

Клинико-морфологические особенности диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на новые маркеры миокардиального ремоделирования

Старченко А. Д.¹, Лискова Ю. В.², Стадников А. А.¹, Жаргасова В. А.¹

¹ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, Оренбург; ²ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить новые биомаркеры, а также клинические и морфологические особенности ремоделирования миокарда у пациентов с диабетическим фенотипом (ДФ) хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), госпитализированных для проведения планового аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы. Исследованы 120 пациентов обоего пола с ХСНсФВ — 60+60 (с/без сахарного диабета 2 типа — СД2Т) I-IIA стадии, I-III функциональный класс на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Помимо стандартного обследования всем определялись уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида и окситоцина (Ох) в крови, типы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции, рассчитывался индекс глобальной функции ЛЖ, выполнялось общегистологическое и иммуногистохимическое (каспаза-3, bcl-2, ki-67 и окситоциновые рецепторы) исследования биоптатов миокарда ушка правого предсердия.

Результаты. Ремоделирование миокарда при ДФ ХСНсФВ характеризовалось преобладанием эксцентрической гипертрофии (43%), диастолической дисфункции 2 типа ($p=0,028$), более низкой фракции выброса ЛЖ ($p=0,002$) и более низкого индекса глобальной функции ЛЖ ($p=0,042$) в сравнении с пациентами без СД2Т. Морфологический профиль миокарда при ДФ ХСНсФВ продемонстрировал значимую активацию ангиогенеза ($p=0,006$), апоптоза ($p<0,001$) и пролиферативного потенциала кардиомиоцитов ($p=0,049$). Выявленные изменения сопровождались выраженным снижением уровня Ох в крови ($p<0,001$) и высокой экспрессией окситоциновых рецепторов ($p<0,001$) в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ по сравнению с группой без СД2Т.

Заключение. Отличительной особенностью маркерной панели ремоделирования миокарда при ДФ ХСНсФВ у пациентов в настоящем исследовании стали низкий уровень Ох в крови и высокий индекс апоптоза кардиомиоцитов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ремоделирование, миокард, окситоцин, апоптоз.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам кардиохирургического отделения ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова" во главе с к.м.н., врачом-кардиохирургом высшей категории Рожковым В. О. за помощь в наборе биоматериала.

Поступила 21/08-2025

Рецензия получена 02/09-2025

Принята к публикации 24/09-2025



Для цитирования: Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А., Жаргасова В. А. Клинико-морфологические особенности диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на новые маркеры миокардиального ремоделирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(1):4551. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4551. EDN: SGMBVX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doctormastenka@mail.ru

[Старченко А. Д.* — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7892-1841, Лискова Ю. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6271-8841, Стадников А. А. — д.б.н., профессор, профессор кафедры эмбриологии, цитологии и гистологии, ORCID: 0000-0002-6107-0534, Жаргасова В. А. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1437-8250].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460014, Россия; ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (Пироговский Университет), ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Москва, 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Orenburg State Medical University, Sovetskaya str. 6, Orenburg, 460014, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, bld. 6, Moscow, 117513, Russia.

Clinical and morphological features of the diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: focus on novel markers of myocardial remodeling

Starchenko A. D.¹, Liskova Yu. V.², Stadnikov A. A.¹, Zhargasova V. A.¹

¹Orenburg State Medical University. Orenburg; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study novel biomarkers, as well as clinical and morphological features of myocardial remodeling, in patients with the diabetic phenotype (DP) of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) hospitalized for elective coronary artery bypass grafting.

Material and methods. A total of 120 patients of both sexes with stage I-IIA, class I-III HFpEF (60+60) (with or without type 2 diabetes (T2D)), and underlying coronary artery disease and hypertension were studied. In addition to standard examinations, blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and oxytocin were measured, along with assessment of left ventricular (LV) myocardial remodeling and diastolic dysfunction types. The global LV function index was calculated, and general histological and immunohistochemical (caspase-3, bcl-2, ki-67, and oxytocin receptors) investigations of right atrial appendage myocardial biopsies were performed.

Results. Myocardial remodeling in DP of HFpEF was characterized by the predominance of eccentric hypertrophy (43%), type 2 diastolic dysfunction ($p=0,028$), lower LV ejection fraction ($p=0,002$), and lower LV global function index ($p=0,042$) compared to patients without T2D. The morphological profile of the myocardium in DP of HFpEF demonstrated significant activation of angiogenesis ($p=0,006$), apoptosis ($p<0,001$), and proliferative potential of cardiomyocytes ($p=0,049$). The identified changes were accompanied by a significant decrease in blood oxytocin level ($p<0,001$) and high expression of oxytocin receptors ($p<0,001$) in the myocardium of patients with DP of HFpEF compared to the group without T2D.

Conclusion. A distinctive feature of the myocardial remodeling marker panel in patients with HFpEF in this study was a low blood oxytocin level and a high cardiomyocyte apoptosis index.

Keywords: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, remodeling, myocardium, oxytocin, apoptosis.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The team of authors expresses its gratitude to the staff of the cardiac surgery department of the V.I. Voynov State Medical University, headed by V.O. Rozhkov, PhD, cardiac surgeon of the highest category, for their help in recruiting biomaterial.

