2 – patients with HFmrEF and DM, 39 subjects (51.3%). For statistical analysis the software Statistica 10.0 was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. A significant increase in volumetric and index parameters of the left ventricle (LV) and left atrium (LA) was revealed in group 1 patients compared with group 2: LV EDV by 15.2%, LV ESV by 13.5%, VLP by 14.6%, LVMI by 19.8%, and LAVI by 16.1% ($p < 0.05$). Myocardial remodeling was revealed: concentric hypertrophy – 13.5% in group 1, and 56.4% in group 2; concentric LV remodeling – 21.6% in group 1, and 38.5% in group 2; eccentric hypertrophy – 64.9% in group 1, and 5.1% in group 2. Serum levels of AL, TIMP-1 and TNF- α in group 1 patients exceeded those in group 2: AL by 1.6 times, TIMP-1 by 1.9 times, and TNF- α by 2.4 times ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients with diabetes and chronic heart failure who underwent myocardial infarction, the eccentric type of LV remodeling was prevalent, whereas the



values of volumetric and index parameters of the left ventricle and left ventricle are higher if compared to patients with diabetes and chronic heart failure, in whom, moreover, concentric types of LV remodeling were prevalent. Patients with diabetes and chronic heart failure who underwent MI also had higher serum levels of AL, TIMP-1 and TNF- α , so the dynamics of these biomarkers could be used to diagnose the progression of chronic heart failure in patients with diabetes.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, aldosterone, TIMP-1, TNF- α , remodeling, myocardial infarction

■ ВВЕДЕНИЕ

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) является сложной коморбидной патологией с высоким сердечно-сосудистым риском [1]. СД значительно отягощает течение ХСН, одновременно являясь фактором риска ее развития. И ХСН, и СД оказывают негативное влияние на функцию миокарда, приводя в конечном итоге к ремоделированию миокарда, нарушению наполнения левого желудочка и прогрессированию ХСН [2].

В патогенезе ХСН и СД одним из основных механизмов развития ремоделирования миокарда является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящее к гиперпродукции альдостерона и, как следствие, к нарушению водного и минерального обмена, усилению эндотелиальной дисфункции, развитию фиброза миокарда и ремоделированию миокарда [3]. Важную роль в развитии ремоделирования миокарда при прогрессировании ХСН и СД играет инфламеджинг, который сопровождается усилением выработки провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Гиперпродукция ФНО- α приводит к активации матриксных металлопротеиназ (ММП) и к нарушению баланса между выработкой ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1). Вследствие активации ММП происходит повышение активности ТИМП-1, что способствует нарушению структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, усилению коллагенообразования, развитию фиброза миокарда и ремоделированию миокарда [4].

