УДК 616.124.2-06616-008.9]:616.12-008.318

А.Н. Главацкий, А.Е. Березин

ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β_1 И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: *трансформирующий фактор роста β_1, вариабельность сердечного ритма, гипертоническая болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа*

Изучались сывороточная концентрация трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР-β_1), временные показатели вариабельности сердечного ритм (ВСР) за 24-часовой период мониторирования ЭКГ на фоне различных геометрических типов левого желудочка (ЛЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Результаты исследования свидетельствуют, что у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа формирование гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) ассоциировано с прогрессирующим снижением временных показателей ВСР и возникновением кардиальной автономной нейропатии, а также увеличением уровня ТФР-β_1, что может служить маркером более неблагоприятного прогноза при формировании ГЛЖ по концентрическому типу.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа и артериальная гипертензия (АГ) часто сочетающиеся состояния, которые ведут к повышению риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии [9,18]. Преобладание АГ при СД 2-го типа выше, чем в общей популяции, особенно у молодых пациентов [11]. АГ повышает уже существующий высокий риск кардиоваскулярных событий при ассоциации с СД 2-го типа [16,18]. Реализация высокого кардиоваскулярного риска происходит за счёт структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы, т.е. её ремоделирования. Данный термин включает целый ряд последовательных и взаимосвязанных изменений от эндотелиальной дисфункции до структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) [17,19]. В последние годы в клинической практике для оценки патогенетических механизмов ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью (ГБ) оценивают концентрацию в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР-β_1) [1]. В ряде исследований [12-14] продемонстрировано, что существует ассоциация между повышением ТФР-β_1 и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), что подтверждает роль ТФР-β_1 как важного негемодинамического фактора в процессе формирования ГЛЖ у больных ГБ в сочетании с СД. К специфическим факторам формирования структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы при СД следует отнести денервацию сердца и сосудов в результате диабетической автономной нейропатии [2], что, естественно, сохраняет актуальность и при сочетании СД с АГ. Перспективным методом ранней диагностики кардиальной автономной нейропатии (КАН) считается оценка показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) по данным 24-часового мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) [6]. ВСР также информативна в плане прогноза и у больных ГБ [5]. Таким образом, показатели ВСР, возможно, могут служить диагностическими и прогностическими критериями высокого риска развития неблагоприятных событий у больных СД 2-го типа и ГБ, возникающих в результате структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

Исследование уровня ТФР-β_1 в сыворотке крови, а также изучение ВСР у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа в связи со структурными изменениями миокарда для определения их роли в ремоделировании сердца в имеющихся медицинских литературных источниках отсутствуют.

Цель исследования – изучить сывороточную концентрацию ТФР-β_1, временные показатели ВСР за 24-часовой период мониторирования на фоне различных геометрических типов миокарда (ГТМ) ЛЖ у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 66 человек в соответствии протоколом данного исследования, одобренным Этическим комитетом Запорожского государственного медицинского университета, и отвечающим принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед включением в исследование всем участникам была изложена исчерпывающая информация, касающаяся исследования. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Из всех обследованных лиц были сформированы 3 группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов с ГБ I-II стадии в сочетании с СД 2-го типа (16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – 52,9±3,1). Продолжительность АГ в этой группе составила 7,7±1,81 лет, СД – 9,18±1,72 лет. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов с ГБ I-II стадии (10 женщин и 10 мужчин, средний возраст 50,2±2,1 лет). Продолжительность АГ в этой группе составила 7,3±2,0 лет. В 3-ю группу вошли 16 практически здоровых человека (8 женщин и 8 мужчин, средний возраст – 49,8±2,4 лет). Во всех группах проводилось 24-часовое мони-

© А.Н. Главацкий, А.Е. Березин, 2008

торирование ЭКГ аппаратом "CardioTens 01" ("Meditech", Венгрия) с последующим анализом полученных результатов с помощью программы "Medibase".

