

## РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ 1 И МИКРОАЛЬБУМИУРИИ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Старченко Т.Г., Коваль С.Н., Першина Е.С., Шкапо В.Л.

ГУ „Институт терапії ім. Л.Т.Малой АМН України”

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) часто сопровождается поражением органов-мишеней, и, в частности, развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время ее рассматривают как один из независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. ЛЖ характеризуется увеличением массы левого желудочка (ЛЖ) в ответ на гемодинамическую нагрузку с развитием гипертрофии миоцитов и фиброза. В значительной степени пролиферативным процессам в сердечной мышце способствуют гуморальные факторы, среди которых одна из ключевых ролей принадлежит ренин-ангиотензиновой системе [6]. На клеточном уровне, ангиотензин-II, являющийся одним из компонентов этой системы, опосредованно через ангиотензиновые рецепторы вызывает увеличение синтеза трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), который способствует пролиферации стромальных клеток, макрофагов и факторов, стимулирующих синтез коллагена [7]. Поражение органов-мишеней при АГ во многом определяется нарастающей дисфункцией эндотелиоцитов, что имеет особое значение у этой категории больных, отягощенных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Проявлением локальной дисфункции эндотелия может служить микроальбуминурия (МАУ). В настоящее время МАУ считают наиболее ранним проявлением поражения почек при АГ и СД. С другой стороны МАУ увеличивает сердечно-сосудистый риск у больных АГ [5]. Известно, что появление МАУ ассоциируется с утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки, увеличением массы миокарда ЛЖ. Однако взаимосвязь экскреции альбумина с мочой и профиброгенного фактора роста ТФР- $\beta$ 1 у больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с СД 2 типа, в ремоделировании сердца до конца не установлена.

В связи с этим, целью данного исследования явилось определение уровней ТФР- $\beta$ 1 и МАУ в крови у больных ГБ с СД 2 типа и их взаимосвязь с эхокардиографическими параметрами сердца и показателями диастолической функции ЛЖ.

**Материалы и методы:** обследовано 48 больных ГБ с СД 2 типа и 34 больных ГБ без нарушений углеводного обмена. Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц. Средний возраст больных ГБ с СД 2 типа составил ( $62 \pm 3,2$ ) года, ГБ без СД 2 типа – ( $59 \pm 4,0$ ) года. Всем больным проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие подтвердить диагноз ГБ и СД 2 типа. Структурные показатели сердца оценивали при помощи эхокардиографии. О диастолической функции ЛЖ судили по величине трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме.

При этом вычисляли максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А), отношение Е/А и время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы (DcT).

Определение уровня ТФР- $\beta$ 1 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием тест-системы «DRG Instruments GmbH», Германия. Уровень МАУ определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистических программ «Statistica».

**Результаты.** При анализе уровня суточной экскреции альбумина было выявлено ее наличие у 39,58 % обследуемых ГБ с СД 2 типа и у 17,64% больных ГБ с нормальным углеводным обменом, ( $p < 0,05$ ). При этом средний уровень МАУ у больных ГБ с СД 2 типа составил - ( $84,3 \pm 13,2$ ) мг/сут., у больных ГБ с нормальным углеводным обменом - ( $34,3 \pm 12,1$ ) мг/сут., ( $p < 0,05$ ).

Изучение уровней ТФР- $\beta$ 1 у больных ГБ с СД 2 типа выявило существенное повышение данного фактора роста в сравнении со здоровыми лицами. Так, в контрольной группе он составил ( $7,12 \pm 1,2$ ) нг/мл, а у больных ГБ с СД 2 типа - ( $13,8 \pm 0,57$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ). В случае ГБ без СД уровень ТФР- $\beta$ 1 составил ( $10,4 \pm 0,78$ ) нг/мл, что достоверно отличалось от показателей здоровых ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровня ТФР- $\beta$ 1 в группах больных ГБ с и без СД 2 типа также были получены достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Активация синтеза ТФР- $\beta$ 1 может иметь прямое отношение к повышению коллагенообразования I и III типа, а преобладание процессов синтеза коллагена I типа над его распадом является одним из ключевых моментов в патогенезе структурно-функциональных нарушений при ГБ [8]. Это подтверждается данными изучения диастолической функции ЛЖ сердца, анализ состояния которой показал, что у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа ее нарушение встречается существенно чаще, чем в группе больных ГБ без нарушений углеводного обмена ( $p < 0,05$ ). Так, средние значения Е/А у пациентов ГБ с СД 2 типа составили ( $0,94 \pm 0,04$ ), в группе больных ГБ без СД 2 типа – ( $1,06 \pm 0,05$ ), ( $p < 0,01$ ). DcT при ГБ в сочетании с СД 2 типа было достоверно выше в сравнении с пациентами ГБ, не отягощенными СД, и составило ( $224,1 \pm 52,3$ ) мс и ( $206,7 \pm 66,2$ ) мс, ( $p < 0,01$ ) соответственно. Кроме того, у больных ГБ с нарушенным углеводным обменом установлена положительная корреляционная взаимосвязь ТФР- $\beta$ 1 и DcT и отрицательная ТФР- $\beta$ 1 и Е/А: соответственно  $r = 0,41$ , ( $p < 0,05$ ) и  $r = -0,34$ , ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о снижении диастолического резерва преимущественно в группе больных с СД 2