Starchenko A. D.* ORCID: 0000-0002-7892-1841, Liskova Yu. V. ORCID: 0000-0001-6271-8841, Stadnikov A. A. ORCID: 0000-0002-6107-0534, Zhargasova V. A. ORCID: 0000-0003-1437-8250.

*Corresponding author:
doctornastenka@mail.ru

Received: 21/08-2025

Revision Received: 02/09-2025

Accepted: 24/09-2025

For citation: Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A., Zhargasova V. A. Clinical and morphological features of the diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: focus on novel markers of myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(1):4551. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4551. EDN: SGMVX

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДД — диастолическая дисфункция, ДФ — диабетический фенотип, ИГФ — индекс глобальной функции, КМЦ — кардиомиоцит(-ы), ЛЖ — левый желудочек, ОП — объемная плотность, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СД2Т — СД 2 типа, УПП — ушко правого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association, Ох — окситоцин, ОхР — окситоциновые рецепторы.

Введение

Фундаментальной основой синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), характеризующегося в последнее десятилетие преобладающим ростом распространенности и высоким уровнем смертности, является ремоделирование сердца. В основе структурно-функциональной реорганизации миокарда, развивающейся в ответ на перегрузку объемом/давлением или утрату части жизнеспособного миокарда лежат геномные, молекулярно-клеточные и метаболические нарушения [1].

Ведущими факторами риска сложного фенотипа ХСНсФВ считаются артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2Т). Сочетание ХСНсФВ и СД2Т большинство исследователей относят к отдельному часто встречающемуся и крайне неблагоприятному субфенотипу [2]. СД2Т представляет собой метаболическое заболевание, патогенетическую основу которого составляет хроническая гипергликемия и инсули-

норезистентность [3], выступающие триггерами патологического каскада клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к развитию макро- и микрососудистых осложнений [4].

Отличительной особенностью патогенеза ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, считается формирование диабетической кардиомиопатии. При диабетической кардиомиопатии создаются условия/субстраты и индукторы/триггеры, активирующие сигнальные пути клеточной гибели [5]. Вклад различных видов программируемой/непрограммируемой клеточной смерти в ремоделирование миокарда и развитие фенотипа ХСНсФВ остается предметом активных дискуссий [1, 6].

Актуальным направлением исследований, нацеленных на изучение механизмов модуляции вегетативного дисбаланса при ХСНсФВ, является изучение роли окситоцинергической системы [7]. Установлено, что окситоцин (Ох) реализует свое влияние на миокард через центральные и периферические механизмы с участием окситоциновых ре-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ремоделирование миокарда у большинства пациентов с фенотипом хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) характеризуется концентрической гипертрофией, прогрессированием диастолической дисфункции, основой которых выступает гипертрофия и диффузный фиброз сердечной мышцы.
- Основным диагностическим/прогностическим маркером ХСН является N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Что добавляют результаты исследования?

- Ремоделирование миокарда у пациентов с диабетическим фенотипом ХСНсФВ на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии характеризуется преобладанием эксцентрической гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункцией 2 типа на фоне выраженного апоптоза кардиомиоцитов, активации пролиферативного потенциала и ангиогенеза в миокарде.
- Низкий уровень окситоцина в крови является отличительной особенностью диабетического фенотипа ХСНсФВ при сопоставимом повышении N-концевого промозгового натрийуретического пептида в общей когорте пациентов с ХСНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Myocardial remodeling in most patients with the heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) phenotype is characterized by concentric hypertrophy and progressive diastolic dysfunction, which are based on myocardial hypertrophy and diffuse fibrosis.
- The main diagnostic/prognostic marker of HF is N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

What might this study add?

- Myocardial remodeling in patients with the diabetic phenotype of HFpEF against the background of coronary artery disease and hypertension is characterized by the predominance of eccentric left ventricular hypertrophy, type 2 diastolic dysfunction with pronounced cardiomyocyte apoptosis, activation of proliferative potential and angiogenesis in the myocardium.
- Low blood oxytocin levels are a distinctive feature of the diabetic phenotype of HFpEF, with a comparable increase in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the general cohort of patients with HFpEF.

цепторов (OxR). Присутствие Ox и его рецепторов в кардиомиоцитах (КМЦ) и эндотелиальных клетках сосудов сердца подчеркивает его важную аутокринно/паракринную функцию [8]. Трансляционный кардиопротективный, прорегенераторный и глюкорегуляторный потенциал Ox, продемонстрированный в ряде работ [8-10], позволяет его рассматривать как новую диагностическую и терапевтическую мишень при ХСНсФВ и СД2Т.

Таким образом, целью настоящей работы стало изучение новых биомаркеров, а также клинических и морфологических особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с диабетическим фенотипом (ДФ) ХСНсФВ, госпитализированных для проведения планового аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы

Представленное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 25.09.2020г (протокол № 256). Все участники были проинформированы об этапах работы и подписали добровольное согласие. Тип исследования — одномоментное, когортное.

В группу исследования вошли 120 пациентов обоего пола с ХСНсФВ I-IIА стадии, I-III функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), 50% в сочетании с СД2Т (30 мужчин и 30 женщин), 50% без СД2Т (30 мужчин и 30 женщин), имеющие многососудистое поражение коронарных артерий атеросклеротического генеза и поступающие на плановое АКШ в кардиохирургическое отделение ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова". Набор участников проводился в период с января 2021г по июнь 2022г.