Оценивали статистические показатели временного анализа ВСР, принятые Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии (1996): SDNN – стандартное отклонение N-N интервалов, который отображает суммарную ВСР (мс); SDANN – стандартное отклонение средних интервалов R-R среди всех N-N сегментов длительностью 5 мин., который применяют для оценки низкочастотных компонентов ВСР (мс); SD – среднее стандартное отклонение длительности интервалов R-R в очередных 5-минутных фрагментах (мс); pNN50 – процент пар последовательных интервалов, которые отличаются больше чем на 50 мс (%); RMSSD – стандартное (среднеквадратичное) отклонение разницы последовательных интервалов N-N (мс).

По результатам эхокардиографии, проводившейся по общепринятому методу [7] на аппарате SONOLINE VERSA plus (SIEMENS, Германия), определяли: толщину миокарда задней стенки (ТЗС) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечно-диастолический размер (КДР). Рассчитывали относительную толщину миокарда (ОТМ) по формуле: ОТМ = 2ТЗС/КДР [15], массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R.Devereux и N.Reichek [8], индекс ММЛЖ к площади поверхности тела. ГТМ рассчитывали по A.Ganau [10].

Концентрацию ТФР-β_1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа по инструкции к набору "DRG Instruments GMBH" (Германия).

Статистический анализ проводили с применением пакетов прикладных программ Excel 2003 (Microsoft) и Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Результаты исследования приведены как выборочное среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости ниже 0,05. Наличие и достоверность отличий между выборочными средними величинами независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis с последующим сравнением групп посредством критерия Dunn. Достоверность различий частот встречаемости признака оценивали посредством метода χ^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2-го типа ГЛЖ встречалась в 86,7%, а у пациентов с ГБ – в 60% ($p<0,05$). Распределение больных обеих групп по ГТМ ЛЖ указано в таблице 1. Следует отметить, что в 1-й группе пациентов достоверно увеличился процент диагностированных случаев неблагоприятной в прогностическом плане концентрической гипертрофии (КГ).

Уровень сывороточного ТФР-β_1, распределенного по группам обследуемых лиц, указан в таблице 2. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что уровень ТФР-β_1 достоверно вырос в 1-й и 2-й группах по сравнению с практически здоровыми лицами, причём в 1-й группе уровень ТФР-β_1 был достоверно выше, чем у больных ГБ. Такие изменения уровня ТФР-β_1 у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа дают возможность предположить повышение значения этого цитокина в процессах ремоделирования сердца у этой категории по сравнению с пациентами с ГБ без СД.

Таблица 1

Распределение ГТМ ЛЖ в группах обследованных пациентов

Геометрический тип ЛЖ	Больные ГБ (%)	Больные ГБ в сочетании с СД 2 типа (%)
Нормальный тип	15	0
Концентрическое ремоделирование	25	14,3
Эксцентрическая гипертрофия	35	28,9
Концентрическая гипертрофия	25	57,8$^{\#}$

Примечание: разницы показателей достоверные в сравнении со следующими: # - у больных ГБ ($p<0,05$).

Таблица 2

Уровень сывороточного ТФР-β_1 в группах обследованных лиц

Показатель	Здоровые (нг/мл)	Больные ГБ (нг/мл)	Больные ГБ в сочетании с СД 2 типа (нг/мл)
Сывороточный ТФР-β_1	19,9±6,85	31,93±1,1*	35,99±3,12*$^{,\#}$

Примечание:
разницы показателей достоверные в сравнении со следующими: * - у здоровых; # - у больных ГБ ($p<0,05$).

