

**Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа**

Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В.

**Цель.** Изучить молекулярные биомаркеры у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в сочетании с сердечной недостаточностью с сохраненной (СНсФВ) и промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) и сопоставить полученные данные с клиническими характеристиками и параметрами ремоделирования миокарда.**Материал и методы.** В исследование включено 42 пациента с СД2 (53% мужчин, средний возраст 60 лет) с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН) II функционального класса: 29 пациентов с СНсФВ (группа 1) и 13 пациентов с СНпФВ (группа 2). Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту, с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Больные получили стабильную сахароснижающую и оптимальную медикаментозную терапию СН в течение 3 мес. до включения в исследование. Пациенты СНсФВ и СНпФВ были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, имели гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) 8,5% и 8,8%, соответственно ( $p>0,05$ ), повышенный ИМТ или ожирение I-II степени. В панель исследуемых биомаркеров вошли Nt-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок, sST2, галектин-3, С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1 (TIMP-1).**Результаты.** Объемные показатели левого желудочка (ЛЖ), показатель массы миокарда (ММ) ЛЖ, индексированный к росту<sup>1</sup> и Nt-proBNP были больше в группе пациентов СНпФВ (все  $p<0,05$ ). Значения ММ ЛЖ, индексированные к площади поверхности тела и росту<sup>2,7</sup> были выше в группе больных с СНпФВ по сравнению с данными показателями у пациентов с СНсФВ, хоть и не достигли порога значимости ( $p_1=0,17$  и  $p_2=0,08$ , соответственно). Концентрации циркулирующих маркеров фиброза галектина-3, PICP были выше, а соотношение MMP-9/TIMP-1 уменьшалось у больных СД2 по сравнению с группой контроля (все  $p<0,05$ ). Значения PICP были больше у пациентов с СНпФВ по сравнению с пациентами СНсФВ (106,4 (85,4;140,4) нг/мл vs 46,8 (12,6;98,6) нг/мл, соответственно,  $p=0,043$ ). У больных с СД2 и СН выявлена взаимосвязь между TIMP-1 и конечно-диастолическим объемом ЛЖ ( $r=-0,68$ ;  $p=0,042$ ).**Заключение.** Пациенты с СНпФВ на фоне СД2 имеют повышенные значения объемных показателей и индексных показателей ММ ЛЖ, а их молекулярный биофиль характеризуется более высокими концентрациями Nt-proBNP и PICP по сравнению с пациентами с СНсФВ. Направленность изменений в системе MMP-9/TIMP-1 может отражать снижение антифибротических процессов данной точки сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с СД2. Требуются дальнейшие проспективные исследования на больших выборках с применением мультибиомаркерной модели при СД2 и различных фенотипах СН.**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, биомаркеры, промежуточная фракция, сохраненная фракция, фиброз.**Отношения и деятельность.** Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лебедев Д. А.\* — врач-эндокринолог, м.н.с. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ORCID: 0000-0003-1808-1331, Лясникова Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Васильева А. А. — аспирантка кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-0919-7607, Васильева Е. Ю. — зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-3185-3957, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
doctorlebedev@yandex.ruАГ — артериальная гипертензия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММ — масса миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, MMP — матриксные металлопротеиназы, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОТС — относительная толщина стенки, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, Nt-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма, TIMP — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1,  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 11.06.2020

Рецензия получена 29.06.2020

Принята к публикации 06.07.2020

**Для цитирования:** Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В. 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. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967**Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes**

Lebedev D. A., Lyasnikova E. A., Vasilyeva A. A., Vasilyeva E. Yu., Babenko A. Yu., Shlyakhto E. V.

**Aim.** To study molecular biomarkers in patients with type 2 diabetes (T2D) in combination with heart failure with preserved (HFpEF) and mid-range ejection fraction

(HFmrEF) and compare the data obtained with clinical characteristics of myocardial remodeling.

**Material and methods.** The study included 42 patients with T2D (men — 53%, mean age — 60 years) with clinical manifestations of class II HF. 29 patients with HFpEF (group 1) and 13 patients with HFmrEF (group 2). The control group consisted of 13 healthy people, which were comparable in sex and age and had a normal body mass index (BMI). Patients received stable glucose-lowering and optimal drug therapy for HF for 3 months prior to enrollment in the study. Patients with HFpEF and HFmrEF were comparable in clinical and demographic parameters, had glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) of 8,5% and 8,8%, respectively ( $p>0,05$ ), increased BMI or grade I-II obesity. We studied following biomarkers: NT-proBNP, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), sST2, galectin-3, procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1).

**Results.** Volumetric parameters of the left ventricle (LV), LV mass indexed to growth and NT-proBNP were higher in the group of HFpEF patients ( $p<0,05$  for all). The concentrations of galectin-3, PICP were higher, and the MMP-9/TIMP-1 ratio decreased in patients with T2D compared with the control group ( $p<0,05$  for all). PICP values were higher in patients with HFmrEF compared with patients with HFpEF (106,4 (85,4; 140,4) ng/ml vs 46,8 (12,6; 98,6 ng/ml), respectively,  $p=0,043$ ). In patients with T2D and HF, a relationship was found between TIMP-1 and LV end-diastolic volume ( $r=-0,68$ ;  $p=0,042$ ).