Диагноз ХСН был установлен согласно современным клиническим рекомендациям, стадия — в соответствии с классификацией Стражеско-Василенко, фенотип — с учетом фракции выброса (ФВ) ЛЖ, ФК — по NYHA [11].

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 45 до 75 лет с ХСНсФВ (ФВ $\geq 50\%$), I-III ФК (симптомы + признаки ХСН; уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл; эхокардиографические показатели: ФВ $\geq 50\%$, наличие структурных изменений сердца — увеличение левого предсердия и/или гипертрофия ЛЖ; диастолическая дисфункция (ДД) — на фоне ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения III-IV ФК, АГ с/без СД2Т; наличие показаний для выполнения планового АКШ (многососудистое поражение с критическими стенозами коронарных артерий) и под-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХСНсФВ в зависимости от наличия СД2Т, n (%); M±SD, Me [Q25; Q75]

Показатель	Пациенты ХСНсФВ и СД2Т, n=60	Пациенты с ХСНсФВ без СД2Т, n=60	p
Возраст, лет	66,5 [62,0; 70,5]	65,0 [60,0; 69,0]	0,116
АГ, n (%): 1 ст.	0 (0,0)	0 (0,0)	—
2 ст.	0 (0,0)	4 (7,0)	0,043
3 ст.	60 (100,0)	56 (93,0)	0,022
ИБС, n (%): ФК II	10 (17,0)	12 (20,0)	0,638
ФК III	50 (83,0)	48 (80,0)	0,137
ИМ, n (%)	41 (68,0)	31 (52,0)	0,046
ХСН, n (%): ФК I	2 (3,0)	3 (5,0)	0,649
ФК II	37 (62,0)	44 (73,0)	0,174
ФК III	21 (35,0)	13 (22,0)	0,106
ШОКС, балл	4,8±1,2	4,6±1,2	0,442
Миннесотский опросник, балл	31,2±13,4	27,4±13,7	0,077
ТШХ, м	315,8±47,7	325,7±59,6	0,178
ИМТ, кг/м ²	31,4 [27,7; 34,4]	28,8 [26,0; 31,2]	0,006
Нормальная масса тела, n (%)	3 (5,0)	7 (12,0)	0,188
Избыточная масса тела, n (%)	19 (32,0)	28 (47,0)	0,044
Ожирение 1 ст., n (%)	26 (43,0)	17 (28,0)	0,048
Ожирение 2 ст., n (%)	10 (17,0)	7 (12,0)	0,434
Ожирение 3 ст., n (%)	2 (3,0)	1 (2,0)	0,560
ИК Charlson	7,0 [5,5; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Избыточная масса тела — 25,0-29,9 кг/м², ИК — индекс коморбидности, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, Нормальная масса тела — ИМТ 18,5-24,9 кг/м², Ожирение 1 ст. — ИМТ 30,0-34,9 кг/м², Ожирение 2 ст. — 35,0-39,9 кг/м², Ожирение 3 ст. — ИМТ ≥40,0 кг/м², ТШХ — тест с 6-мин. ходьбой, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ШОКС — шкала оценки клинического состояния; при p<0,05 различия достоверны, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

писание добровольного информированного согласия до начала исследования.

Не включали в исследование пациентов с первичными кардиомиопатиями, врожденными пороками сердца, острыми воспалительными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения, хронической болезнью почек С3б-С5, тяжелыми поражениями печени (превышение показателей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в >3 раза), онкологическими заболеваниями любой локализации, больных с др. нарушениями углеводного обмена — нарушением гликемии натощак или толерантности к глюкозе, СД I типа и другими типами СД, нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы, а также при отказе больных от участия в исследовании.

Помимо стандартного лабораторного исследования с оценкой содержания NT-proBNP ("NT-proBNP-ИФА-БЕСТ", Вектор-Бест, Россия) в крови больных с ХСНсФВ с/без СД определяли уровень Ох (Cloud-Clone Corp., КНР) методом иммуноферментного анализа.

На основе полученных эхокардиографических данных (ультразвуковой сканер ACUSON Sequoia, Германия) были определены типы ремоделирования миокарда ЛЖ, нарушения диастолической функции [11, 12] и индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ по формуле:

$[УО]/[(КДО ЛЖ+КСО ЛЖ)/2+объем миокарда ЛЖ] \times 100\%$, где КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, УО — ударный объем

(объем миокарда ЛЖ — отношение массы миокарда ЛЖ к его плотности, равной 1,05 г/мл) [13].

Миокард ушка (УПП) правого предсердия (ПП), резецированного на этапе каталитической ПП и нижней полой вены при АКШ, был изучен комплексно с помощью общегистологического, морфометрического [14] и иммуногистохимического [15] методов с оценкой экспрессии маркеров апоптоза каспазы-3/bcl-2 (B-cell lymphoma 2), пролиферации ki-67 и ОхR (Cloud-Clone Corp., КНР). Анализ микропрепаратов проводили на микроскопе МХ-300Т "MikroOptix" (Австрия) при увеличении ×400 в соответствии с разработанными ранее стандартами с применением программы "ImageJ 1.48v" (США).