Для более подробной оценки значения ТФР-β_1 в процессах ремоделирования сердца, мы проанализировали уровни ТФР-β_1 в обеих группах пациентов на фоне различных ГТМ (табл. 3). Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ГБ достоверные отличия уровня ТФР-β_1 были выявлены у пациентов с КГ и эксцентрической гипертрофией (ЭГ), по сравнению с пациентами из этой же группы с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием (КР), а также здоровыми. У больных 1-й группы сохранялась такая же динамика изучаемого показателя, однако в случае КГ и ЭГ изменения уровня ТФР-β_1 были более выражены и статистически значимо отличались между группами в случае развития КГ. Таким образом, повышение уровня ТФР-β_1 свидетельствует о его роли в механизмах формирования неблагоприятных ГТМ ЛЖ в обеих группах больных [4].

Статистические данные временных показателей ВСР в группах представлены в таблице 4. Анализ данных свидетельствует, что в группе больных ГБ в сравнении с группой практически здоровых лиц достоверные отклонения при КР, ЭГ, КГ наблюдаются у показателя pNN50. В группах с ГЛЖ при ГБ достоверно снижаются по сравнению с 3-й группой все временные показатели, кроме SDNN при ЭГ, причём более выраженное снижение наблюдается в группе с КГ. Эти изменения отвечают угнетению парасимпатической и преобладанию симпатической регуляции ритма сердца, а также усилениям гуморальных действий, на синусовый узел у больных на ГБ. Нельзя исключить и снижение чувствительности самого синусового узла к вегетативным и гуморально-метаболическим модуляциям, которое наиболее выражено при развитии ГЛЖ.

Таблица 3

Уровень сывороточного ТФР-β_1 в группах на фоне различных ГТМ ЛЖ

Геометрический тип ЛЖ	ТФР-β_1 у здоровых (нг/мл)	ТФР-β_1 у больных ГБ (нг/мл)	ТФР-β_1 у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа (нг/мл)
Нормальный тип	19,9±6,85	30,53±0,8*	-
Концентрическое ремоделирование	-	31,01±0,87*	32,02±0,41*
Эксцентрическая гипертрофия	-	32,45±0,29*,#	33,77±0,76*,#
Концентрическая гипертрофия	-	32,98±0,38*,#	38,1±2,43*,°

Разницы показателей достоверные в сравнении со следующими:
* - у здоровых; # - у больных ГБ с НГ и КР; ° - у больных ГБ со всеми ГТМ ($p<0,05$).

Таблица 4

Временные показатели ВСР в группах на фоне различных ГТМ ЛЖ

Временные показатели ВСР	Нормальный тип	Концентрическое ремоделирование	Эксцентрическая гипертрофия	Концентрическая гипертрофия
	1-я группа			
SD (мс)	-	45,7±2,1*	37,4±1,9*	32,5±2,6*
pNN50 (%)	-	5,6±2,9*	4,3±2,1*	3,6±1,6*
RMSSD (мс)	-	29,2±3,5*	19,3±2,4*,#	14,9±2,0*,#
SDNN (мс)	-	49,5±3,9*,#	37,3±2,8*,#	30,2±2,2*,#
SDANN (мс)	-	89,4±4,8*,#	75,8±3,5*,#	70,3±3,1*,#
	2-я группа			
SD (мс)	51,2±4,3	48,3±4,0	43,4±2,6*	40,1±2,4*
pNN50 (%)	8,4±2,6	5,8±2,3*	4,6±1,6*	3,9±1,4*
RMSSD (мс)	35,3±7,4	34,7±7,1	32,1±6,6*	29,5±5,9*
SDNN (мс)	91,2±18,4	89,5±12,3	87,3±12,1	83,4±10,3*
SDANN (мс)	110,4±12,1	107,2±10,5	102,1±8,0*	97,7±6,7*
	3-я группа			
SD (мс)	55,4±3,7	-	-	-
pNN50 (%)	12,0±2,6	-	-	-
RMSSD (мс)	37,2±4,2	-	-	-
SDNN (мс)	92,7±9,1	-	-	-
SDANN (мс)	112,8±9,3	-	-	-

Разницы показателей достоверные в сравнении со следующими: * - у здоровых; # - у больных ГБ ($p<0,05$).