типа. Реализации этих процессов, вероятно, способствует увеличение синтеза ТФР-β1, наиболее выраженное в случае сочетания ГБ и СД 2 типа, что, возможно, вызывает увеличение синтеза коллагена I, III типов, а это, в свою очередь, усиливает процессы фиброобразования миокарда, а значит и его гипертрофии [10].

О роли ТФР-β1 в патогенезе структурно-функциональной перестройки ЛЖ сердца свидетельствуют также результаты эхокардиографических параметров, анализ которых позволил установить, что больные ГБ в сочетании с СД 2 типа в отличие от больных ГБ без нарушений углеводного обмена характеризуются достоверно более частым и более выраженным развитием ГЛЖ. Так, наличие ГЛЖ при ГБ в сочетании с СД 2 типа регистрировалось у 93,7% (45 больных), при ГБ без СД 2 типа ГЛЖ встречалась лишь у 64,7% (34 пациента) ( $p < 0,05$ ). При этом масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в случае наличия СД 2 типа составила ( $311,4 \pm 6,3$ ) г, в группе больных с нормальным углеводным обменом - ( $268,5 \pm 9,9$ ) г ( $p < 0,05$ ), а индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) составил соответственно ( $150 \pm 3,5$ ) г/м<sup>2</sup> и ( $129 \pm 5,8$ ) г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). У больных ГБ в сочетании с СД 2 типа наблюдались наибольшие показатели толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ( $1,21 \pm 0,08$ ) см в сравнении с больными ГБ без СД 2 типа ( $1,12 \pm 0,01$ ) см ( $p < 0,05$ ). Показатели толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ( $1,22 \pm 0,01$ ) см у больных ГБ с СД 2 типа хотя и не были достоверно выше таковых в

сравнении с больными ГБ без СД 2 типа ( $1,13 \pm 0,16$ ) см, ( $p > 0,05$ ), однако имели четкую тенденцию к повышению. При этом уровень ТФР-β 1 при ГЛЖ и без ГЛЖ у больных ГБ с СД 2 типа составил соответственно ( $14,9 \pm 0,76$ ) нг/мл и ( $10,8 \pm 0,52$ ) нг/мл, ( $p < 0,05$ ). При ГБ без СД изучаемый показатель в случае ГЛЖ и без нее составил соответственно ( $11,7 \pm 0,82$ ) нг/мл и ( $8,17 \pm 0,85$ ) нг/мл, ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о вкладе ТФР-β 1 в развитие ГЛЖ за счет компонентов интерстициального фиброза, то есть прослеживается увеличение роли межклеточного матрикса. Возможно, это связано с тем, что поражение органов-мишеней во многом определяется нарастающей дисфункцией эндотелия, чему способствует избыточное растяжение и деформация эндотелиоцитов, что вызывает активацию профиброгенных факторов роста и медиаторов эндотелийзависимого звена гемостаза [9]. Это подтверждается также изучением параметров левого предсердия (ЛП) у больных обеих групп в зависимости от появления МАУ. Так, при изучении размера ЛП у обследованных больных ГБ с и без СД 2 типа существенных отличий не было выявлено: соответственно ( $3,67 \pm 0,72$ ) см и ( $3,4 \pm 0,81$ ) см, ( $p > 0,05$ ). Достоверные изменения размера ЛП у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа были обнаружены лишь при их анализе в зависимости от наличия или отсутствия МАУ (табл. 1). Так, у больных ГБ с СД 2 типа при повышенном выделении альбумина с мочой размер ЛП составил ( $3,8 \pm 0,08$ ) см, а в случае нормальбуминурии - ( $3,3 \pm 0,04$ ) см.