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 12.0 (Statsoft, США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (при n>50) или Шапиро-Уилка (при n<50). Количественные данные представляли в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения признаков; в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [Q25; Q75] — в случае распределения, отличного от нормального. Статистическую значимость различий количественных данных определяли по U-критерию Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального) и по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения). Качественные переменные были представлены в %, для сравнения использовали критерий χ^2 Пир-

сона с поправкой на непрерывность Йейтса. При $p < 0,05$ данные считались статистически достоверными.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов развитие ХСНсФВ было обусловлено ишемической болезнью сердца в сочетании с АГ. Продолжительность СД2Т (Ме [Q25; Q75]) составила 7,0 [6,0; 9,5] лет. Согласно полученным данным больные с ДФ ХСНсФВ имели тенденцию к более тяжелому течению ХСН (чаще встречался ФК III, меньшее расстояние при тесте 6-минутной ходьбы) и худшему качеству жизни, значительно большую коморбидную нагрузку в сравнении с пациентами без СД2Т. У исследуемых с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, статистически чаще в анамнезе встречался инфаркт миокарда, АГ имела более тяжелое клиническое течение, несмотря на получаемую антигипертензивную терапию. Кроме того, больные с ДФ ХСН имели достоверно более высокий индекс массы тела, у них чаще, чем у пациентов без СД2Т, встречалось ожирение (таблица 1).

Анализ уровней циркулирующих биомаркеров выявил следующую особенность: группы с ХСНсФВ с/без СД2Т ($p=0,378$) не различались по

содержанию NT-proBNP, в свою очередь, уровень Ох в крови оказался достоверно более низким в условиях хронической гипергликемии ($p < 0,001$) (рисунок 1).

Согласно данным эхокардиографии в группе пациентов с ДФ ХСНсФВ по сравнению с теми, у кого СД2Т не было, получены значимо меньшие значения ФВ ЛЖ — $51,7 \pm 2,8$ vs $61,9 \pm 8,4\%$ ($p=0,002$), ИГФ ЛЖ — $24,5 \pm 6,3$ vs $25,4 \pm 4,5$ ($p=0,042$), индексированного объема левого предсердия — $37,1 \pm 8,4$ vs $34,6 \pm 9,7$ мл/м² ($p=0,043$), а размеры ПП — $50,1 \pm 8,1$ vs $48,6 \pm 5,4$ мм ($p=0,037$), правого желудочка — $28,0 \pm 3,3$ vs $26,6 \pm 3,9$ мм ($p=0,044$), систолическое давление в легочной артерии — $29,3 \pm 6,1$ vs $27,1 \pm 4,9$ мм рт.ст. ($p=0,031$) — достоверно больше, чем у больных без СД2Т. При оценке индекса массы миокарда ЛЖ достоверных различий между группами не выявлено: ДФ ХСНсФВ/ХСНсФВ без СД2Т с индексом массы тела ≥ 25 кг/м² — $58,0 \pm 19,2$ vs $55,6 \pm 17,2$ г/м^{2,7} ($p=0,628$); ДФ ХСНсФВ/ХСНсФВ без СД2Т с индексом массы тела $< 24,9$ кг/м² — $115,0 \pm 30,3$ vs $132,0 \pm 58,5$ г/м² ($p=1,00$).

У пациентов с ХСНсФВ встречались все типы ремоделирования миокарда ЛЖ, но доминирующей оказалась эксцентрическая гипертрофия с некоторой тенденцией к более высокой частоте у больных с ДФ ХСНсФВ (рисунок 2).

Оценка диастолической функции ЛЖ показала, что в когорте больных с ДФ ХСНсФВ ДД 1 типа встречалась достоверно реже ($p=0,022$), а ДД 2 типа — чаще ($p=0,028$), чем у больных с ХСН без СД (рисунок 3).

Комплексное гистологическое исследование миокарда УПП у пациентов с ХСНсФВ выявило более выраженные структурно-функциональные изменения всех его компонентов в группе с СД2Т, включая КМЦ, соединительнотканнные элементы стромы и сосуды микроциркуляторного русла. Миокард пациентов с ДФ ХСНсФВ характеризовался выраженным гетероморфизмом КМЦ с преобладанием гипертрофированных клеток, данные участки чередовались с зонами атрофированных,

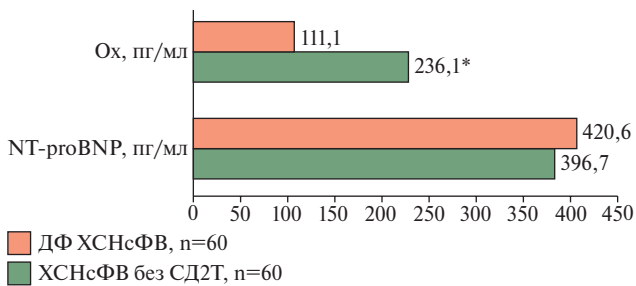


Рис. 1 Уровни биомаркеров NT-proBNP и окситоцина в крови больных с ХСНсФВ.

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,05$, ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Ох — окситоцин.