**Conclusion.** Patients with HFmrEF and T2D have higher LV volume and mass, higher concentrations of NT-proBNP and PICP in comparison with patients with HFpEF. The direction of MMP-9/TIMP-1 changes may reflect a decrease in antifibrotic processes. Further prospective studies on large samples using a multiple biomarker model are required in T2D and various HF phenotypes.

**Key words:** heart failure, diabetes, biomarkers, mid-range ejection fraction, preserved ejection fraction, fibrosis.

**Relationships and Activities.** This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 17-75-30052.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lebedev D.A.\* ORCID: 0000-0003-1808-1331, Lyasnikova E.A. ORCID: 0000-0003-0613-829X, Vasilyeva A.A. ORCID: 0000-0003-0919-7607, Vasilyeva E.Yu. ORCID: 0000-0003-3185-3957, Babenko A.Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Shlyakh-to E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author:  
doctorlebedev@yandex.ru

**Received:** 11.06.2020 **Revision Received:** 29.06.2020 **Accepted:** 06.07.2020

**For citation:** Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva A.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakh-to 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. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3967

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются значимыми проблемами здравоохранения. Больные с СД2 имеют высокий риск развития ХСН, а у четверти пациентов с сердечной недостаточностью (СН), независимо от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), уже диагностируется СД2, который значимо ухудшает прогноз заболевания, увеличивая смертность на 30-50% [1, 2].

Учитывая гетерогенность клинических фенотипов СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) патогенетические механизмы ее до конца не определены, а базовые характеристики, патофизиология и подходы к терапии пациентов с СН на фоне промежуточной фракции выброса (СНпФВ), активно изучаются. Согласно современной концепции развития СНсФВ важное место в её патогенезе играют сопутствующие внесердечные заболевания, которые индуцируют и поддерживают в организме провоспалительное и профибротическое состояние, приводя к развитию интерстициального фиброза миокарда, повышая его жесткость и ухудшая податливость, тем самым предрасполагая к развитию диастолической дисфункции и ХСН. Одним из самых агрессивных системных “провоспалительных” заболеваний, наряду с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением, является сахарный диабет (СД) [3]. Профибротические процессы при ХСН связаны с окислительным, гемодинамическим и метаболическим стрессами, которые, как известно, усиливаются у пациентов с нарушением гликемического статуса [4]. Диабетическая кардиомиопатия, как правило, ассоциируется с гипертоническим и ишемическим поражением сердца, определяя по этиологической детерминанте так называемый “смешанный” клинический фенотип ХСН, в контексте которого

могут встречаться как пациенты с СНсФВ, так и пациенты с СНпФВ [5]. В рамках изучения патогенетических основ развития различных фенотипов СН в настоящее время считается перспективным исследование профиля биомаркеров с акцентом на их диагностические и прогностические возможности.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется маркерам миокардиального стресса, таким как N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), маркерам воспаления, наиболее доступным и изученным из которых является С-реактивный белок (СРБ), особый интерес вызывают маркеры, ассоциированные с профибротическими процессами: sST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма, известный также как IL1RL1 и Suppression of tumorigenicity 2), галектин-3, С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксные металлопротеиназы (MMP) и их ингибиторы [6]. Роль каждого из этих биомаркеров достаточно специфична.

sST2 — член семейства рецепторов интерлейкина-1, маркер воспаления и миокардиального стресса. Растворимая циркулирующая в кровотоке форма sST2 блокирует кардиопротективный эффект интерлейкина-33, секретируемого в ответ на натяжение миокарда и запускающего каскад реакций, препятствующих развитию гипертрофии, фиброза и ремоделирования сердца [6, 7].

Галектин-3 — растворимый β-галактозид-связывающий белок активно экспрессируется преимущественно клетками воспаления и фибробластами. Обладая многочисленными ауто- и паракринными свойствами, является медиатором клеточной адгезии, воспаления и тканевого фиброобразования как в миокарде, так и в сосудистой стенке [6, 7].

PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа — биомаркер образования коллагена I типа, избыточное образование которого наблюдается преимущественно при диффузном фиброзе миокарда, лежащем в основе патофизиологии диастолической дисфункции [8]. Следует учитывать, что его уровень в циркуляции взаимосвязан с уровнем гликемии, что осложняет оценку его динамики и трактовку результатов у пациентов с СД [9].

MMP — семейство протеиназ, участвующих в деградации основных белков внеклеточного матрикса (преимущественно коллагеновых) и противостоящие их эффектам тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP), играют определенную роль в процессах ремоделирования, обуславливая интерес к изучению особенностей активности данной системы в норме и на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Наибольшее количество работ при ХСН посвящено исследованию матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и её тканевому ингибитору (TIMP-1) [7, 10].