**Таблица 1.** Структурные параметры сердца в зависимости от наличия МАУ у больных ГБ с СД 2 типа

Показатель	МАУ+ мг/сут.	МАУ- -мг/сут.
ЛП, см	$3,8 \pm 0,08^*$	$3,3 \pm 0,04$
Тзслж, см	$1,17 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,03$
Тмжплж, см	$1,23 \pm 0,01^*$	$1,16 \pm 0,02$
ММЛЖ, г	$328 \pm 10,2^*$	$298 \pm 9,29$

**Примечание.** \* - различие достоверно в сравнении между группами,  $p < 0,05$ .

У больных ГБ, как с СД, так и без него выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между размерами ДсТ и ЛП: в случае сочетания ГБ и СД 2 типа она составила  $r=0,41$  ( $p < 0,05$ ), а в группе ГБ без СД -  $r=0,53$  ( $p < 0,05$ ), что указывает на выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ. При этом у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа преобладает нарушение диастолической функции ЛЖ по типу аномального расслабления (гипертрофический тип диастолической дисфункции). Полученные данные свидетельствуют о повышении жесткости и ригидности миокарда у больных ГБ с СД 2 типа и МАУ в сравнении с этой категорией пациентов, но с нормальбуминурией.

При изучении уровней ТФР-β1 у больных ГБ и СД 2 типа на фоне МАУ выявлено его статистически значимое отличие от такового в случае нормальбуминурии. Так, уровень ТФР-β1 у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа на фоне МАУ и без МАУ составил соответственно: ( $14,8 \pm 0,72$ ) нг/мл и ( $11,7 \pm 0,56$ ) нг/мл, ( $p < 0,05$ ). Установлена позитивная взаимосвязь между размером ЛП и ТФР-β1 -  $r = 0,49$ , ( $p < 0,05$ ), что указывает на роль изучаемого фактора роста в ремоделировании ЛП.

Согласно имеющимся данным, аналогичные

данные были обнаружены у больных ГБ без СД [1,2]. Показано увеличение выделения с мочой данного фактора роста и повышение его синтеза у больных АГ на фоне МАУ [3]. Это свидетельствует о том, что поражение почек и сердца происходит с включением одних и тех же патогенетических механизмов, а изучаемые показатели эндотелиальной дисфункции и факторов роста отражают процессы раннего фиброобразования органов-мишеней.

Следует отметить, что более выраженное увеличение синтеза ТФР-β1 в крови больных ГБ в сочетании с СД 2 типа, вероятно, связано с нарушением углеводного обмена, что свидетельствует об усилении вклада гипергликемии в формирование фиброобразования миокарда, а значит и в развитие ГЛЖ сердца. В частности, это можно объяснить тем, что гипергликемия вызывает более чем 2-кратное повышение уровня А-П, который вследствие изменения фенотипа и функции кардиальных фибробластов способствует увеличению синтеза профиброгенного фактора роста ТФР-β1 [4].

Таким образом, иницирование процессов фиброобразования миокарда отмечается уже у больных ГБ, не отягощенных СД 2 типа, а появление гипергликемии усиливает роль компонентов вне-

клеточного матрикса в развитии ремоделирования сердца, способствует нарастанию диастолической дисфункции, что наиболее ярко выражено в случае появления МАУ. Следовательно, повышение экспрессии ТФР- $\beta$ 1, появление МАУ у больных ГБ с СД 2 типа может свидетельствовать о вовлеченности данных факторов в формирование структурно-функциональных изменений не только ЛЖ, но и ЛП. С учетом данных экспериментального исследования, показавшего максимальную чувствительность фибробластов ЛП к действию ТФР- $\beta$ 1, следует предположить более высокую вероятность развития фиброобразования ЛП, что в сочетании с увеличением его размера может способствовать более раннему формированию нарушений сердечного ритма, и, в частности, фибрилляции предсердий [11]. Вышеизложенное позволяет отнести больных ГБ в сочетании с СД 2 типа на фоне МАУ в группу высокого риска развития нарушений ритма.

Полученные результаты подчеркивают значение нарушений углеводного обмена у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа как одного из факторов, нормализация которого может тормозить пролиферативные процессы в сердечной мышце.

