

ZUSAMMENHANG DES SERUMSPIEGELS VON GEWEBE-INHIBITOR DER MATRIX-METALLOPROTEINASE-1 UND DES MYOKARDUMBAUS BEI DER PROGRESSION VON CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ MIT EINER MODERAT REDUZIERTEN EJEKTFRAKTION BEI DIABETES MELLITUS

L.S. Efremova, *Doktorandin*

L.V. Vasilyeva, *Doktor der Medizinischen Wissenschaften, Prof.*

Povaliukhina Diana Anatoljevna, *Sprachlektorin*
Staatliche Medizinische Universität Woronesch
(Russland, Woronesch)

DOI:10.24412/2500-1000-2022-7-3-68-71

Zusammenfassung. Es ist relevant, den Zusammenhang zwischen dem Serumgehalt von Biomarkern und Umbauprozessen im Myokard zu untersuchen, um das Fortschreiten einer chronischen Herzinsuffizienz mit einer mäßig reduzierten Ejektionsfraktion (HFmrEF) bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) zu diagnostizieren. Mit dem Fortschreiten von HFmrEF bei Patienten mit DM kommt es zu einer Zunahme der Fibroseprozesse im Myokard, einem Anstieg des Serumspiegels des Gewebeinhibitors von Matrix-Metalloproteinasen-1 (TIMP-1). Die Umgestaltung des linksventrikulären Myokards bei solchen Patienten wird von einer Zunahme der Volumen- und Indexparameter des linken Herzens begleitet. Der Zusammenhang zwischen der Dynamik des TIMP-1-Serumspiegels und der myokardialen Umbauprozessen bei Patienten mit DM und HFmrEF kann verwendet werden, um die CHI-Progression zu diagnostizieren.

Schlüsselwörter: chronische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Biomarker, Gewebeinhibitor der Matrix-Metalloproteinasen-1, Myokardumbau.

Einführung. Die Kombination von CHI und DM ist eine komplexe komorbide Pathologie mit einem hohen kardiovaskulären Risiko [1]. Sowohl CHI als auch DM haben einen negativen Einfluss auf die Myokardfunktion, was letztendlich zum Myokardumbau und Progression von CHI führt [2].

Profibrotische Prozesse im Myokard führen zur Erhöhung des TIMP-1-Serumgehalts, zur erhöhten Kollagenbildung und zum Myokardumbau [3].

Der Myokardumbau ist durch die ECHO-KG zu bestimmen. Der Zusammenhang zwischen dem Serumgehalt von TIMP-1 und dem myokardialen Umbau kann für Diagnostik von CHI-Progression bei DM verwendet werden. Von Interesse sind die Patienten mit DM und CHI mit einer mäßig reduzierten Ejektionsfraktion (HFmrEF) des linken Ventrikels, da es wenige Literaturdaten zu diesem Thema gibt.

Ziel der Studie: Untersuchung der Wirkung vom TIMP-1-Serumspiegel auf die Prozesse des myokardialen Umbaus während der Progression der HFmrEF bei DM.

Materialien und Methoden. Die Studie umfasste 58 Patienten, 30 Männer (51,7 %) und 28 Frauen (48,3 %), bei denen CHI und DM diagnostiziert wurden, im Alter von 46 bis 73 Jahren. Laut der NYHA-Klassifikation mit einem 6-Minuten-Gegtest wurde CHI - I Funktionsklass (FK) bei 16 Patienten (27,6%), II FK - bei 23 Patienten (39,6%), III FK - bei 19 Patienten (32,8%) diagnostiziert. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten kompensierten Typ-2-DM. Die Kontrollgruppe bestand aus 16 gesunden Personen. Alle Patienten gaben nach Aufklärung ihr Einverständnis zur Studie. Die Einschlusskriterien: Alter über 18 Jahre, Diagnose CHI - I, II oder III FK und Typ-2-DM, mäßig reduzierte Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels (LV) laut ECHO-KG (LV EF = 41-49 %) sowie eine Vorgeschichte von Herzinfarkt (HI) mehr als 6 Monate. Die Ausschlusskriterien: akuter Koronarsyndrom, Myokardinfarkt weniger als 6 Monate alt, CHI-IV FK, erhaltene LV EF (50 % und mehr) und reduzierte LV EF (40 % und weniger) laut ECHO-KG, akute Infektionskrankheiten, Alkoholismus, psychische Erkrankungen.