На большинство биомаркеров при ХСН могут оказывать влияния различные экстракардиальные причины, включая метаболические нарушения. Сравнительные данные о биопрофиле пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2 в доступной литературе в настоящее время отсутствуют. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение молекулярных биомаркеров у пациентов с СД2 в сочетании с СНсФВ и СНпФВ и сопоставление полученных данных с клиническими характеристиками и структурно-функциональными параметрами ремоделирования миокарда.

### Материал и методы

В исследование было включено 42 пациента с СД2: 29 пациентов с СНсФВ (группа 1) и 13 пациентов с СНпФВ (группа 2). Контрольная группа была представлена практически здоровыми людьми с нормальным индексом массы тела (ИМТ), составляющими базу донорского контроля (13 человек), сопоставимыми по полу и возрасту с изучаемыми когортами. Критериями включения пациентов были возраст от 40 до 75 лет, СД2, гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) 7,0–11,0%, стабильная сахароснижающая терапия по крайней мере в течение 12 нед. до отбора в исследование, наличие стабильной СНпФВ или СНсФВ II функционального класса (ФК) (NYHA), оптимальная медикаментозная терапия ХСН в течение не менее 3 мес. Критериями невключения в исследование явились клапанная патология сердца, кардиомиопатии, ревматологические заболевания; значимые сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда или обширную операцию на сердце, чрескожное коронарное вмешательство, вальвулопластику в рамках 12 мес. и госпитализацию по причине декомпенсации ХСН в течение 3 мес. до включения в ис-

следование; сердечная недостаточность с низкой ФВ (СНнФВ), ХСН III-IV ФК (NYHA); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ожирение III степени; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; вторичная АГ, артериальное давление  $>180/110$  мм рт.ст. До проведения всех процедур исследования пациенты подписали информированное согласие. Диагноз СНсФВ и СНпФВ выставлялся согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016г. В ходе исследования собиралась информация об анамнезе заболеваний, демографических характеристиках, медикаментозной терапии. Пациентам была проведена оценка статуса, выполнены рутинные лабораторные исследования, включая клинический анализ крови,  $HbA_{1c}$ , креатинин крови с расчетом СКФ, липидный спектр, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) (VIVID 9 GE, USA) по стандартному протоколу центра с индексацией показателя массы миокарда (ММ) ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ) и с дополнительной индексацией показателя ММ к степенной выраженности роста (в метрах) — рост<sup>1</sup>, рост<sup>2,7</sup>. В панель исследуемых биомаркеров вошли Nt-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), sST2, галектин-3, PICP, MMP-9, TIMP-1. Кровь на биомаркеры центрифугировалась при 3000 об./мин в течение 10 мин. Образцы сыворотки замораживались при  $-80^{\circ}$  С до момента проведения анализа. Сывороточный уровень вЧСРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” иммунотурбидиметрическим методом. Сывороточная концентрация Nt-proBNP оценивалась электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка сывороточных уровней галектина-3 (R&D system), MMP-9 и TIMP-1 (R&D system), sST2 (Clinical diagnostics, Presage ST2 kit), PICP (USCN Life Science) проводилась методом иммуноферментного анализа. ЭхоКГ-исследование и определение биомаркеров было проведено на фоне синусового ритма всем пациентам. Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052 “Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков”.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS (версия 21.0, IBM Corp, Нью-Йорк, США). Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме, 25% квартиль — 75% квартиль), категориальные данные представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений n (%). Различия между независимыми выборками оценивались с использованием критерия Манна-Уитни. Учитывая множественные

