



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 ритма (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 сердечно-сосудистой 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 сердечно-сосудистых событий при ассоциации с СД 2-го типа [16,18]. Реализация высокого сердечно-сосудистого 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

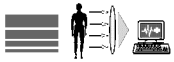
служить диагностическими и прогностическими критериями высокого риска развития неблагоприятных событий у больных СД 2-го типа и ГБ, возникающих в результате структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

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 Хельсинкской 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-



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

Оценивали статистические показатели временно-го анализа ВСП, принятые Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии (1996): SDNN – стандартное отклонение N-N интервалов, который отображает суммарную ВСП (мс); SDANN – стандартное отклонение средних интервалов R-R среди всех N-N сегментов длительностью 5 мин., который применяют для оценки низкочастотных компонентов ВСП (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 \pm 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: различия 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 \pm 6,85	31,93 \pm 1,1*	35,99 \pm 3,12* [#]

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



Для более подробной оценки значения ТФР-β₁ в процессах ремоделирования сердца, мы проанализировали уровни ТФР-β₁ в обеих группах пациентов на фоне различных ГТМ (табл. 3). Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ГБ достоверные отличия уровня ТФР-β₁ 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-β₁ были более выражены и статистически значимо отличались между группами в случае развития КГ. Таким образом, повышение уровня ТФР-β₁ 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 рNN50. 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 усилению 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-β₁ 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*
рNN50 (%)	-	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*
рNN50 (%)	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	-	-	-
рNN50 (%)	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 наличии 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 находилось в группе КГ.

Вышеуказанные динамика выявления ГТМ, достоверное повышение сывороточного уровня ТФР-β₁, изменения ВСП, проявившиеся 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 наличии КГ у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа наблюдается значительное увеличение уровня ТФР-β₁, 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 ВСП и возникновением КАН.

4. Снижение вариабельности ритма сердца, значительное повышение уровня ТФР-β₁ 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-b₁ 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 β₁ 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 Medical, 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 // Physiol. 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 pathophysiology of cardiovascular remodeling // Am. J. Cardiol.-2001.-N87(8a).-P.10C-17C.

Поступила 12.12.2007г.

О.М.Главацкий, О.Є.Березин

Значення трансформуючого фактору росту β_1 та варіабельності серцевого ритму в структурно-функціональних змінах міокарду лівого шлуночка 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 моніторингу 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: gucu@mail.zp.ua.