gen. Alle Patienten hatten eine allgemeine klinische Untersuchung, ECHO-KG, biochemische Bluttests (Bestimmung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel) gemacht. Die Bestimmung der TIMP-1-Serumspiegels wurde durch ELISA unter Verwendung des Testsystems "Cloud-Clone Corp." durchgeführt (China). Referenzwerte für TIMP-1: 720-830 ng/ml. Echo-KG wurde auf einem MyLab 70-Scanner (Esaote, Italien) gemäß einem Standardprotokoll durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Statistica 10.0. Quantitative Merkmale wurden bei Normalverteilung als Median und Interquartilsabstände (Me [Q25; Q75]) beschrieben. Für die Analyse der quantitativen Daten wurden die Methoden der pa-

rametrischen (Student's t-Test) und der nicht-parametrischen (Mann-Whitney-Test) Statistik verwendet, Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnisse. Um strukturelle und funktionelle Veränderungen im Herzen bei Patienten mit DM und HFmrEF mit der Entwicklung von den kardiovaskulären Ereignissen wie HI zu identifizieren, wurden alle Patienten in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 – Patienten mit CHI und DM, die HI hatten – 27 Personen (46,6 %), Gruppe 2 – Patienten mit CHI und DM ohne HI, 31 Personen (53,4 %). Die Parameter von ECHO-KG bei Patienten dieser Gruppen wurden untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Echokardiographische Parameter von Patienten mit HFmrEF und DM, die einen HI hatten, und Patienten mit HFmrEF und DM ohne HI

Indikator	1Gr. CHI+DM+HI n=27 (46,6%)	2Gr. CHI+DM n=31 (53,4%)	Kontrollgruppe n=16
EF LV (Simpson), %	44 (41; 47)	47 (43; 49)	62 (58; 64)
LV EDV, ml	146 (104; 206)**	138 (102; 184)*	114 (92; 127)
LV ESV, ml	82 (61; 114)**	74 (58; 103)*	45 (38; 57)
LVMI, g/m ²	147 (112; 195)**	126 (105; 162)*	85 (65; 108)
LAVI, ml/m ²	46,5 (39,0; 58,0)**	41,5 (36,0; 45,0)*	23,6 (19,8; 27,4)

Hinweis: * - $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe

** - $p < 0,05$ verglichen mit Gruppe 2 (HFmrEF und DM)

Als Ergebnis der ECHO-KG-Studie wurde eine signifikante Erhöhung der volumetrischen Parameter des linken Ventrikels (LV) und des linken Vorhofs (LA) bei Patienten beider Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie eine signifikante Erhöhung dieser Parameter bei Patienten der 1. Gruppe im Vergleich zur 2. Gruppe: LV EDV - um 15,2%, LV ESV - um 12,9%, die Werte LVMI - um 21,4%, LAVI - um 19,3%. Linksventrikulärer Myokardumbau wurde aufgedeckt: konzentrische Hypertrophie in

der 1. Gruppe - 14,8%, in der 2. Gruppe - 54,8%; konzentrischer Umbau des LV-Myokards in der 1. Gruppe - 37,1%, in der 2. Gruppe - 38,7%; exzentrische Hypertrophie in der 1. Gruppe - 48,1%, in der 2. Gruppe - 6,5%. Um die Dynamik des TIMP-1-Serumspiegels während der CHI-Progression zu bestimmen, wurde der Inhalt dieses Biomarkers bei Patienten mit CHI und DM mit HI, sowie bei Patienten mit CHI und DM ohne HI untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. TIMP-1-Serumspiegel bei Patienten mit CHI und DM mit HI, und Patienten mit CHI und DM ohne HI

Indikator	1Gr. CHI+DM+HI n=27 (46,6%)	2Gr. CHI+DM n=31 (53,4%)	Kontrollgruppe n=16
TIMP-1, ng/ml	2428,3 (1762,3-2429,5)**	1291,5 (941,8-1828,3)*	738,8 (641,6-863,4)

Hinweis: * - $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe,

** - $p < 0,05$ verglichen mit der 2. Gruppe (HFmrEF und DM)

Der TIMP-1-Spiegel bei Patienten mit CHI und DM war 1,7-mal höher als in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Anstieg des TIMP-1-Serumspiegels bei Patienten der 1.

Gruppe im Vergleich zur 2. Gruppe um 1,9-mal wurde festgestellt.

Diskussion. Eine wichtige Rolle beim myokardialen Umbau spielt ein chronischer Entzündungsprozess, der von einer zunehmenden

TNF- α -Produktion begleitet wird. Erhöhte Produktion von TNF- α trägt zur übermäßigen Bildung und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen bei [4]. Erhöhte TIMP-1-Produktion entwickelt sich als Reaktion auf eine erhöhte MMP-Produktion. TIMP-1 verstärkt die Kollagensynthese, gefolgt von der Myokardfibrose und dem Myokardumbau [5].