Таблица 1

## Характеристика пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2

Показатель	Группа СНсФВ (n=29) Me [25;75]	Группа СНпФВ (n=13) Me [25;75]	p
Возраст, лет	61 (57;66)	59 (54;62)	0,22
Пол, мужской, n (%)	15 (51,7)	7 (53,9)	0,73
Длительность ХСН, годы	9 (6;13)	8 (5;11)	0,68
ИБС, n (%)	20 (68,9)	11 (84,6)	0,71
ПИКС, n (%)	15 (51,7)	7 (63,6)	0,85
АКШ/МКШ/ЧКВ, n (%)	14 (48,2)	7 (63,6)	0,22
Длительность АГ, годы	18 (13;22)	16 (11;19)	0,61
САД офисное, мм рт.ст.	140 (110;155)	130 (110;145)	0,32
ДАД офисное, мм рт.ст.	80 (65;90)	75 (60;85)	0,45
ЧСС в покое, уд./мин	70 (62;78)	68 (63;74)	0,71
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n (%)	5 (17,2)	2 (15,3)	0,31
Длительность СД, годы	12 (9;16)	13 (5;17)	0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,3 (28,7;36,8)	34,7 (31,7;37,8)	0,19
Избыточная масса тела, n (%)	7 (24,1)	2 (15,4)	0,31
Ожирение I степени, n (%)	17 (58,6)	7 (53,8)	0,16
Ожирение II степени, n (%)	5 (17,3)	4 (30,8)	0,48
Курение, n (%)	13 (44,8)	6 (46,1)	0,72
Гемоглобин, г/л	140 (125;159)	138 (120;151)	0,63
HbA <sub>1c</sub> , %	8,5 (7,9;9,7)	8,8 (8,4;9,9)	0,5
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	93 (74;105)	86 (68;96)	0,67
СРБ, г/л	2,5 (1,7;5,9)	3,3 (2,0;7,3)	0,61
ЛНП, ммоль/л	2,1 (1,3;3,3)	1,9 (1,1;2,8)	0,37
ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,9;1,3)	0,9 (0,8;1,3)	0,84
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,7;2,9)	2,6 (2,1;3,3)	0,59
иАПФ/АРА, n (%)	26 (89,6)	10 (76,9)	0,2
Бета-блокаторы, n (%)	22 (75,8)	11 (84,6)	0,56
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	16 (55,1)	8 (61,5)	0,46
Петлевые диуретики, n (%)	19 (65,5)	10 (76,9)	0,28
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, n (%)	13 (34,5)	5 (23,1)	0,43
Статины, (%)	20 (68,9)	10 (76,9)	0,24
Терапия СД			
Метформин	29 (100)	13 (100)	
идПП-4	18 (62,1)	8 (61,5)	0,92
Препараты сульфонилмочевины	11 (37,9)	5 (38,5)	0,25

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

сравнения между группами, применялась поправка Холма-Бонферрони. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исследуемые группы больных были сопоставимы по клинико-демографическим показателям. В таблице 1 представлены основные характеристики групп. Средний возраст в обеих группах составил ~60 лет,

доля мужчин — ~53%. Существенных гендерных различий в этиологии, давности ХСН и СД, наличии сопутствующих заболеваний и медикаментозной терапии не регистрировалось. Большинство больных имели несколько конкурирующих в отношении этиологии ХСН заболеваний. АГ в анамнезе наблюдалась в 100% случаев. По длительности АГ и уровню офисного артериального давления пациенты с СНсФВ и СНпФВ не различались между собой. Более 40% пациентов из групп 1 и 2 перенесли реваскуляриза-

Таблица 2

ЭхоКГ показатели пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2

Показатель	Группа СНсФВ (n=29) Me [25;75]	Группа СНпФВ (n=13) Me [25;75]	p
ФВ ЛЖ (Simpson), %	61 (57;62)	46 (41;48)	0,0001
ЛП, мм	41,5 (38;47)	44 (40;50)	0,21
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	42,0 (37,1;46,4)	48,3 (38,0;59,0)	0,23
E/e'	11,1 (8,6;13,3)	11,4 (9,1;14,5)	0,4
Давление ЛА, мм рт.ст.	24 (18;29)	26 (20;31)	0,18
КДР ЛЖ, мм	47 (45;51)	50 (46;52)	0,13
КДР ЛЖ/рост, см/м	2,7 (2,6;3)	2,9 (2,7;3,1)	0,65
КДО, мл	117 (102;135)	167 (125;220)	0,007
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	59 (49;68)	66 (59;74)	0,037
КСО, мл	45 (39;61)	89 (61;134)	0,002
ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	21,8 (15,9;24,3)	24,5 (20,4;28,4)	0,045
МЖП, мм	11 (10;13)	11,5 (11;13)	0,85
ЗС, мм	11 (10;13)	11 (9;12)	0,41
ОТС ЛЖ, см	0,53 (0,49;0,57)	0,52 (0,5;0,55)	0,77
ММ ЛЖ/ППТ, г/м <sup>2</sup>	118 (94;142)	155 (97;196)	0,17
ММ ЛЖ/рост <sup>1</sup> , г/м	177 (156,0;192,8)	205,7 (160,1;220,6)	0,043
ММ ЛЖ/рост <sup>2,7</sup> , г/м <sup>2,7</sup>	52,5 (46,6;75,1)	69,2 (52,6;89,3)	0,08

**Сокращения:** ЗС — задняя стенка левого желудочка, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛА — лёгочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, E/e' — отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик E), к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплерографическом режиме (пик e').

цию миокарда. Встречаемость пароксизмальной фибрилляции предсердий колебалась незначительно (15-17%). Избыточная масса тела или ожирение диагностировались у всех больных. Значимых различий по ИМТ и длительности СД2 между группами выявлено не было. Концентрации HbA<sub>1c</sub> в группе СНсФВ и в группе СНпФВ составили 8,5% и 8,8%, соответственно (p>0,05). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: 77-90% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензинпревращающего фермента, 77-90% — бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол, бисопролол), 55-61% — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 100% — диуретики. Комбинированная сахароснижающая терапия в обеих группах была представлена метформином, препаратами сульфонилмочевины и/или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (табл. 1).