**Выводы:**

1. Больные ГБ с СД 2 типа в отличие от пациентов с ГБ и нормальным углеводным обменом характеризуются высокой частотой МАУ.
2. У больных ГБ в сочетании с СД 2 типа статистически достоверно чаще встречаются проявления диастолической дисфункции ЛЖ, отмечается существенное повышение уровня ТФР- $\beta$ 1 в сравнении с больными ГБ без СД 2 типа.
3. Появление МАУ у больных ГБ с СД 2 типа способствует достоверному увеличению ЛП и уровня ТФР- $\beta$ 1 в сравнении с пациентами ГБ с нарушенным углеводным обменом на фоне нормальбуминурии.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. **Белая Н.В.** Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 в формировании структурных изменений миокарда при артериальной гипертензии / Н.В. Белая // Лабораторная диагностика. – 2005. - 3: - С. 9-12.
2. **Белая Н.В.** Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии / Н.В. Белая // Международный медицинский журнал, 2006, 2, с. 15-18.
3. **Нанчикеева М.Л.** Клиническое значение определение в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и маркеров фиброгенеза у больных артериальной гипертензией с поражением почек / М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская, В.В. Фомин и соавт. // Клиническая нефрология, 2009, № 4, с.54-58.
4. **Durvasula R.V.** Activation of local rennin angiotensin system in podocytes by glucose / R.V. Durvasula, S.J. Shankland // Am.J. Physiol. Renal physiol., 2008, 23.
5. **Gerstein H.C.** Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals / H.C. Gerstein, J.F.E. Mann, Q. Yi, et al. // JAMA 2001; 286: 421-426
6. **Hirschberg R.** Proteinuria and interstitial fibrogenesis in diabetic nephropathy / R. Hirschberg // In: The Diabetic Kidney. Ed. P Cortes, CE Mogensen. – Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006: 39-56.
7. **Kuwahara F.** Transforming growth factor- $\beta$  function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda // Circulation. – Vol. 106 (1). - 2002. – P. 130-138.
8. **Manabe I.** Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy / I. Manabe, T. Shindo, R. Nagai // Circ Res. 2002; 91 (12): 1103 -1113.
9. **Rosencranz S.** TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling / S. Rosencranz // Cardiovasc. Res. 2004, 63 (3): 423-432.
10. **Rosario R.F.** Primary hypertension and nephropathy / R.F. Rosario, D.E. Wesson // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2006,15, p. 130-134.
11. **Verheule S.** Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- $\beta$ 1 / S. Verheule, T. Sato, T. Everett et al. // Circ Res., 2004; 94: 1458 – 65.

**Старченко Т.Г., Коваль С.М., Першина К.С., Шкапо В.Л.** Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 і мікроальбумінурії в ремодельованні серця у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 187-189.

Представлено результати вивчення структурно-функціональних параметрів серця у взаємозв'язку з рівнем трансформирующего фактору росту- $\beta$ 1 та мікроальбумінурії у хворих на гіпертонічну хворобу з та без цукрового діабету 2 типу. Показано, що підвищення синтезу трансформирующего фактору росту- $\beta$ 1 та поява мікроальбумінурії може свідчити про залученість даних факторів у формування структурно-функціональних змін не лише лівого шлуночку, а і лівого передсердя.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, мікроальбумінурія, трансформирующий фактор росту- $\beta$ 1, ремодельовання серця.

**Старченко Т.Г., Коваль С.Н., Першина Е.С., Шкапо В.Л.** Роль трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 и микроальбуминурии в ремоделировании сердца у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 187-189.

Представлены результаты изучения структурно-функциональных параметров сердца в связи с уровнем трансформирующего фактору роста- $\beta$ 1 и микроальбуминурии у больных с гипертонической болезнью с и без сахарного диабета 2 типа. Показано, что повышение синтеза трансформирующего фактору роста- $\beta$ 1 и наличие микроальбуминурии может свидетельствовать об участии данных факторов в формировании структурно-функциональных изменений не только левого желудочка, а и левого предсердия.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет, микроальбуминурия, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1, ремоделирование сердца.

**Starchenko T., Koval S., Pershyna K., Shkapo V.** The role of transforming growth factor- $\beta$ 1 and microalbuminuria in heart remodeling in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 187-189.

The results of the study of structural and functional cardiac parameters in interconnection with the level of transforming growth factor- $\beta$ 1 and microalbuminuria in patients with essential hypertension with and without type 2 diabetes was established in this work. The data obtained show that the transforming growth factor-beta1 activation and the appearance of microalbuminuria may indicate involvement of these factors in the formation of structural and functional changes not only left ventricular but also left atrium.

**Key words:** essential hypertension, type 2 diabetes, microalbuminuria, transforming growth factor- $\beta$ 1, heart remodeling.

Надійшла 14.01.2011 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова