

Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Личикаки В. А.,
Цой Е. И., Рябова Т. Р., Гусакова А. М., Суслова Т. Е., Мордовин В. Ф.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Цель	Изучить частоту развития и клинико-патофизиологические особенности диастолической дисфункции (ДД) и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.
Материал и методы	Проведено одномоментное простое исследование, в котором приняли участие 36 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа (средний возраст $61,4 \pm 6,4$ года; 14 мужчин). Всем больным проводили измерение офисного и 24-часового артериального давления (АД), эхокардиографию по стандартной методике с оценкой диастолической функции (ДФ) и желудочково-артериального сопряжения, доплерографию почечного кровотока, лабораторные тесты (глюкоза крови, гликированный гемоглобин, креатинин крови, альфа-фактор некроза опухоли – альфа-ФНО, мозговой натрийуретический пептид – МНУП, матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов – ММП-2, ММП-9, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 – ТИМП-1, суточная протеинурия и объем суточной мочи). ХСНсФВ диагностировали в соответствии с критериями Американского общества эхокардиографии и Европейского общества кардиологов 2019 г., Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН от 2017 и 2020 гг.
Результаты	ДД имела у всех обследованных пациентов. Частота выявления ХСНсФВ, согласно Российским рекомендациям 2017 г., составила 100%, по рекомендациям 2020 г., включающим обязательное повышение МНУП, а также по критериям Европейских рекомендаций от 2019 г. – 89%. В 55,6% случаев ДД соответствовала II степени (псевдонормальному типу). Согласно корреляционному анализу ухудшение ДФ было связано с увеличением пульсового АД, массы миокарда, артериального и левожелудочкового эластанса (эластичности артериальной стенки и левого желудочка), базальной гликемии и длительности СД, уровня ММП-2, протеинурии, креатинина крови и сосудистого сопротивления в почках, а также с уменьшением объема суточной мочи, снижением уровня ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-1/ММП-2. Значимость взаимосвязей среднего отношения E/e' с уровнем ночного пульсового АД, ММП-9 и объемом суточной мочи подтверждена результатами множественного линейного регрессионного анализа. Повышение жесткости миокарда и сосудистой стенки, увеличение уровня ММП-2, альфа-ФНО и снижение объема суточной мочи ассоциировались с прогрессирующим ухудшением ДФ.
Заключение	Для сочетания РАГ и СД 2-го типа характерна крайне высокая частота развития ДД, определяющая высокую распространенность ХСНсФВ. Развитие и прогрессирование ДД у больных данной категории тесно связано с комплексом метаболических, провоспалительных и профибротических биомаркеров, повышением жесткости сосудистой стенки, выраженностью гипертрофии левого желудочка, а также со структурно-функциональными изменениями почек.
Ключевые слова	Диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; сахарный диабет 2-го типа; резистентная артериальная гипертензия; биомаркеры; воспаление
Для цитирования	Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Tsoi E.I., Ryabova T.R. et al. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Patients With Resistant Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):11–18. [Russian: Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Цой Е.И., Рябова Т.Р. и др. Диастолическая дисфункция и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):11–18].
Для цитирования	Манукян Мушег Айкович. E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) характеризуется высокой сердечно-сосудистой смертностью, а центральное место в ее патофизиологии занимает диастолическая дисфункция (ДД) [1]. Согласно современной концепции, развитие ДД сопровождается структурными и функциональными изменениями миокарда вследствие нарушения внутриклеточного обмена, развития окислительного стресса, снижения уровней оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата, дисфункции эндотелия и микроваскулярного русла, гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального фиброза и хронического низкоинтенсивного воспаления [1, 2]. Итогом этих процессов служат нарушение расслабления левого желудочка (ЛЖ), снижение его растяжимости и неспособность к адекватному наполнению. Предполагается, что элементы метаболического синдрома, в частности сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение и артериальная гипертензия (АГ) стимулируют развитие и дальнейшее прогрессирование бессимптомной ДД.

Сочетание АГ и СД ускоряет процессы повреждения миокарда, особенно при неконтролируемом течении АГ [3]. Вместе с тем патофизиологические и молекулярные механизмы формирования и прогрессирования ДД как основополагающей причины ХСНсФВ, а также её частота у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с СД, изучены недостаточно. Несмотря на установленную неблагоприятную прогностическую значимость повышения такого показателя ДД, как отношение E/e'

[4, 5], сведения о его связи с клиническими и инструментальными данными у больных СД с неконтролируемым течением АГ крайне ограничены.

Цель исследования

Изучить частоту развития и клинико-патофизиологические особенности ДД и ХСНсФВ у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование были включены 36 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. Критериями исключения были фибрилляция предсердий, стенозы митрального и аортального клапанов, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $<50\%$. Исходные клинико-демографические данные исследуемых пациентов представлены в табл. 1.

Большинство больных принимали диуретики, препараты, подавляющие активность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также антагонисты кальция (табл. 2).

Всем пациентам измеряли офисное и 24-часовое артериальное давление – АД (система автоматического измерения АВРМ-04, осциллометрический метод). Лабораторные тесты включали оценку базальной гликемии, функции почек (суточная альбуминурия), креатинин сыворотки крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI и гликированного гемоглобина (HbA1c) на основе турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа, выполненного на системе Roche/Hitachi Cobas C501. Методом иммунофер-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Значение
Возраст, годы	61,4±6,4
Мужской пол	14 (38,9%)
ФВ ЛЖ, %	66,9±5,38
Индекс массы тела, кг/м ²	35,2±5,4
Хроническая болезнь почек III стадии	11 (30,6%)
Ишемическая болезнь сердца	23 (63,9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (11,1%)
Инсульт в анамнезе	10 (27,8%)
Периферический атеросклероз	34 (94,4%)
Абдоминальное ожирение	30 (83,3%)
Изолированная систолическая АГ	(48,6%)
Гипертрофия левого желудочка	32 (88,9%)
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	172,1±17,3/89,8±16,4
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	158,6±15,2/79,8±12,7
Гликированный гемоглобин, %	7,2±1,2
Базальная гликемия, ммоль/л	8,6±2,3
СКФ (по формуле СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	70,8±22,2

Таблица 2. Характеристика антигипертензивной, сахароснижающей и липидснижающей терапии у обследованных больных

Показатель	Значение
Антигипертензивная терапия	
Число антигипертензивных препаратов у одного больного	4,5±1
Бета-адреноблокаторы	28 (77,8)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II	35 (97,2)
Диуретики	35 (97,2)
Антагонисты кальция	30 (83,3)
Другие	16 (44,4)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	12 (33,3)
Альфа-адреноблокаторы	5 (13,9)
Сахароснижающая терапия	
Инсулинотерапия + метформин	14 (38)
Монотерапия метформином	10 (27,8)
Метформин + препараты сульфонилмочевины	7 (19,4)
Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	7 (19,4)
Диетотерапия	2 (5,6)
Статины	36 (100)

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения – $M \pm SD$ или абсолютных и относительных частот – n (%).

ментного анализа с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker измеряли уровень альфа-фактора некроза опухоли – альфа-ФНО, мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и маркеров фиброза: плазменные концентрации матриксных металлопротеиназ 2-го типа – ММП-2, тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1) и матриксных металлопротеиназ 9-го типа – ММП-9 с вычислением соотношения ТИМП 1/ММП-2. ЭхоКГ, доплерографию почечных артерий проводили на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips IE33 согласно стандартным протоколам.

Для диагностики ХСНсФВ пользовались рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (HFA/ESC) от 2019 г. (основанными на балльном суммировании больших (2 балла) и малых (1 балл) функциональных, структурных и биомаркерных критериев [6]), а также Российскими рекомендациями по ХСН от 2017 и 2020 гг. [7, 8].

Для выявления ДД применяли критерии, утвержденные Национальными клиническими рекомендациями по ХСН от 2020 г. [8]. Определяли пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E , см/с) и во время систолы предсердий (A , см/с) и их соотношение (E/A). Время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ рассчитывали в апикальной 5-камерной позиции. ДД I степени (или замедленным расслаблением) считали наличие соотношение $E/A \leq 0,8$, а скорости $E \leq 50$ см/с. При отношении $E/A > 2$ ДД соответствовала III степени (или рестриктивному типу). Во всех остальных случаях ориентировались на дополнительные показатели: e' и E/e' , где e' – скорость движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы, рассчитываемая в режиме импульсноволнового тканевого доплеровского исследования. Признаками ДД считали:

- 1) среднее отношение септального E/e' и латерального $E/e' > 14$;
- 2) объемный индекс левого предсердия ≥ 34 мл/м²;
- 3) скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с.

Если имелись по меньшей мере два критерия, то ДД соответствовала II степени (или псевдонормализации). Если данные по трикуспидальной регургитации отсутствовали и/или имелся только один критерий, то стратификацию ДД проводили в зависимости от значений ВИР, E/A и времени замедления раннего наполнения ЛЖ (ДТ E , мс). Критериями I степени (или замедленного расслабления) считали ВИР > 100 мс, $E/A < 1$ и ДТ $E > 240$ мс, к критериям II степени (или псевдонормализации) относили ВИР 70–100 мс, $E/A > 1$ и ДТ E 150–240 мс [9]. Дополнительно рассчитывали эффективный артериальный

(Ea) и левожелудочковый (Ees) эластанс – эластичность артериальной стенки и ЛЖ [10].

Диагноз РАГ подтверждали согласно Российским клиническим рекомендациям по АГ от 2020 г. [11]. Приверженность пациентов к лечению оценивали по данным опроса.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 и SPSS 26. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения – $M \pm SD$, в отсутствие нормального распределения – в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Качественные значения выражали в абсолютных и относительных величинах – n (%). Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках с помощью критерия t , критерия U Манна–Уитни. При анализе качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для поиска возможных взаимосвязей выполняли корреляционный анализ Пирсона и множественный линейный регрессионный анализ методом наименьших квадратов. Связь биомаркеров с псевдонормализацией диастолической функции (ДФ) выявляли с помощью модели логистической регрессии с последующей оценкой чувствительности и специфичности модели по данным ROC-анализа. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Исследование получило одобрение комитета по биоэтической этике НИИ кардиологии (выписка из протокола №139 от 18.11.2015). До включения в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия.

Результаты

ДД имела у всех обследованных больных. Частота выявления ХСНсФВ на основе критериев Российских клинических рекомендаций по ХСН от 2020 г., включающих повышение уровня МНУП (> 35 пг/мл), составила 89%. У такой же доли пациентов (89%) ХСНсФВ была диагностирована согласно критериям Европейских рекомендаций (HFA/ESC) от 2019 г. В соответствии с Российскими рекомендациями по ХСН 2017 г., не требующими обязательного повышения МНУП, ХСНсФВ определялась у 100% пациентов.

По результатам корреляционного анализа среднее отношение E/e' имело статистически значимые связи с гемодинамическими показателями, структурными изме-

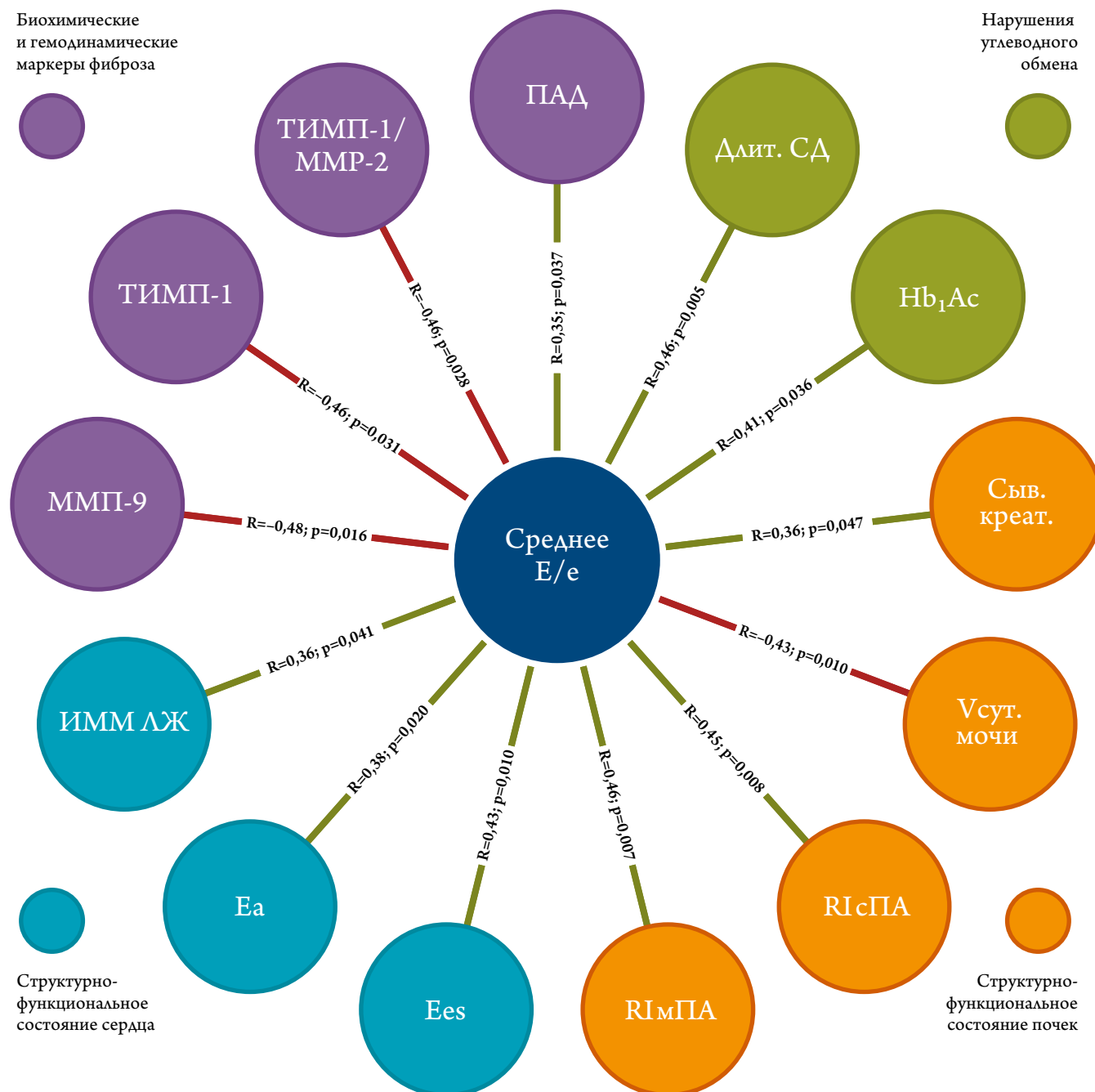
нениями ЛЖ, продолжительностью и выраженностью нарушений углеводного обмена, структурно-функциональным состоянием почек, а также маркерами фиброза (ММП-2, ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-2, ММП-9;) (см. рис. 1).

У 44,4% больных ДД соответствовала I степени, у 55,6% – II степени. Пациенты с ДД II степени отличались от больных с ДД I степени более высоким пульсовым

АД и его вариабельностью, левожелудочковым эластансом, уровнями альфа-ФНО, ММП-2, а также меньшим объемом суточной мочи (табл. 3).

При множественном линейном регрессионном анализе среднее отношение E/e' имело статистически значимую связь с ночным пульсовым АД, ММП-9 и объемом суточной мочи (табл. 4). Окончательная модель: $R=0,81$, $R^2=0,65$, скорректированный $R^2=0,61$, стандартная ошиб-

Рисунок 1. Корреляции среднего отношения E/e' с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа



РАГ – резистентная артериальная гипертензия; ПАД – пульсовое артериальное давление; НbA1c – гликированный гемоглобин; Еа – артериальный эластанс; Еес – желудочковый эластанс; RI – резистивный индекс; мПА – магистральные почечные артерии; сПА – сегментарные почечные артерии; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы; V – объем; сут. – суточной; ср. E/e' – среднее отношение E/e' .

Таблица 3. Статистически значимые различия клинико-лабораторных показателей в зависимости от типа диастолической дисфункции

Показатель	ДД I степени (n=16)	ДД II степени (n=20)	P
24-часовое ПАД, мм рт. ст.	74,1±13,5	83,2±11,1	0,034
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	12±2,9	14,3±3,4	0,041
Ночное ПАД, мм рт. ст.	74,1±13,5	83,2±11,1	0,034
Левожелудочковый эластанс (Ees)	3,9±1,1	4,8±1,1	0,032
альфа-ФНО, пг/мл	3,6±3,4	6,9±2,4	0,015
ММП-2, нг/мл	210,8±48,9	318,3±90,1	0,002
ТИМП-1/ММП-2	3,1±1,4	1,8±0,8	0,009
Объем суточной мочи, мл	1843,8±445,3	1447,4±543,3	0,026

ПАД – пульсовое артериальное давление; ФНО – фактор некроза опухоли; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы.

Таблица 4. Параметры множественного линейного регрессионного анализа, отражающие взаимосвязь со средним отношением E/e' (n=36)

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p	95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
Константа	11,299	4,005	0,010	2,970	19,627
Пульсовое АД	0,129	0,040	0,004	0,045	0,213
Объем суточной мочи	–0,004	0,001	0,002	–0,006	–0,002
ММП-9	–0,005	0,001	0,002	–0,008	–0,002

ММП – матриксная металлопротеиназа.

Таблица 5. Параметры многофакторной логистической регрессионной модели связи ДД II степени с ММП-2 и альфа-ФНО (n=36)

Переменная	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
альфа-ФНО	0,277	0,190	2,117	0,146	1,319	0,908	1,915
ММП-2	0,024	0,012	3,831	0,050	1,024	1,000	1,049
Константа	–7,080	3,305	4,588	0,032	—	—	—

ДД – диастолическая дисфункция; ФНО – фактор некроза опухоли; ДИ – доверительный интервал; ММП – матриксная металлопротеиназа.

ка оценки 2,56 ($p=0,00004$). Распределение остатков модели не отличалось от нормального ($p=0,09$).

Для подтверждения связи псевдонормализации ДД с активностью субклинического воспаления и профибротическим состоянием нами построена модель логистической регрессии (табл. 5).

Полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$) с чувствительностью 77,8% и специфичностью 84,6%. Полученная ROC-кривая для всей модели характеризовалась площадью 0,89. При оценке функции правдоподобия значение для модели (-2Log likelihood) составило 17,52, а R2 Найджелкерка – 0,56.

Обсуждение

В нашей работе мы впервые оценили частоту выявления ДД в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. По данным литературы, распространенность ДД при СД 2-го типа достигает 50%, а при АГ с гипертрофией ЛЖ – 84% [12, 13]. Согласно нашим результатам, ДД имела у всех обследованных пациентов с РАГ

в сочетании с СД, что может отражать синергичность негативного влияния СД и неконтролируемой АГ в отношении повреждения миокарда.

Что касается частоты развития ХСНсФВ при РАГ, то публикаций, посвященных этому вопросу, крайне мало, а для сочетания РАГ с СД 2-го типа подобные сведения отсутствуют. Так, в исследовании С. Jip и соавт. [14] распространенность ХСНсФВ у больных РАГ, среди которых СД имелся лишь у 50%, составила 65%. В нашем исследовании частота выявления ХСНсФВ по критериям Российских рекомендаций по ХСН от 2020 г. и Европейских рекомендаций от 2019 г. оказалась одинаковой и соответствовала 89%. В то же время при использовании Российских критериев ХСНсФВ от 2017 г., не включающих МНУП, частота достигала 100%. Вопрос о необходимости учета МНУП для диагностики ХСНсФВ до сих пор остается предметом научных дискуссий [15]. Это связано с данными исследований, в которых у лиц с инвазивно документированными признаками повышения давления в левом предсердии не обнаружено увеличение уровня

МНУП [16, 17]. Кроме того, катаболизм МНУП в существенной степени зависит от объема жировой ткани, имеющей рецепторы к этому пептиду, в связи с чем при ожирении уровень МНУП может быть в пределах нормы [18].