**ЭхоКГ исследование.** У пациентов обеих групп диагностировалось увеличение индекса объема левого предсердия (ИОЛП), у 30% в сочетании с диастолической дисфункцией 1 степени. В большинстве случаев пациенты 1 и 2 групп имели концентрические варианты ремоделирования миокарда ЛЖ, характеризующиеся увеличением индексных показателей ММ и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. У пациен-

тов СНпФВ по сравнению с пациентами СНсФВ наблюдались значимо более высокие значения конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ, их индексных показателей, а также показателей ММ, отнесенной к росту (все p<0,05). Значения ММ ЛЖ, индексируемой к ППТ и росту<sup>2,7</sup>, в группе больных с СНпФВ также были выше по сравнению с данными показателями у пациентов с СНсФВ, хоть и не достигли порога значимости (p<sub>1</sub>=0,17 и p<sub>2</sub>=0,08, соответственно). Данные ЭхоКГ представлены в таблице 2.

**Молекулярные биомаркеры.** Учитывая высокую встречаемость ожирения в исследуемой выборке, применялись более низкие (на 50% ниже) пороговые концентрации Nt-proBNP у пациентов с клиническими проявлениями ХСН, критерияльными ЭхоКГ параметрами и ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> [11]. Значения Nt-proBNP ≤125 пг/мл регистрировались у 65,6% пациентов с ожирением I-II ст. Более высокие значения Nt-proBNP наблюдались в группе пациентов СНпФВ (p<0,05). Показатели sST2 значимо не различались между группами пациентов и группой контроля, составив в среднем 18-20 нг/мл. Концентрации галектина-3 и P1СР были значимо выше у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами (p<sub>1,2</sub><0,05). Концентрация галектина-3 имела

Таблица 3

**Уровень циркулирующих молекулярных биомаркеров у пациентов с различными фенотипами СН на фоне СД2 и в контрольной группе**

Показатель	Группа Контроля, (n=13) Ме [25;75]	Группа 1 СНсФВ, (n=29) Ме [25;75]	Группа 2 СНпФВ, (n=13) Ме [25;75]	p, группа 1 vs группа 2
Nt-proBNP пг/мл	-	133,6 (78,5;198,5)	162,5 (134,6;216,7)	0,03
sST2, нг/мл	18,3 (15,6;21,2)	19,9 (12,9;40,7)	19,6 (13,8;37,1)	0,28
Галектин-3, нг/мл	5,7 (4,9;6,3)	11,7 (8,1;13,4)*	10,4 (7,9;14,0)*	0,84
PICP, нг/мл	15,0 (20,0;34,0)	46,8 (12,6;98,6)*	106,4 (85,4;140,4)*	0,043
ММР-9, нг/мл	540,0 (363,0;669,0)	277,0 (98,5;603,5) <sup>†</sup>	257,0 (152,0;483,5) <sup>†</sup>	0,51
ТИМР-1, нг/мл	149,0 (133,0;170,0)	178,5 (119,5;210,7)	154 (114,7;203,5)	0,81
ММР-9/ТИМР-1	3,6 (2,3;5,2)	1,1 (0,6;3,6) <sup>§</sup>	0,8 (0,42;3,1) <sup>§</sup>	0,5
вЧСРБ, мг/л	-	2,5 (1,7;5,9)	3,3 (2,0;7,3)	0,61

**Примечание:** \* —  $p < 0,001$ , <sup>†</sup> —  $p = 0,05$ , <sup>§</sup> —  $p < 0,03$  (разница между контрольной группой и исследуемыми группами).

**Сокращения:** вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ММР-9 — матриксная металлопротеиназа-9, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Nt-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1.

отрицательную взаимосвязь с концентрацией липопротеидов высокой плотности ( $r = -0,542$ ;  $p = 0,004$ ), что подтверждало участие данного биомаркера в процессе атерогенеза, часто развивающегося на фоне СД2. Регистрировалось снижение сывороточной концентрации ММР-9 в группах с ХСН и СД2 по сравнению с группой контроля. В то же время уровень ТИМР-1 между исследуемыми когортами не различался, а соотношение ММР-9/ТИМР-1 заметно уменьшалось в группах больных по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p_{1,2} < 0,03$ ). Различий по уровню вЧСРБ, галектина-3, ММР-9 и ТИМР-1 между пациентами группы 1 и группы 2 получено не было. Данные о концентрации биомаркеров у пациентов с СНсФВ и СНпФВ представлены в таблице 3. Гендерных различий, а также различий в зависимости от возраста, уровня гликемии, медикаментозной терапии в уровнях циркулирующих биомаркеров на данной выборке не выявлялось.

При анализе связей молекулярных биомаркеров, отражающих патогенетические механизмы ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $>40\%$ , была выявлена сильная положительная корреляция между уровнем Nt-proBNP и ИОЛП ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,003$ ) и отрицательная взаимосвязь между концентрацией ТИМР-1 и КДО ЛЖ ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,042$ ).

### Обсуждение

С каждым десятилетием список потенциальных механизмов, способствующих развитию СН на фоне СД, продолжает расширяться. Основные процессы, способствующие ремоделированию сердца и предрасполагающие к развитию симптомной СН, включают оксидативный стресс, воспаление, нарушение чувствительности сердечной ткани к инсулину, нарушение метаболических процессов, в т.ч. обмена кальция

в миокарде, дисфункцию митохондрий и эндотелия, нейрогуморальную активацию и гибель кардиомиоцитов. Этот далеко не полный перечень сложных процессов, опосредованных гипергликемией, приводит к гипертрофии, избыточному диффузному фиброобразованию и сердечному стеатозу. Ремоделирование сердца и нарушение микроваскулярной коронарной перфузии способствуют развитию диастолической дисфункции [3, 4, 12, 13].

Сегодня пациенты с СД и ХСН в отсутствие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, гипертония и атеросклероз, являются скорее исключением, чем правилом в медицинской практике, определяя сложный клинический фенотип СН преимущественно с ФВ ЛЖ  $>40\%$ . В представленное исследование были включены именно такие пациенты с СД2, СНпФВ и СНсФВ ЛЖ, имеющие дополнительные кардиометаболические факторы риска СН (повышенный ИМТ и АГ) и более чем в половине случаев наличие ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что наряду с АГ инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД2 ассоциированы с увеличением ММ и ОТС ЛЖ [14] и предрасполагают к развитию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ, что было отмечено в нашем исследовании. Надо заметить, что больные с СНпФВ на фоне СД2 характеризовались повышенными значениями КДО, КСО, индексных показателей ММ ЛЖ и более высокими значениями Nt-proBNP по сравнению с пациентами с СНсФВ. Это наблюдение согласуется с данными Saikhan L, et al. (2019), проводивших сравнительное исследование структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, из которых более трети имели СД на фоне АГ и ИБС [15]. Аналогичные паттерны ЭхоКГ изменений и молекулярного биопрофиля были представлены и в дру-

гих более ранних протоколах, что позволило рассматривать СНпФВ как начальную стадию СНнФВ [16]. У пациентов с ХСН увеличение размеров ЛП является индикатором длительного повышения давления наполнения ЛЖ, а объём и функция ЛП — предикторами повышения мозговых натрийуретических пептидов [15, 17]. Мы не выявили корреляций между параметрами диастолической дисфункции и уровнем Nt-proBNP, однако сильная положительная связь с маркером миокардиального стресса и ИОЛП подтверждает ассоциацию параметров ЛП с нейрогормональной активацией сердца при СНпФВ и СНсФВ на фоне СД2.

На сегодняшний день сравнительные исследования, посвященные изучению биопрофиля пациентов с ХСН, имеющих разную ФВ ЛЖ, показывают, что пациенты с СНпФВ имеют промежуточный профиль биомаркеров, ассоциированный как с показателями миокардиального стресса, так и с маркерами воспаления и фиброза [18–20]. Несмотря на высокую встречаемость СД у больных СНпФВ и СНсФВ в этих исследованиях, данные о влиянии гликемического статуса у пациентов этих фенотипических групп ХСН на молекулярный биофиль не анализировались. В представленной работе мы впервые предприняли попытку сравнительного анализа широкого спектра биомаркеров у пациентов со стабильным течением СН и ФВ ЛЖ >40% на фоне СД2.

sST2 является биомаркером воспаления и фиброза, повышение его уровня наблюдается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, у пациентов с абдоминальным ожирением, СД [21]. Значительно более низкая вариабельность данного показателя в сравнении с Nt-proBNP делает его перспективным для оценки прогноза выживаемости пациентов с ХСН. На сегодняшний день sST2 рецептор рассматривают в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с ХСН и ИБС [7]. В нашей когорте сывороточные уровни sST2 у пациентов с СНпФВ не отличались от показателей пациентов СНсФВ, что согласуется с данными Song Y, et al. (2020) [22]. Отсутствие различий в сывороточных концентрациях sST2 контрольной и исследуемых групп может объясняться включением пациентов с нетяжёлой ХСН и оптимальной медикаментозной терапией СН. Несмотря на прогностическую ценность sST2 в отношении исходов у пациентов с СНпФВ, продемонстрированную в ряде исследований, его роль и место в прогнозировании течения заболевания данного фенотипа ХСН на фоне СД до конца не определена [18, 19, 21, 22].