У больных ГБ в сочетании с СД при всех имеющихся у них ГТМ сохраняется динамика достоверного снижения всех временных показателей по сравнению с 3-й группой, наиболее выраженного при наличие ГЛЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе больных установлены особенно низкие значения SDANN и SDNN при всех наблюдающихся у них ГТМ. Снижение SDNN < 50 мс, SDANN < 100 мс отвечает критериям неблагоприятного прогноза возникновения осложнений (фатальные аритмии, уменьшение продолжительности жизни) [3].

Выраженное снижение SD также является важным фактором риска неблагоприятных осложнений. Частота неблагоприятных событий у больных инфарктом миокарда, которые имеют среднее значение SD<50 мс, в 5,3 раз выше, чем у таких пациентов со значениями средней величины SD выше 100 мс [3]. В данном наблюдении у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа средняя величина SD была значительно сниженной в группах с гипертрофическими ГТМ (при ЭГ – 37,4±1,9 мс, при КГ – 32,5±2,6 мс), а также у больных ГБ в группе КГ (40,1±2,9 мс). Значительное нарушение вегетативного баланса, которое выявляют методом мониторирования ЭКГ, у больных СД 2-го типа, связано с наличием КАН [6]. Одним из критериев КАН предлагают считать снижение RMSSD ниже 17 мс [6]. В данном исследовании средняя величина указанного показателя ниже вышеуказанного порога была у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа в группе КГ и составила 14,9±2,0 мс. Во всей же выборке больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа показатель RMSSD был ниже 17 мс в 50% случаев. Таким образом, в нашем исследовании установлено, что 50% обследованных больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа имели проявления КАН, причём абсолютное большинство пациентов с КАН находились в группе КГ.

Вышеуказанные динамика выявления ГТМ, достоверное повышение сывороточного уровня ТФР-β_1, изменения ВСР, проявлявшиеся более выраженными нарушениями симпатического и парасимпатического звеньев функциональной регуляции работы сердца у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа, свидетельствуют о значительных структурно-функциональных изменениях миокарда ЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. У больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа наблюдается высокая частота встречаемости неблагоприятной в прогностическом плане КГ.

2. При наличие КГ у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа наблюдается значительное увеличение уровня ТФР-β_1, что свидетельствует о высокой интенсивности процессов ремоделирования сердца.

3. У больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа формирование ГЛЖ ассоциировано с прогрессирующим снижением временных показателей ВСР и возникновением КАН.

4. Снижение вариабельности ритма сердца, значительное повышение уровня ТФР-β_1 при ГБ в сочетании с СД 2-го типа может служить маркером более неблагоприятного прогноза при формировании ГЛЖ по концентрическому типу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Біла Н.В. Роль трансформуючого фактора росту-b_1 і тканинного інгібітора металопротеїназ-1 у формуванні структурних змін міокарда при артеріальній гіпертензії // Лабораторна діагностика.-2005.-№3.-С.9-12.
2. Верткин А.Л., Зорина С.А., Ибрагимова Л.М., Полупанова Ю.С., Ткачева О.Н., Хайбулина Э.Т. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение // Российский медицинский журнал.-2005.-№20(13).-С.1329-1334.
3. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ.-М.: Медпрактика (пер. с польск.), 2000.-208с.
4. Коваль С.Н., Першина Е.С., Старченко Т.Г., Губанова О.М. Роль трансформирующего фактора роста β_1 в ремоделировании сердца у больных с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // VIII Національний конгрес кардіологів України. Тези наукових доповідей.-20-22 вересня 2007р. м.Київ.-http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/fr_index.html.
5. Лышова О.В., Провоторов В.М. Клинико-диагностическое значение суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью // Современные возможности холтеровского мониторирования. Материалы Всероссийск. науч.-практ. семинара.-25-29 мая 2000 г. Санкт-Петербург.-http://www.ecg.ru/conf/semholter/liosh.html.
6. Шитова Н.С., Озеров В.Г., Савельева О.Ю., Глейх И.В. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных вторым типом сахарного диабета // Современные возможности холтеровского мониторирования. Материалы Всероссийск. науч.-практ. семинара-25-29 мая 2000 г. Санкт-Петербург.-http://www.ecg.ru/conf/semholter/shi_1.html.
7. Asmi M.H., Walsh M.J. A practical guide to echocardiography.-Chapman & Hall Madical, London, 1995.-260p.
8. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation.-1977.-N55.-P.613-618.
9. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up // Diabetes-1974.-N23.-P.105-111.
10. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol.-1992.-N19.-P.1550-1558.

11. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardio-vascular and diabetic complications // J Hypertens-1993.-N11.-P.309-317.
12. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming Growth Factor β in Hypertensives With Cardiorenal Damage // Hypertension-2000.-N36.-P.517.
13. Li B, Khanna A, Sharma V, Singh T, Suthanthiran M, August P. TGF-β_1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure // Hypertension.-1999.-N33(pt 2).-P.271-275.
14. Porreca E, Di Febbo C, Mincione G, Reale M, Baccante G, Guglielmi MD, Cuccurullo F, Colletta G. Increased transforming growth factor-β production and gene expression by peripheral blood monocytes of hypertensive patients // Hypertension.-1997.-N30(pt 1).-P.134-139.
15. Reichek N., Devereux R.B. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients // Am. Heart J.-1982.-N103.-P.202-209.
16. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial // Diabetes Care-1993.-N16.-P.434-444.
17. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // Phisiol. Rev.-1999.-№79.-P.215-262.
18. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 23: risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes // BMJ-1998.-N316.-P.823-828.
19. Williams B. Angiotensin II and the pathophisiology of cardiovascular remodeling // Am. J. Cardiol.-2001.-N87(8a).-P.10C-17C.

Поступила 12.12.2007г.

О.М.Главацький, О.Є.Березін

Значення трансформуючого фактору росту β_1 та варіабельності серцевого ритму в структурно-функціональних змінах міокарду лівого шлуночку у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

Вивчалися сироваткова концентрація трансформуючого фактору росту β_1 (ТФР-β_1), часові показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) за 24-годинний період моніторування ЕКГ на тлі різних геометричних типів лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Результати дослідження свідчать, що у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу формування гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) асоційоване з прогресуючим зниженням часових показників ВСР і виникненням кардіальної автономної нейропатії, а також збільшенням рівня ТФР-β_1, що може служити маркером несприятливого прогнозу при формуванні ГЛШ за концентричним типом.

Ключові слова: *трансформуючий фактор росту β_1, варіабельність серцевого ритму, гіпертонічна хвороба у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу*

A.N.Glavatskiy, A.E.Berezin

Value of transforming growth factor β_1 and heart rate variability in structural-functional changes of myocardium of left ventricle from patient with essential hypertension associated with type 2 diabetes mellitus

We studied serum concentration of transforming growth factor β_1 (TGF-β_1), time domain of heart rate variability (HRV) for 24-hours period of ECG monitoring on a background the different geometry models of the left ventricle (LV) for patients with essential hypertension (EH) associated with type 2 diabetes mellitus (DM). Research results testify that for the patients with EH associated with type 2 DM, forming of LV hypertrophy (LVH) is associated with the progressing decrease of time domain of HRV and initiation of cardiovascular autonomic neuropathy and also increase of level of TGF-β_1, that can serve as the marker of more adverse prognosis at forming of concentric LVH.

Key words: *transforming growth factor β_1, heart rate variability, essential hypertension associated with type 2 diabetes mellitus*

Сведения об авторах:

Главацкий А.Н., аспирант кафедры внутренних болезней-2 ЗГМУ;
Березин А.Е., д.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней-2 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Главацкий Александр Николаевич, 69050, г.Запорожье, ул.Космическая, д.85, кв.3. Тел.: (066) 958-48-57.
E-mail: guru@mail.zp.ua.