Прогрессирование ХСН и развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, приводит к дальнейшему повышению активации альдостерона, усилению провоспалительных и профибротических процессов в миокарде с последующим формированием постинфарктного фиброза миокарда и ремоделирования миокарда [5]. Патофизиологические процессы ремоделирования миокарда вызывают изменения структурных и функциональных показателей сердца, определяемых при ЭхоКГ-исследовании. Поэтому изучение взаимосвязи сывороточного содержания альдостерона, ТИМП-1, ФНО- α и процессов ремоделирования миокарда может быть полезно для диагностики прогрессирования ХСН у пациентов с СД. Интерес представляет изучение этих взаимосвязей у пациентов с СД и ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка, так как литературные сведения по этой теме немногочисленны.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α на процессы ремоделирования миокарда при прогрессировании ХСНунФВ у пациентов с СД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 76 пациентов, 40 мужчин (52,6%) и 36 женщин (47,4%), с диагнозом ХСН и СД в возрасте от 46 до 73 лет (средний возраст $64,0 \pm 4$ года). По классификации NYHA с помощью теста с 6-минутной ходьбой ХСН I ФК диагностирована у 32 человек (42,1%), II ФК – у 44 пациентов (57,9%). У всех включенных в исследование пациентов имелся СД 2-го типа в стадии компенсации. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – лица с ХСНунФВ и СД, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), 37 человек (48,7%); 2-я группа – лица с ХСНунФВ и СД, 39 человек (51,3%). Обе группы сопоставимы по клиническим, демографическим признакам и другим показателям. Контрольную группу составили 16 человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми лицами, без клинических и лабораторных проявлений ХСН и СД. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие подтвержденных диагнозов ХСН I, II ФК и СД 2-го типа, умеренно сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ (ФВ ЛЖ 41–49%), а также перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе давностью более 6 месяцев. Критериями исключения являлись наличие острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда в анамнезе давностью менее 6 месяцев, ХСН III, IV ФК по классификации NYHA, сохраненная ФВ ЛЖ (равная 50% и выше) и сниженная ФВ ЛЖ (равная 40% и ниже) по данным ЭхоКГ, наличие острых инфекционных заболеваний, алкоголизма, психических заболеваний. Всем пациентам, включенным в исследование, проведены: общеклиническое обследование, ЭхоКГ, биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного и липидного обмена. Определение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α проводилось методом ИФА с помощью коммерческой тест-системы «Aldosterone EIA, Diagnostic Systems Laboratories» (США) – для альдостерона, «Cloud-Clone Corp.» (Китай) – для ТИМП-1, «Вектор-Бест» (Россия) – для ФНО- α . Референсные значения: альдостерона – 40–160 пг/мл, ТИМП-1 – 720–830 нг/мл, ФНО- α – 0–8,1 пг/мл. Эхокардиографию проводили на сканере MyLab 70 (Esaote, Италия) по стандартному протоколу. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0. Количественные признаки описывали как медиану и интерквартильные интервалы (Me [Q25; Q75]). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Манна – Уитни) статистики. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с СД и ХСНунФВ при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, изучены показатели ЭхоКГ у пациентов 1-й группы с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ (37 чел., 48,7%), и у пациентов 2-й группы с ХСНунФВ и СД (39 чел., 51,3%). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД (Ме [Q25; Q75])

Table 1

Echocardiographic parameters of patients with HFmrEF and DM who underwent MI, and of patients with HFmrEF and DM (Me [Q25; Q75])

Показатель, единицы измерения	1-я группа (ХСН + СД + ИМ), n=37 (48,7%)	2-я группа (ХСН + СД), n=39 (51,3%)	Контрольная группа, n=16
ФВ ЛЖ (Simpson), %	44 (41; 47)	47 (43; 49)	62 (58; 64)
КДО ЛЖ, мл	159 (104; 206)*	138 (102; 184)*	114 (92; 127)
КСО ЛЖ, мл	84 (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)
ИММ ЛЖ, г/м ²	151 (112; 195)*	126 (105; 162)*	85 (65; 108)
ОЛП, мл	63,5 (51,5; 72,4)*	55,4 (42,0; 62,7)*	43,8 (23,6; 56,8)
ИОЛП, мл/м ²	48,2 (39,0; 58,0)*	41,5 (36,0; 45,0)*	23,6 (19,8; 27,4)

Примечания: * p<0,05 по сравнению с контрольной группой; # p<0,05 между 1-й и 2-й группами.