Учитывая, что ДД имеет важнейшее значение для ХСНсФВ, мы проанализировали особенности ДД и ее взаимосвязь с лабораторно-инструментальными и клиническими данными. Одним из наиболее важных показателей ДД является E/e' . В исследованиях с участием больных АГ в сочетании с СД 2-го типа повышение отношения E/e' было независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4, 5]. Выявленные нами связи этого показателя с массой миокарда соответствуют современным представлениям о патофизиологии ДД ЛЖ, т.е. его неспособности к адекватному наполнению вследствие нарушения релаксации и снижения растяжимости, поскольку для гипертрофии ЛЖ характерны оба вида нарушений [13]. Как известно, релаксация – энергозависимый процесс, поэтому любые факторы, влияющие на удаление кальция из цитозоля и разъединение актиномиозинового взаимодействия, нарушают физиологию расслабления миокарда.

Степень повышения среднего отношения E/e' вполне ожидаемо коррелировала с длительностью и тяжестью нарушений углеводного обмена. Гипергликемия, гиперинсулинемия и продукты гликирования оказывают самостоятельное стимулирующее влияние на коллагенообразование стенок миокарда и сосудов [19], что существенно ограничивает их растяжимость. Кроме того, присущие СД расстройства микроциркуляции и дефицит энергетического обеспечения миокарда нарушают процессы его релаксации.

Установлено, что существенное значение в ДФ ЛЖ принадлежит повышению жесткости артериальной стенки, общепризнанным индикатором которой служит пульсовое АД. Согласно нашим данным, увеличение пульсового АД и его вариабельности сопровождалось прогрессированием ДД, что могло быть результатом возрастания нагрузки на ЛЖ при раннем отражении пульсовой волны.

Эластичность артериальной стенки (E_a) признается одним из интегральных показателей жесткости артерий, тогда как E_{es} рассматривается в качестве показателя сократительной функции и жесткости миокарда ЛЖ. По результатам нашего исследования, у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа ухудшение ДФ ассоциировалось с ростом артериального и левожелудочкового эластанса. Вполне вероятно, что повышение жесткости как миокарда, так и сосудистой стенки, позволяет обеспечивать эффективную работу сердца за счет сохранения нормального соотношения миокардиально-желудочкового сопряжения (E_a/E_{es}). При этом повышение E_a и E_{es} может указывать на чрезмерное напряжение данно-

го адаптационного механизма, что характерно для пациентов с ХСНсФВ.

Обращают внимание обнаруженные нами связи среднего отношения E/e' со структурно-функциональным состоянием почек, что демонстрирует реализацию кардиоренальных взаимодействий. В соответствии с концепцией этих взаимодействий нагрузка на сердце зависит от регуляции почками водно-солевого баланса, а для работы почек большое значение имеют кровоток и давление, создаваемое сердцем. Так, нами выявлена ассоциация повышения среднего отношения E/e' с увеличением уровня креатинина в крови, а также с ростом сосудистого сопротивления в почках. Ранее в исследовании M. Tedesco и соавт. [20] была описана связь резистивных индексов почек с состоянием ДФ у больных АГ, тогда как в доступной нам литературе аналогичных работ для больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа мы не встретили. Как известно, почечный резистивный индекс отражает импеданс микроциркуляторного русла и может быть надежным индикатором повышенной жесткости сосудов и системного атеросклероза, что дает возможность прогнозировать исходы не только патологии почек, но и ССО [21].