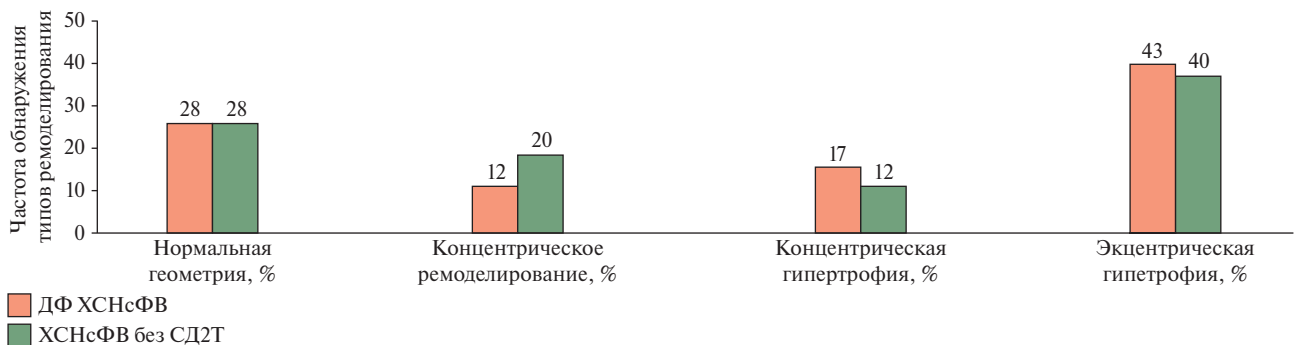


Рис. 2 Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ.

Примечание: ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

двухядерных и безъядерных сердечных миоцитов, нередко имеющих парануклеарное просветление цитоплазмы (рисунок 4). Наблюдались утолщение стенок сосудов микроциркуляторного русла (рисунок 4 А), переполнение их форменными элементами крови, а также участки локального сужения сосудов Вьессена-Тезезия (рисунок 4 Б). Важно отметить, что объемная плотность (ОП) капилляров — 10,0 [5,5; 14,6] vs 8,6 [5,7; 10,9]% ($p=0,006$ с/без СД2Т, соответственно) оставалась достоверно более высокой в условиях хронической гипергликемии. При этом ОП КМЦ — 41,8 [35,5; 48,2] vs 40,6 [32,7; 46,2]% ($p=0,077$) и соединительнотканых элементов стромы — 51,8 [44,6; 60,0] vs 50,4 [47,3; 61,0]% ($p=0,304$) оказались сопоставимыми у пациентов исследуемых групп.

При иммуногистохимическом исследовании установлено значимое преобладание апоптотической доминанты (экспрессия белка каспазы-3) над

активностью антиапоптотического маркера bcl-2 в миокарде пациентов с СД2Т. Данные изменения сопровождались более выраженной активностью маркера пролиферации клеток ki-67 у больных

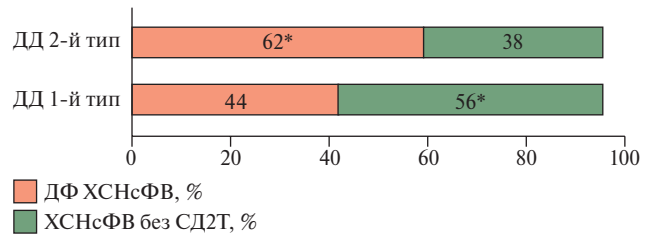


Рис. 3 Типы ДД у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от анамнеза СД2Т.

Примечание: * — достоверность различий $p<0,05$. ДД — диастолическая дисфункция, ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

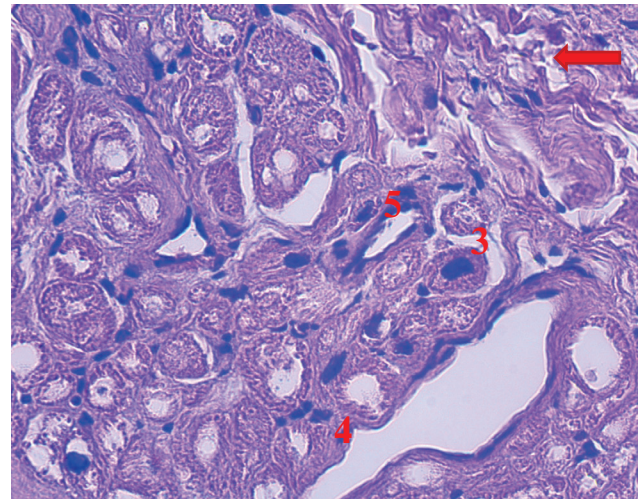
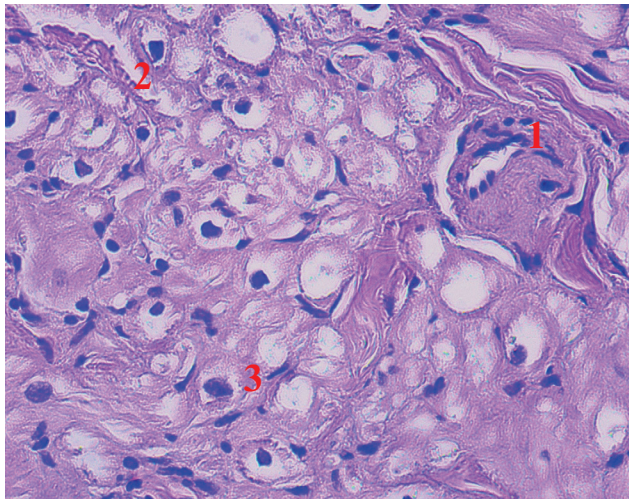


Рис. 4 Миокард УПП пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т: А — женщина: 1 — артериола с утолщенной сосудистой стенкой, 2 — сладжирование эритроцитов, 3 — гипертрофия ядра КМЦ; Б — мужчина: 3 — гипертрофия ядра КМЦ, 4 — сосуд Вьессена-Тезезия с локальным сужением, 5 — венула, стрелкой указан участок мышечного пересокращения; окраска — гематоксилин Майера и эозин, ув. $\times 400$.