В результате ЭхоКГ-исследования выявлено достоверное повышение объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение этих показателей у пациентов 1-й группы, включающей лиц с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, по сравнению со 2-й группой, включающей пациентов с ХСНунФВ и СД: конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ) – на 15,2%, конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ) – на 13,5%, объема левого предсердия (ОЛП) – на 14,6% (p<0,05). Линейные размеры левых отделов сердца и значения массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) были больше у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й, однако они не достигли порога статистической значимости (p=0,06). Значения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП) в обеих группах пациентов достоверно превышали таковые в контрольной группе, и они были достоверно выше у лиц 1-й группы по сравнению со 2-й группой: ИММ ЛЖ – на 19,8%, ИОЛП – на 16,1% (p<0,05). Показатель относительной толщины стенки (ОТС ЛЖ) в обеих группах пациентов достоверно превышал таковой в контрольной группе; у пациентов 1-й группы он был достоверно ниже, чем у пациентов 2-й. Ремоделирование миокарда ЛЖ было выявлено у всех лиц: по типу концентрической гипертрофии в 1-й группе – 13,5% (5 чел.), во 2-й группе – 56,4% (22 чел.); по типу концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ в 1-й группе – у 21,6% (8 чел.), во 2-й группе – у 38,5% (15 чел.); по типу эксцентрической гипертрофии в 1-й группе – у 64,9% (24 чел.), во 2-й группе – у 5,1% (2 чел.). У всех пациентов выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ: по типу замедленной релаксации – у 68,4% (52 чел.), по псевдонормальному типу – у 31,6% (24 чел.).

Для выявления динамики сывороточных уровней альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α проведено исследование содержания этих биомаркеров у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2
Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД
Table 2
Biomarkers content in blood serum of patients with HFmrEF and DM who underwent MI, and patients with HFmrEF and DM

Показатель	1-я группа (ХСН + СД + ИМ), n=37 (48,7%)	2-я группа (ХСН + СД), n=39 (51,3%)	Контрольная группа, n=16
Альдостерон, пг/мл	281,3 (219,4–298,3)**	172,5 (156,4–219,5)*	126,4 (101,3–153,8)
ТИМП-1, нг/мл	2428,3 (1762,3–2429,5)**	1291,5 (941,8–1828,3)*	738,8 (641,6–863,4)
ФНО-α, пг/мл	61,4 (39,5–68,3)**	24,9 (13,2–41,4)*	6,8 (2,6–11,4)

Примечания: * p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** p<0,05 между 1-й и 2-й группами.

При изучении сывороточных уровней альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α было выявлено достоверное повышение содержания этих биомаркеров у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой: уровень альдостерона – в 1,3 раза выше, уровень ТИМП-1 – в 1,7 раза выше, а уровень ФНО-α – в 3,6 раза выше, чем в группе контроля. Выявлено достоверное повышение содержания этих биомаркеров у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы: уровень альдостерона – в 1,6 раза выше, уровень ТИМП-1 – в 1,9 раза выше, уровень ФНО-α – в 2,4 раза выше, чем во 2-й группе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН и СД тесно взаимосвязано с процессами нейрогуморальной активации, развитием эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, поддержанием хронического воспаления, нарушением метаболизма миокардиоцитов и изменением структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, снижением чувствительности тканей к инсулину, повреждающим действием гипергликемии.

Повышение активности РААС приводит к усилению преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, который, в свою очередь, обуславливает увеличение продукции альдостерона надпочечниками. Избыточная выработка альдостерона приводит к избыточной активации минералокортикоидных рецепторов в сердце, что способствует апоптозу кардиомиоцитов, стимулирует синтез коллагена с последующим развитием фиброза миокарда и его ремоделирования [6]. Повышенная концентрация альдостерона крови приводит к увеличению внутри- и внесосудистого объема жидкости, развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН. Развитие инфаркта миокарда и формирование постинфарктной дисфункции миокарда сопровождается нейрогуморальной дисрегуляцией после ишемического повреждения и некроза, нарастанием активации РААС и гиперпродукции альдостерона, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и фиброзированием миокарда [7]. При развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, происходит усиление иммуновоспалительных и профибротических процессов в миокарде, что приводит к повышению сывороточных уровней биомаркеров воспаления и фиброза, способствует формированию постинфарктного фиброза миокарда и ремоделирования миокарда [8]. В нашей работе выявлено достоверное



повышение сывороточного содержания альдостерона у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза, а также достоверное повышение уровня альдостерона у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы в 1,6 раза. Результаты данного исследования отражают повышение активности альдостероновой системы при прогрессировании ХСН и при возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что приводит к формированию фиброза миокарда и его ремоделированию.