Одним из клинически значимых результатов нашего исследования стало выявление связей между показателями ДД и маркерами фиброза, которые играют важную роль в сохранении структуры и геометрии камер сердца. Так, ухудшение показателей ДД ассоциировалось с увеличением уровня ММП-2 и снижением плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1, а также соотношения ТИМП-1/ММП-2. В исследовании S. Ahmed и соавт. [22] у больных АГ и ХСНсФВ также отмечались разнонаправленные связи уровней желатиназ ММП-2 и ММП-9 с выраженностью гипертрофии и ДД ЛЖ. Весьма интересными представляются экспериментальные работы на мышах, где с помощью метода нокаута генов было показано, что ММП-2 способствует развитию атеросклероза [23], а ММП-9, напротив, играет защитную роль [24]. Кроме того, в исследовании C. Chavey и соавт. [25] у крыс с генетическим ожирением отмечались высокие уровни ММП-2 и низкие ММП-9. Следует отметить, что в нашей работе значимость взаимосвязей среднего отношения E/e' с ночным пульсовым АД, ММП-9 и объемом суточной мочи получила подтверждение результатами множественного линейного регрессионного анализа.

Частота развития ДД I и II степени в нашем исследовании была примерно одинаковой (44,4 и 55,6% соответственно). При этом пациенты группы с псевдонормализацией ДФ отличались от группы с нарушенной релаксацией более выраженными изменениями биохимических и гемодинамических маркеров фиброза (уровни ММП-2, ТИМП-1/ММП-2, пульсового АД), а также более высокими показателями левожелудочкового эластанса. Допол-

нительно к этому для больных ДД II степени были характерны меньшие значения суточного диуреза, а также более высокие концентрации альфа-ФНО. Ранее S. Dunlay и соавт. [26] обнаружили, что смертность у пациентов с сердечной недостаточностью напрямую связана с повышением уровня альфа-ФНО и не зависит от ФВ ЛЖ. Патогенетическая роль альфа-ФНО в прогрессировании ДД обусловлена способностью этого цитокина вызывать апоптоз кардиомиоцитов и повышать жесткость миокарда [27], а также нарушать баланс между ММП и их ингибиторами, стимулируя деградиацию внеклеточного матрикса [28]. Доказательством зависимости ДД II степени от уровней альфа-ФНО и ММП-2 служат результаты проведенного нами ROC-анализа.

Практическая значимость настоящей работы определяется пониманием необходимости комплексного подхода к лечению пациентов с РАГ в сочетании с СД 2-го типа с целью снижения риска развития ССО, включающего воздействие не только на АД и гипергликемию, но и на провоспалительные и профибротические состояния. Более того, в настоящее время хроническое низкоинтенсивное воспаление рассматривается в качестве нового фактора риска развития ССО и перспективной терапевтической мишени [29]. Что касается медикаментозной коррекции профибротических биомаркеров, то пока возможности такого лечения весьма ограничены [30], а сведения о способности антибиотика доксициклина ингибировать ММП-2 не нашли клинического применения [31].

Заключение

Таким образом, для сочетания резистентной артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа характерна крайне высокая частота развития диастолической дисфункции, определяющая высокую распространенность хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Раз-

витие и прогрессирование диастолической дисфункции у больных данной категории тесно связаны с комплексом метаболических, провоспалительных и профибротических биомаркеров, повышением жесткости сосудистой стенки, выраженностью гипертрофии левого желудочка, а также со структурно-функциональными изменениями почек.

В дальнейшем изучение резистентной артериальной гипертензии у больных в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа нуждается в исследовании глобальной продольной деформации левого желудочка, отражающей относительное укорочение миокарда левого желудочка по длинной оси от конца диастолы до конца систолы. Этот показатель отличается более высокой чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с фракцией выброса левого желудочка. Предметом будущих исследований может также стать оценка эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса левого желудочка с использованием противовоспалительных и профибротических средств, а также симпатической денервации почек, учитывая значимую роль симпатико-адреналовой гиперактивации в развитии хронической сердечной недостаточности и противовоспалительные эффекты этой процедуры [32].