Примечание: КМЦ — кардиомиоцит, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УПП — ушко правого предсердия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Данные иммуногистохимического исследования миокарда УПП пациентов с ХСНсФВ с/без СД2Т, Ме [Q25; Q75]

Показатель, %	ДФ ХСНсФВ, n=60	ХСНсФВ без СД2Т, n=60	p
Каспаза-3	2,1 [1,0; 3,1]	1,0 [0,0; 2,0]	<0,001
Bcl-2	0,88 [0,0; 1,7]	0,94 [0,0; 1,9]	0,0004
Ki-67	2,3 [1,1; 4,0]	2,2 [1,1; 3,3]	0,047
ОxR легкая экспрессия	0,0 [0,0; 6,3]	46,5 [20,9; 60,6]	<0,001
ОxR умеренная экспрессия	26,4 [16,7; 42,9]	45,8 [33,3; 66,7]	0,000002
ОxR высокая экспрессия	66,7 [44,4; 80,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001

Примечание: ДФ — диабетический фенотип, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, ИГХ — иммуногистохимическое, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УПП — ушко правого предсердия, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], OxR — окситоциновые рецепторы.

с СД2Т в сравнении с группой без СД. Различия наблюдались и в экспрессии OхR: высокая степень преобладала в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ, легкая и умеренная — у пациентов без СД2Т (таблица 2).

Обсуждение

В связи со значительным фенотипическим разнообразием ХСНсФВ в научном сообществе активно ведутся исследования, посвященные изучению множества новых претендентов на биологические маркеры данного сложного синдрома и его отдельных субфенотипов (маркеры ремоделирования миокарда, системного воспаления, клеточной гибели и др.) [16].

В настоящее время ценность "золотого стандарта" диагностики ХСН — определение уровня NT-proBNP — продолжает оставаться дискуссионной для фенотипа ХСНсФВ ввиду его высокой изменчивости под влиянием различных факторов [11]. В настоящем исследовании достоверных различий в содержании NT-proBNP в крови между пациентами с ДФ ХСНсФВ и пациентами без СД2Т не установлено. При этом необходимо отметить, что наблюдалась тенденция к его повышению в диабетической когорте исследуемых больных с ХСНсФВ, что подтверждает важность его диагностического потенциала.

Общность патофизиологических сигнальных путей, объединяющих ХСН и СД2Т, обусловила целесообразность изучения молекулы Oх как нового перспективного биомаркера, продемонстрировавшего плеiotропные протективные эффекты при различных кардиометаболических заболеваниях [8]. Нами установлено, что в группе с ДФ ХСНсФВ уровень Oх в крови значимо ниже по сравнению с пациентами без СД2Т. С одной стороны, это может расцениваться как вероятный повышенный расход Oх, выступающего в роли регулятора уровня глюкозы крови. Известно, что Oх оказывает прямое влияние на β -клетки поджелудочной железы и, таким образом, стимулирует выработку инсулина в ответ на повышение гликемии [9]. Кроме того, Oх напрямую стимулирует поглощение глюкозы КМЦ через активацию киназных путей [17]. С другой стороны, данный факт может быть обусловлен ингибированием/истощением синтеза Oх в условиях хронической гипергликемии и длительного "вялотекущего" воспаления. Обе гипотезы о предполагаемой роли окситоцинергической системы в патогенезе ДФ ХСНсФВ требуют дальнейшего уточнения.

Как известно, патофизиологической основой синдрома ХСНсФВ является ремоделирование сердца, возникающее в ответ на его повреждение [1]. С целью повышения выявляемости патологических типов ремоделирования в настоящей работе у пациентов с избыточным весом и ожирением

использовалась индексация массы миокарда ЛЖ к росту^{2,7}, а в группе больных с нормальным весом — к площади поверхности тела в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [18]. Выявленные в рамках исследования более выраженные нарушения функции правых и левых отделов сердца в когорте больных с ДФ ХСНсФВ, вероятно, обусловлены запуском ряда патофизиологических механизмов в ответ на длительную гипергликемию [19].

Формирующийся при СД2Т энергетический дефицит способствует повышению жесткости [20], а липотоксичность и избыточное накопление продуктов гликозилирования — увеличению толщины и снижению ригидности миокардиальной стенки [21]. Более низкая ФВ ЛЖ у больных с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, в сравнении с пациентами без СД2Т, на наш взгляд, может быть обусловлена увеличением массы миокарда ЛЖ на фоне прогрессирующей гипертрофии, ассоциированной с нарушениями в метаболическом гомеостазе миокарда и гибелью КМЦ [22].