Усиление профибротических и провоспалительных процессов в миокарде при прогрессировании ХСН вызывает повышение сывороточного содержания ТИМП-1 и ФНО- α у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ. Повышенная продукция ТИМП-1 развивается в ответ на увеличение 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 ремоделированием миокарда [9]. Усиление профибротических процессов при формировании постинфарктного фиброза миокарда сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов [10]. При СД гипергликемия оказывает повреждающее действие на метаболизм и функцию кардиомиоцитов и клеток эндотелия, способствует усугублению эндотелиальной дисфункции, поэтому сывороточные уровни ТИМП-1 у лиц с СД более высокие, чем у лиц без СД. Свойственные сахарному диабету гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность потенцируют процессы фиброза во внеклеточном матриксе [11]. В нашем исследовании выявлено повышение сывороточного уровня ТИМП-1 у пациентов с ХСНунФВ ЛЖ и СД по сравнению с контрольной группой в 1,7 раза. В 1-й группе установлено достоверное повышение уровня ТИМП-1 по сравнению со 2-й группой в 1,9 раза, что свидетельствует о нарастании постинфарктных фиброзных изменений в миокарде. Динамика биомаркера ТИМП-1 обусловлена нарастанием процессов фиброза и ремоделированием миокарда у лиц с ХСНунФВ ЛЖ и СД при прогрессировании ХСН и возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Регуляция выработки ТИМП-1 тесно взаимосвязана с экспрессией ФНО- α . Повышение продукции ФНО- α , поддерживаемое хроническим воспалением у пациентов с ХСН и СД, приводит к увеличению выработки ММП и, как следствие, к гиперпродукции ТИМП-1 и развитию в дальнейшем фиброза миокарда и его ремоделирования [4]. Повышенный уровень ФНО- α является причиной апоптоза эндотелия сосудов, инактивации оксида азота в эндотелии и усугубления эндотелиальной дисфункции, способствует образованию свободных радикалов и развитию оксидативного стресса [12]. Гиперпродукция ФНО- α при СД способствует липидной инфильтрации сосудистой стенки на фоне гипергликемии и оксидативного стресса, росту атероматозных бляшек, прогрессированию атеросклероза и развитию в дальнейшем сосудистых осложнений. Повышенный уровень ФНО- α индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, приводящий к нарушению сократительной функции миокарда и прогрессированию ХСН [13]. В нашем исследовании выявлено возрастание сывороточных уровней ФНО- α у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой в 3,6 раза. В 1-й группе сывороточный уровень ФНО- α превышал таковой во 2-й группе в 2,4 раза, что обусловлено усилением иммунновоспалительных процессов при развитии постинфарктного фиброза миокарда у пациентов с ХСНунФВ и СД.

Полученные данные о динамике этого биомаркера показывают нарастание инфламиджинга по мере прогрессирования ХСН с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда.

Таким образом, у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ при прогрессировании ХСН и сердечно-сосудистых осложнениях определяются повышенные сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α , что тесно взаимосвязано со структурой и функцией миокарда и ремоделированием миокарда.