Ограничения исследования

Исследование было ограничено числом больных и оценкой приверженности к лечению по данным опроса.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90068.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(1 Pt 2):215–27. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.039
- Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. JACC: Heart Failure. 2018;6(8):701–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.018
- Zhang W, Liu C, Ji L, Wang J, For the ATTEND investigators. Blood pressure and glucose control and the prevalence of albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes. The Journal of Clinical Hypertension. 2020;22(2):212–20. DOI: 10.1111/jch.13793
- Liu J-H, Chen Y, Yuen M, Zhen Z, Chan CW-S, Lam KS-L et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Diabetology. 2016;15(1):22. DOI: 10.1186/s12933-016-0333-5
- Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne T, Maret E et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2015;16(9):1000–7. DOI: 10.1093/ehjci/jev027
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. 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. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. 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]. DOI: 10.18087/cardio.2475
8. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311-74. [Russian: Терещенко С.Н. Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
9. Naqvi T.Z. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2003;4(2):81-99. PMID: 12776017
10. Chen C-H, Fetts B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou K-R, Ding P-A et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(7):2028-34. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01651-5
11. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149-218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
12. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes and Vascular Disease Research. 2018;15(6):477-93. DOI: 10.1177/1479164118787415
13. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. Medical Clinics of North America. 2017;101(1):7-17. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.013
14. Jin C-N, Liu M, Sun J-P, Fang F, Wen Y-N, Yu C-M et al. The Prevalence and Prognosis of Resistant Hypertension in Patients with Heart Failure. PLoS ONE. 2014;9(12):e114958. DOI: 10.1371/journal.pone.0114958
15. Mareev Yu.V., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Rebrowa T.Yu., Anikina D.V., Mareev V.Yu. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. Kardiologia. 2020;59(12S):37-45. [Russian: Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. Кардиология. 2019;59(12S):37-45]. DOI: 10.18087/cardio.n695
16. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghide M et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated With Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. The American Journal of Cardiology. 2012;110(6):870-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014
17. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. Circulation. 2017;135(9):825-38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822
18. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Failure. 2018;5(2):372-8. DOI: 10.1002/ehf2.12235
19. de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, Brutsaert D, Cleland JG, Diez J et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019;21(3):272-85. DOI: 10.1002/ehf.1406
20. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. Journal of Human Hypertension. 2007;21(4):291-6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002145
21. Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. Journal of Nephrology. 2019;32(4):527-38. DOI: 10.1007/s40620-018-00567-x
22. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH et al. Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Relationship Between Changes in Proteolytic Determinants of Matrix Composition and Structural, Functional, and Clinical Manifestations of Hypertensive Heart Disease. Circulation. 2006;113(17):2089-96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865
23. Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, Wu Cheng X, Itohara S, Iguchi A. Effect of MMP-2 Deficiency on Atherosclerotic Lesion Formation in ApoE-Deficient Mice. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(5):1120-5. DOI: 10.1161/01.ATV.0000218496.60097.e0
24. Johnson JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(43):15575-80. DOI: 10.1073/pnas.0506201102
25. Chavey C, Mari B, Montheuol M-N, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E et al. Matrix Metalloproteinases Are Differentially Expressed in Adipose Tissue during Obesity and Modulate Adipocyte Differentiation. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(14):11888-96. DOI: 10.1074/jbc.M209196200
26. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor Necrosis Factor- α and Mortality in Heart Failure: A Community Study. Circulation. 2008;118(6):625-31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191
27. Mocan M, Mocan Hognogi LD, Anton FP, Chiorescu RM, Goidescu CM, Stoia MA et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. Disease Markers. 2019;2019:7583690. DOI: 10.1155/2019/7583690
28. Dinh W, Füh R, Nickl W, Krahn T, Ellinghaus P, Scheffold T et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. Cardiovascular Diabetology. 2009;8:58. DOI: 10.1186/1475-2840-8-58
29. Lüscher TF. Inflammation: the new cardiovascular risk factor. European Heart Journal. 2018;39(38):3483-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy607
30. LeBaron TW, Kura B, Kalocayova B, Tribulova N, Slezak J. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. Molecules. 2019;24(11):2076. DOI: 10.3390/molecules24112076
31. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, Sciagra R, Raspanti S, Santini A et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. European Heart Journal. 2014;35(3):184-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu420
32. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A. et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. The Siberian Medical Journal. 2020;35(1):80-92. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(1):80-92]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92