ФВ ЛЖ, как основной параметр оценки систолической функции ЛЖ [11], имеет ряд ограничений, т.к. учитывает не все изменения геометрии сердца. В связи с этим в проведенном исследовании определялся новый показатель — ИГФ ЛЖ, интересный, на наш взгляд, с прогностической/диагностической точки зрения. Это интегральный расчетный параметр, учитывающий ударный объем и глобальный объем ЛЖ (средний объем полости ЛЖ и объем миокарда) [13]. Нами установлено, что ДФ ХСНсФВ характеризовался более низкими значениями ИГФ ЛЖ, что по данным Лариной В. Н. и др. (2020) у пациентов с ХСН связано с худшей выживаемостью [23]. Кроме того, согласно результатам Фремингемского исследования, к снижению ФВ ЛЖ предрасполагает развитие эксцентрической гипертрофии [24], которая оказалась наиболее распространенным типом ремоделирования миокарда у изучаемых нами пациентов. Полученные данные согласуются с результатами ряда работ, также продемонстрировавших высокую распространенность эксцентрической гипертрофии [25], сопоставимую с концентрической гипертрофией, ранее считавшейся наиболее характерной для фенотипа ХСНсФВ [26].

При сравнительной оценке частоты обнаружения типов нарушений диастолической функции нами установлено преобладание ДД 2 типа у пациентов с ДФ ХСНсФВ. По мнению ряда авторов, это связано с уменьшением растяжимости сердечных миоцитов на фоне прогрессирующих гипертрофических изменений, а также с развитием фиброза, снижающего ригидность миокарда [27]. В работе Oatmen KE, et al. (2020) показано, что одним из вероятных механизмов патогенеза ХСНсФВ является

активация и пролиферация аномального фенотипа фибробластов, устойчивых к апоптозу, разрушающих нормальный внеклеточный матрикс миокарда, что способствует его фиброзированию и нарушению функции [28].

Помимо общих структурно-функциональных изменений миокарда на молекулярно-клеточном уровне у всех пациентов с ХСН, следует обратить внимание на отличительные особенности, характерные для больных с ДФ ХСНсФВ. С одной стороны, более выраженные гипертрофические изменения КМЦ и их ядер при ДФ ХСНсФВ можно рассматривать в качестве кардиопротективного механизма, когда увеличение размеров сердечных миоцитов происходит в ответ на снижение общего числа клеток в условиях повреждения миокарда [29]. С другой, неуклонный рост гипертрофированных КМЦ может способствовать прогрессированию дисфункции сердца и приводить к патологическому ремоделированию. Ранее продемонстрировано, что диабетическое повреждение сердца, ассоциированное с гипертрофическими изменениями, обусловлено прогипертрофической активностью инсулина при его взаимодействии с одноименными рецепторами на поверхности КМЦ, а также рецепторами инсулиноподобного фактора роста-1 [21]. Вероятно, данный факт отчасти объясняет значимое увеличение экспрессии маркера пролиферации *ki-67* у пациентов с ХСНсФВ, ассоциированной с СД2Т, в настоящем исследовании в отличие от группы больных без СД2Т.

Еще одной отличительной особенностью морфологического профиля миокарда пациентов с ДФ ХСНсФ, помимо активации гипертрофии и высокого пролиферативного потенциала КМЦ, стало преобладание апоптотической доминанты. Инициацией апоптотических сигнальных путей в миокарде при СД2Т можно объяснить частую встречаемость участков с атрофическими и дистрофически измененными сердечными миоцитами. Данная реорганизация, на наш взгляд, обусловлена снижением регенераторно-пластического потенциала сердца в условиях нарушений метаболического гомеостаза миокарда. Известно, что длительная гипергликемия приводит к ингибированию антиапоптотических внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в защите миокарда, с образованием большого количества различных индукторов

апоптоза [30]. Это подтверждается полученными нами результатами по существенному снижению антиапоптотического маркера *bcl-2* и росту экспрессии каспазы-3 в миокарде пациентов с ДФ ХСНсФВ.

Следует обратить внимание, что стромальные изменения миокарда сопровождались достоверно более высокой экспрессией *OxR* и увеличением ОП капилляров при ДФ ХСНсФВ по сравнению с группой без СД2Т, что можно расценить как активацию компенсаторных механизмов в ответ на патологические стимулы. Данный факт подтверждают часто встречающиеся в миокарде расширенные сосуды Вьессена-Тезезия, анастомозы между большим и малыми кругами кровообращения, формирующие коллатеральный кровоток. По нашему мнению, это еще один защитный механизм, реализуемый сердцем, в ответ на его повреждение. Вместе с тем, стоит отметить, что выраженность фиброза миокарда от наличия СД2Т не зависела и была сопоставима в группах.

Ограничения исследования: одномоментное, одноцентровое исследование, небольшая выборка пациентов.

Заключение

Таким образом, результаты настоящей работы продемонстрировали, что ремоделирование миокарда при ДФ ХСНсФВ характеризуется более выраженными нарушениями функции правых и левых отделов сердца, гипертрофией миокарда, более низкой ФВ и ИГФ ЛЖ, эксцентрическим типом ремоделирования с преобладанием ДД 2 типа по сравнению с общей когортой пациентов с ХСНсФВ. Отличительными особенностями диабетического субфенотипа ХСНсФВ стали низкий уровень *Ox* и высокий уровень апоптоза КМЦ, что на наш взгляд, делает их потенциально новыми маркерами ремоделирования сердца при данной патологии.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам кардиохирургического отделения ГАУЗ "ООКБ им. В. И. Войнова" во главе с к.м.н., врачом-кардиохирургом высшей категории Рожковым В. О. за помощь в наборе биоматериала.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Solovtsov MA, et al. Left ventricular remodeling: one or several scenarios? Bulletin of Siberian Medicine. 2016;15(4):120-39. (In Russ.) Калюжин В. В., Тепляков А. Т., Соловцов М. А. и др. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? Бюллетень сибирской медицины. 2016;15(4):120-39. doi:10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
2. Lejeune S, Roy C, Slimani A, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):48. doi:10.1186/s12933-021-01242-5.
3. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Issue 11. Diabetes mellitus.