По данным исследований последних лет, у лиц с ХСНунФВ повышены значения объемных показателей ЛЖ и ИММ ЛЖ, а СД и инсулинорезистентность ассоциированы с увеличением ММ ЛЖ и ОТС ЛЖ и предрасполагают к развитию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ [14]. В результате нашего исследования у всех пациентов выявлено ремоделирование ЛЖ с достоверным увеличением КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ИММ ЛЖ, ИОЛП по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение этих показателей в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й. В группе с СД и ХСНунФВ основными типами ремоделирования были концентрическая гипертрофия (56,4%) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (38,4%). В группе лиц с СД и ХСНунФВ ЛЖ, перенесших ИМ, чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия (64,9%), а пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ было существенно меньше (соответственно 13,5% и 21,6%). Ремоделирование миокарда и коронарных сосудов приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ [15]. В нашей работе диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у всех пациентов, по типу замедленной релаксации – у 68,4%, по псевдонормальному типу – у 31,6%. Величина ИОЛП расценивается как маркер хронического ремоделирования ЛП, является косвенным критерием давления наполнения ЛЖ и коррелирует с другими ЭхоКГ-показателями диастолической функции ЛЖ [16]. Выявленное в нашем исследовании у пациентов обеих групп достоверное увеличение ИОЛП по сравнению с контрольной группой обусловлено нарастанием перегрузки ЛП, которая больше выражена у лиц с СД и ХСНунФВ, перенесших ИМ, поэтому значения ИОЛП у пациентов 1-й группы достоверно превышают таковые во 2-й группе. Установленная динамика объемных и индексных показателей левых отделов сердца является результатом прогрессирования ремоделирования миокарда у пациентов с СД и ХСНунФВ при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, результаты ЭхоКГ-исследования пациентов отражают углубление структурных и функциональных нарушений в ремоделированном миокарде при прогрессировании ХСН и тесно взаимосвязаны с нарастанием уровня биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД. Такая взаимосвязь структурно-функциональных нарушений миокарда и ремоделирования миокарда с сывороточными уровнями альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- α может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ ЛЖ у пациентов с СД.

■ ВЫВОДЫ

1. Ремоделирование миокарда у пациентов с ХСНунФВ ЛЖ и СД обусловлено прогрессированием нейрогуморальной активации, инфламиджинга, нарушением состояния внеклеточного матрикса с развитием фиброза миокарда. Эти процессы сопровождаются повышением сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- α .



2. При ЭхоКГ-исследовании признаками ремоделирования миокарда у пациентов с СД и ХСНунФВ являются увеличение объемных и индексных показателей ЛЖ и ЛП, преобладание концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ. У пациентов, перенесших ИМ, отмечаются значимо большие объемные и индексные показатели левых отделов сердца, а также преобладание эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.
3. У пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, отмечаются достоверно большие значения сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- α по сравнению с пациентами с ХСНунФВ и СД, поэтому динамика этих биомаркеров может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у лиц с СД.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):40–83. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (in Russian)
2. Mamedov M.N., Bondarenko I.Z., Mareev Y.V., Kanorskii S.G., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. New statement on chronic heart failure in patients with diabetes mellitus of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: comments of Russian experts. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;20:43–50. doi: 10.24412/2311-1623-2018-20-43-50. (in Russian)
3. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russ J Cardiol*. 2017;9(149):83–92. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>. (in Russian)
4. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016;2:11–22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.23. (in Russian)
5. Gosteva E.V., Vasilieva L.V., Osipova O.A., Starodubtseva I.A., Suslova E.Yu. 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. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.1.39-46>. (in Russian)
6. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A., Shestakova N.V. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. *Medical Council*. 2017;12:75–81. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>. (in Russian)
7. Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenone. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):51–55. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190260. (in Russian)
8. Efremova L.S., Vasilieva L.V., Gosteva E.V. 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;4(69):48–54. (in Russian)
9. Myasoedova E.I. The content of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of new medical technologies*. 2016;23(4):50–53. doi: 10.12737/23850. (in Russian)
10. Pecherina T.B., Barbarash O.L. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):84–94. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94. (in Russian)
11. Belenkov Y.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Zhito A.V. 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;59(5):61–66. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.5.10258>. (in Russian)
12. Khazova E.V., Bulashova O.V., Oslopov V.N., Malkova M.I., Zaplatova D.A., Kolpakova E.A., Gazizianova V.M. Tumor necrosis factor α – systemic marker of inflammation in heart failure patients. *Practical medicine*. 2017;2(103):24–27. (in Russian)
13. Topolianskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):414–421. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421. (in Russian)
14. Lebedev D.A., Lyasninkova E.A., Vasilyeva A.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. 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. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3967. (in Russian)
15. Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):7–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>. (in Russian)
16. Drapkina O.M., Dzhoieva O.N. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2454. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2454. (in Russian)