В исследуемой когорте пациентов было выявлено повышение галектина-3 по сравнению с группой лабораторного контроля, что подтверждает напряженность процессов воспаления и фиброза у пациен-

тов с ХСН, СД2 и дополнительными множественными этиологическими факторами СН. Хотя в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана роль галектина-3 в патогенезе ХСН и его прогностическая ценность, главным образом, при СНсФВ, нам не удалось выявить различий в его концентрациях между СНпФВ и СНсФВ у пациентов с СД2. Аналогичные данные были получены в исследовании Moliner P, et al. (2018), включившем амбулаторных пациентов из Испании, треть из которых имела СД и более тяжёлый ФК ХСН [18]. Увеличение уровня сывороточного галектина-3 рассматривается как адаптивная реакция в ответ на воспаление при инсулинорезистентности и нарушении метаболизма глюкозы, однако данные о прогностической ценности галектина-3 по отношению к другим традиционным биомаркерам при ХСН на фоне СД2 неоднозначны [21, 23, 24].

Согласно современным представлениям, дисбаланс фракций коллагена с преобладанием количества более жесткого коллагена I типа (коллагена с большим количеством поперечных сшивок) по отношению к коллагену III типа составляет основу диффузного фиброза, играя определяющую роль в повышении жесткости миокарда. Этот процесс может быть существенно активирован при СД вследствие формирования в условиях гипергликемии и оксидативного стресса избыточного количества конечных продуктов гликирования, способных повышать миокардиальную жесткость или прямо, путем перекрестного соединения волокон коллагена и эластина, или косвенно, посредством стимулирования окислительного стресса через усиление продукции более жесткого коллагена I типа при сокращении продукции оксида азота [3, 4].

Исследование циркулирующих маркеров фиброза в сыворотке крови показало повышение содержания маркера синтеза коллагена I типа у пациентов с СН, причем уровень P1CP был достоверно больше в группе пациентов с СНпФВ по сравнению с пациентами СНсФВ. В литературе на текущий момент представлены немногочисленные исследования, посвященные изучению данного маркера обмена экстрацеллюлярного матрикса при СНпФВ в основном в рамках метаанализов рандомизированных клинических исследований [25]. Учитывая неоднозначные данные о диагностической значимости P1CP в зависимости от этиологии СН, сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм коллагена, выявленные различия в концентрациях описываемого биомаркера по результатам нашего исследования требуют дальнейшего изучения [26, 27].

Наряду с маркерами фиброобразования в обмене экстрацеллюлярного матрикса важную роль играют металлопротеиназы и их ингибиторы, определяя направленность процессов деградации коллагена. Было

показано, что изменения в уровне ММР-9, а также её ингибитора ТИМР-1, наблюдаются при различных патологических состояниях, ассоциированных с неспецифическим воспалением, а баланс соотношения ММР-9/ТИМР-1 зависит от этиологической причины и временной точки сердечно-сосудистого континуума [7, 8, 10, 28]. Несмотря на многочисленные доказательства о дисбалансе в системе ММР-9 при нарушении углеводного обмена, сведения о направленности изменений в системе ММР-9/ТИМР-1 при СД2 крайне противоречивы. Роль металлопротеиназ и их ингибиторов в биологии экстрацеллюлярного матрикса миокарда и других органов-мишеней при СД остается в зоне научных интересов медицинского сообщества [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что свободные жирные кислоты и инсулин, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, способствуют активации ММР-9. С другой стороны, провоспалительный цитокин лептин, повышенная концентрация которого наблюдается при ожирении и СД2, приводит к увеличению продукции ММР-9 и ТИМР-1, а адипонектин, ассоциированный с антиатеросклеротическими и противовоспалительными эффектами при ожирении, снижает выработку ММР-9. Активность ММР-9 увеличивается в эпикардальной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом [29]. Как и в исследовании Lewandowski КС, et al. (2011), мы зафиксировали снижение сывороточной концентрации ММР-9 у пациентов с СД2 и ХСН по сравнению с группой контроля, не достигнув порога значимости [30]. Следует заметить, что низким уровням ММР-9 у исследуемой когорты пациентов могут способствовать медикаментозные влияния ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов, бета-адреноблокаторов, сахароснижающая терапия, в т.ч. прием метформина [30]. Интересно, что соотношение ММР-9 и ее прямого ингибитора ТИМР-1 значимо уменьшалось в группах больных по сравнению с группой контроля, особенно у пациентов с более тяжелым структурно-функциональным ремоделированием сердца, что может в определенной степени указывать на преобладание процессов образования экстрацеллюлярного матрикса у данной категории пациентов. Этот вывод подтверждает выявленная нами отрицательная связь ТИМР-1 с КДО ЛЖ. Роль ММР и их ингибиторов в патофизиологии и прогнозе при различных фенотипах СН до конца не определена и про-

должает изучаться. На сегодняшний день очевидно, что направленность экспрессии ММР определяется характером патологического процесса и стадией ХСН [28].

**Ограничения исследования.** Небольшой объем выборок, а также наличие возможных факторов, неучтенных в исследовании, могут оказывать влияние на концентрации биомаркеров. В протокол не включались пациенты с тяжелой СН III-IV ФК и пациенты с низкой ФВ ЛЖ, которые, несомненно, могут представлять научный интерес для более полного понимания фенотипа СНпФВ на фоне СД2. Проводилось исследование сывороточной концентрации ММР-9, ТИМР-1, что может искусственно завышать показатели данных биомаркеров при сравнении с уровнями, определяемыми в образцах плазмы крови [31].