- 2023;26(2S):1-157. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/DM13042.
4. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC: Heart Fail.* 2015;3(2):136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
 5. Liskova YuV, Starchenko AD, Kislyak OA, et al. The Path from Diabetic Cardiomyopathy to Heart Failure: The Role of Different Types of Cardiomyocyte Death and the Possibility of Correction. *Medical Affairs.* 2023;1:155-63. (In Russ.) Лискова Ю. В., Старченко А. Д., Кисляк О. А. и др. Путь от диабетической кардиомиопатии к сердечной недостаточности: роль различных видов гибели кардиомиоцитов и возможности коррекции. *Лечебное дело.* 2023;1:155-63. doi:10.24412/2071-5315-2023-12965.
 6. Jankowski J, Kozub KO, Kleibert M, et al. The Role of Programmed Types of Cell Death in Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):9921. doi:10.3390/ijms25189921.
 7. Habecker BA. Oxytocin: A New Therapeutic for Heart Failure? *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(5):498-500. doi:10.1016/j.jacbts.2020.03.011.
 8. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Front Psychol.* 2020;11:2139. doi:10.3389/fpsyg.2020.02139.
 9. Ding C, Leow MKS, Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obes Rev.* 2019;20(1):22-40. doi:10.1111/obr.12757.
 10. Wasserman AH, Huang AR, Lewis-Israeli YR, et al. Oxytocin promotes epicardial cell activation and heart regeneration after cardiac injury. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:985298. doi:10.3389/fcell.2022.985298.
 11. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 12. Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39. doi:10.1093/ehjci/jev014.
 13. Kapustina AYU, Minushkina LO, Alekhine MN, et al. The index of global left ventricular function as a prognostic factor for cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiia.* 2021;61(8):23-31. (In Russ.) Капустина А. Ю., Минушкина Л. О., Алехин М. Н. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология.* 2021;61(8):23-31. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1508.
 14. Avtandilov GG. *Medical morphometry. M.: Medicina, 1990. 384 p.* (In Russ.) Автандилов Г. Г. *Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.* ISBN: 5-225-00753-8.
 15. Kumar GL, Rudbeck L. *Immunogistochimicheskie metodi: Rukovodstvo. Transl. from English. ed. Franka GA and Malkova PG. M.: 2011. 224 p.* (In Russ.) Kumar GL, Rudbeck L. *Иммуногистохимические методы: Руководство. Пер. с англ. под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова. М., 2011. 224 с.* ISBN: 978-5-91366-295-8.
 16. Vrabie AM, Totolici S, Delcea C, et al. Biomarkers in Heart failure with preserved ejection fraction: a perpetually evolving frontier. *J Clin Med.* 2024;13(16):4627. doi:10.3390/jcm13164627.
 17. Jankowski M, Broderick TL, Gutkowska J. Oxytocin and cardio-protection in diabetes and obesity. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):34. doi:10.1186/s12902-016-0110-1.
 18. Matskeplishvili ST, Saidova MA, Mironenko MYU, et al. Standard transthoracic echocardiography. Guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(2):6271. (In Russ.) Мацкеплишвили С. Т., Саидова М. А., Мироненко М. Ю. и др. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(2):6271. doi:10.15829/1560-4071-2025-6271.
 19. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
 20. von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on post-infarction heart failure and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:242-51. doi:10.1007/s11897-011-0070-8.
 21. Yap J, Tay WT, Teng THK, et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013114. doi:10.1161/JAHA.119.013114.
 22. Peng K, Liu Y, Jia X, et al. Cardiac Structural and Functional Features in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Study Based on Propensity Score Matching. *Acta Acad Med Sin.* 2023;45(2):264-72. doi:10.3881/j.issn.1000-503x.15275.
 23. Larina VN, Lunev VI, Alekhine MN. Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020; 19(5):2404. (In Russ.) Ларина В. Н., Лунев В. И., Алехин М. Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2404. doi:10.15829/1728-8800-2020-2404.
 24. Velagaleti, RS, Gona P, Pencina MJ, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):117-22. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.028.
 25. Lewis GA, Schelbert EB, Williams SG, et al. Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(17):2186-200. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.006.
 26. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):e294-324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
 27. Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res.* 2010;123:1374-86. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.
 28. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(8):523-31. doi:10.1038/s41569-019-0286-y.
 29. Bacova BS, Anđelova K, Sykora M, et al. Does myocardial atrophy represent anti-arrhythmic phenotype? *Biomedicines.* 2022;10(11):2819. doi:10.3390/biomedicines10112819.
 30. Varela R, Rauschert I, Romanelli G, et al. Hyperglycemia and hyperlipidemia can induce morphophysiological changes in rat cardiac cell line. *Biochem Biophys Rep.* 2021;26:100983. doi:10.1016/j.bbrep.2021.100983.