Die Verstärkung profibrotischer Prozesse während der Myokardfibrose nach einem Herzinfarkt wird vom signifikanten Anstieg des TIMP-1-Serumspiegels begleitet [6]. Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz bei DM potenzieren Fibroseprozesse in der extrazellulären Matrix [7]. Die Dynamik von TIMP-1 in unserer Studie ist auf die Zunahme von Fibroseprozessen und myokardialen Umbau bei Patienten mit CHI und DM mit Progression von CHI und kardiovaskulären Ereignissen zurückzuführen.

Ein Anstieg des TIMP-1-Serumspiegels während der CHI-Progression steht in engem Zusammenhang mit starken Stoffwechselstörungen, mit myokardialer Struktur und Funktion sowie dem Myokardumbau. Aktuelle Studien zufolge haben Patienten mit HFmrEF erhöhte Werte von LV-Volumenparametern und LV-IMM [8]. Als Ergebnis unserer Studie wurde bei allen Patienten ein LV-Umbau mit einem signifikanten Anstieg von LV EDV, LV ESV, LV IMM, LAVI im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie einem signifikanten Anstieg dieser Parameter in der 1. Gruppe festgestellt im Vergleich zur 2. Grup-

pe. Der Umbau des Myokards und der Koronargefäße trägt zur Beeinträchtigung der LV-diastolischen Funktion bei [9]. Der Zusammenhang zwischen strukturellen und funktionellen myokardialen Störungen und Umbau mit TIMP-1 -Serumspiegel kann verwendet werden, um die Progression von CHI bei DM zu diagnostizieren.

Schlussfolgerungen. 1. Progression von CHI führt zur Myokardfibrose und zum Anstieg des TIMP-1 -Serumspiegels und als Folge zum Myokardumbau bei Patienten mit DM und CHI.

2. Bei Patienten mit DM und CHI wird der Myokardumbau von einer Zunahme des Volumens und der Indexparameter des linken Herzens, der Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie und einem konzentrischen Umbau des linken Ventrikels begleitet. Patienten mit DM und CHI mit HI haben höhere Werte von Volumen- und Indexparametern des linken Herzens im Vergleich zu Patienten mit DM und CHI, es wird bei Entwicklung der exzentrischen Hypertrophie und des konzentrischen Umbaus des linken Ventrikels begleitet.

3. TIMP-1 -Serumspiegel bei Patienten mit DM und CHI mit HI übersteigen die bei Patienten mit DM und CHI ohne HI signifikant, sodass die Dynamik dieses Biomarkers verwendet werden kann, um die CHI-Progression bei Patienten mit DM zu diagnostizieren.

Literatur

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25(11): 40-83. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
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. Mezhdunarodnyy zhurnal serdtca i sosudistiyih zabolevaniy. 2018; 20: 43-50. (In Russ.) doi: 10.24412/2311-1623-2018-20-43-50
3. 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. Meditsinskiy almanakh. 2021;4(69):48-54 (In Russ.)
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 (In Russ.) DOI: 10.14427/jipai.2016.2.23
5. Myasoedova E.I. The content of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in patients with ischemic cardiomyopathy Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy. 2016; 23(4): 50-53 (In Russ.) DOI: 10.12737/23850

6. Pecherina T.B., Barbarash O. L. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina*. 2019; 4(2): 84-94. (In Russ.) DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94

7. 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. *Kardiologiya*. 2019;59(5):61-66. (In Russ.)

8. Lebedev D.A., Lyasnikova 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. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020;25(10):3967. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3967

9. Dushina A. G., Lopina E. A., Libis R.A. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019;24(2):7-11 (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 И ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УМЕРЕННЫМ СНИЖЕНИЕМ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Л.С. Ефремова, аспирант

Л.В. Васильева, д-р мед. наук, профессор

Д.А. Поваляхина, преподаватель

**Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
(Россия, г. Воронеж)**

***Аннотация.** Изучение связи сывороточных уровней биомаркеров с процессами ремоделирования миокарда актуально для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) с умеренно сниженной фракцией выброса (HFmrEF) у больных сахарным диабетом (СД). При прогрессировании СНмрФВ у больных СД отмечается нарастание фиброзных процессов в миокарде, повышение сывороточного уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Ремоделирование миокарда левого желудочка у таких больных сопровождается увеличением объемных и индексных параметров левого сердца. Изучение взаимосвязи между динамикой уровня ТИМП-1 в сыровотке крови и процессами ремоделирования миокарда у больных СД с HFmrEF может быть использовано для диагностики прогрессирования ХСН.*

***Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, биомаркеры, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, ремоделирование миокарда.*