### Заключение

1. Пациенты с СНпФВ на фоне СД2 имеют повышенные значения объёмных показателей и индексных показателей ММ ЛЖ, а их молекулярный биофиль характеризуется более высокими концентрациями маркера миокардиального стресса Nt-proBNP и маркера образования коллагена I типа P1CP по сравнению с пациентами с СНсФВ, что свидетельствует о более значимом ремоделировании и ассоциируемом с ним процессе фиброобразования у данной фенотипической когорты пациентов с ХСН.

2. Направленность изменений в системе ММР-9/ТИМР-1 может отражать снижение антифибротических процессов в данной точке сердечно-сосудистого ремоделирования у исследуемых фенотипических групп пациентов с СД2, что подтверждается отрицательной взаимосвязью между концентрацией ТИМР-1 и КДО ЛЖ.

3. Целесообразны проспективные исследования на больших выборках с применением мультибиомаркерной модели прогнозирования, стратификации рисков и оценки эффективности различных протоколов сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и различными фенотипами ХСН с последующей валидацией значимых биомаркеров в клинические алгоритмы.

**Отношения и деятельность.** Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052.

## Литература/References

- Cosentino F, Grant PJ, Aboyanset V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2018;15(6):494-503. doi:10.1177/1479164118794619.
- Paulus W, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*. 2013;18:149-66. doi:10.1007/s10741-012-9313-3.
- Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart failure with mid-range ejection fraction: are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? *Kardiologiya*. 2018;58(S12):4-10. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4-10. doi:10.18087/cardio.2609.
- Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):867-903. doi:10.1007/s10741-019-09807-z.
- Ibrahim N, Januzzi J. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res*. 2018;123(5):614-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
- López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010;121:1645-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912774.
- Levick S, Widiapradja A. The Diabetic Cardiac Fibroblast: Mechanisms Underlying Phenotype and Function *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:970. doi:10.3390/ijms21030970.
- Belenkov YN, Privalova EV, Iusupova AO, et al. 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):61-6. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О и соавт. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и ТИМР-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61-6. doi:10.18087/cardio.2019.5.10258.
- Mueller C, McDonald K, de Boer R, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Failure*. 2019; 21(7):715-31. doi:10.1002/ehfj.1494.
- Kenny H, Abel E. Heart failure in type 2 diabetes mellitus impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. *Circ Res*. 2019;124:121-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac Steatosis in Diabetes Mellitus. A <sup>1</sup>H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Circulation*. 2007;116(10):1170-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(7):727-54. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002.
- Saikhan L, Hughes D, Chung W, et al. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(3):279-90. doi:10.1093/ehjci/jej171.
- Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Failure*. 2014;(16):1049-55. doi:10.1002/ehfj.159.
- Prastaro M, Paolillo S, Savarese G, et al. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide and left atrial function in patients with congestive heart failure and severely reduced ejection fraction *European Journal of Echocardiography*. 2011;(12):506-13. doi:10.1093/ejehocardi/jer070.
- Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2018;(257):188-92. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
- Tromp J, Khan M, Mentz R, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction. 2017;5(7):507-17. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.007.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Failure*. 2017;(19):1574-85. doi:10.1002/ehfj.813.
- Berezin A. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: Emerging role of cardiac biomarkers *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* Volume. 2019;13(2):995-1003. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.018.
- Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol*. 2020;(304):95-100. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
- de Boer R, van Veldhuisen D, Gansevoort R, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012;(272):55-64. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x.
- Alonso N, Lupón J, Barallat J, et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:151. doi:10.1186/s12933-016-0470-x.
- Xiang Y, Shi W, Li Z, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(13):e14967. doi:10.1097/MD.00000000000014967.
- Karetnikova V, Kashtalav V, Kosareva S, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Therapeutic archive*. 2017;01:88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталав В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;01:88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
- Zaitsev VV, Gurshchenkov AV, Mitrofanova LB, et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya*. 2020;60(3):44-50. (In Russ.) Зайцев В.В., Гурщенков А.В., Митрофанова Л.Б. и др. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология*. 2020;60(3):44-50. doi:10.18087/cardio.2020.3.n561.
- Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2017;4:321-30. doi:10.1002/ehf2.12137.
- Berg G, Barchuk M, Miksztovcz V. Behavior of Metalloproteinases in Adipose Tissue, Liver and Arterial Wall: An Update of Extracellular Matrix Remodeling. *Cells*. 2019;8(2):158. doi:10.3390/cells8020158.
- Lewandowski K, Banach E, Biełkiewicz M, et al. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):294-303. doi:10.5114/aoms.2011.22081.
- Ceron C, Luizom M. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(1):104-5. doi:10.1111/eci.12537.