

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ АПЕЛІНУ-12 І ТИПІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ*

Табаченко О. С.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології.
doctor_1978_alex@mail.ru

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ — артеріальна гіпертензія	ТМШП — товщина міжшлуночкової перетинки
ЦД — цукровий діабет	КР — концентричне ремоделювання
АТ — артеріальний тиск	КГ — концентрична гіпертрофія
ГЛШ — гіпертрофія міокарда лівого шлуночка	ЕГЛШ — ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка	КДО — кінцевий діастолічний об'єм
ВТС — відносна товщина стінки	КСО — кінцевого систолічний об'єм
ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка	КДР — кінцевий діастолічний розмір
ТЗСЛШ — товщина задньої стінки лівого шлуночка	КСР — кінцевий систолічний розмір
	ЛП — ліве передсердя

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу є найпоширенішою коморбідністю за звітами ВООЗ останніх років. Тяжкість клінічних проявів і прогноз хворих з АГ та супутнім ЦД 2 типу визначаються не тільки ступенем підвищення артеріального тиску (АТ), але і значною мірою ураженням органів-мішеней, у тому числі наявністю гіпертрофії міокарда ліво-

го шлуночка (ГЛШ) [9, 11]. Вона характеризується гіпертрофією міоцитів, підвищенням вмісту колагену і фіброзом міокарда. Дані зміни сприяють підвищенню потреби міокарда в кисні, а отже, розвитку ішемії, зміни систолічної та діастолічної функцій, аритмії.

Поширеність ГЛШ в популяції досягає 13,3 на 1 тисячу осіб (NHANES II). На даний

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014–2016 рр.).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов 23.03.2015.

час ГЛШ розглядають як незалежний предиктор ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності [2]. У пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу, що мають ГЛШ ризик розвитку серцево-судинних подій достовірно вище в порівнянні з хворими АГ та ЦД 2 типу без ГЛШ.

Апелін-12 — ендогенний ліганд АРJ-рецепторів, має позитивний інотропний вплив на скоротливість міокарда, переважно його дія виражена при впливі на пошкоджену тканину [6]. Апелін-12 є периферичним вазодилататором, має потужний позитивний інотропний вплив на скоротливість міокарда, впливає на водний гомеостаз і бере участь у патогенезі серцевої недостатності, у розвитку та прогресуванні АГ [8, 10]. Найбільш висока секреція апеліна-12 в плазмі крові спостерігається у разі ожиріння, асоційованого з гіперінсулінемією при ЦД [5, 12]. Також підвищення секреції апеліна-12 детерміновано таким фактором, як ізольоване ожиріння [13]. Секреція апеліна-12 пригнічується при голодуванні і знову збільшується при подальшому прийомі їжі [7].

Ремоделювання серця являє собою процес комплексного порушення його структури і функції та включає збільшення маси міокарда, дилатацію порожнин, зміну геометричної характеристики шлуночків [4]. Дослідження останніх років показали, що ГЛШ є далеко не єдиним варіантом розвитку гіпертензивного серця. З вдосконаленням ехокардіографічної діагностики ГЛШ і більш поглибленим вивченням даної проблеми стало очевидно, що анатомічні зміни

лівого шлуночка при АГ не завжди супроводжуються наростанням маси міокарда. Виявилось, що в багатьох випадках зміна геометрії лівого шлуночка, зокрема зменшення розмірів його порожнини, відбувається при нормальній масі міокарда [3].

Найбільш поширеною класифікацією типів ремоделювання лівого шлуночка при АГ є класифікація А. Ganau (1992), яка заснована на визначенні індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і відносної товщини стінки (ВТС) цього шлуночка. Залежно від рівня ІММЛШ і ВТС виділяють чотири різних типи геометричної адаптації лівого шлуночка до гіпертензії:

- 1) концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (збільшення ІММЛШ і ВТС);
- 2) ексцентрична гіпертрофія (збільшення ІММЛШ при нормальній ВТС);
- 3) концентричне ремоделювання (збільшення ВТС при нормальному ІММЛШ);
- 4) нормальна геометрія лівого шлуночка.

Проте проблема вивчення взаємозв'язку рівня апеліну-12 і типів ремоделювання лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу залишається темою наукових дискусій.

Метою дослідження було оцінити зміни структурно-функціональних параметрів міокарда залежно від рівня апеліну-12 у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу для аналізу впливу концентрації апеліну-12 на формування певного типу ремоделювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні було обстежено 105 хворих на артеріальну гіпертензію. До основної групи увійшли 75 пацієнтів із поєднанням АГ та цукрового діабету 2 типу (середній вік $60,03 \pm 1,17$). Верифікацію ЦД 2 типу проводили відповідно до стандартних протоколів, рекомендованих Міністерством охорони здоров'я України. Хворі з АГ та ЦД 2 типу були розподілені згідно рівня апеліну-12. До першої групи ($n=21$) увійшли пацієнти з рівнем апеліну-12 < 25 процентіля (менше 1,665 нг/мл), до другої групи ($n=31$) — з 25

до 75 процентіля, до третьої ($n=23$) — > 75 процентіля (більше 1,725 нг/мл) відповідно.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, а також хронічна серцева недостатність більше ніж ІІА стадії. Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові, інструментальні дослідження.

Апелін-12 визначали імуноферментним

методом з використанням комерційних тест систем «Human Apelin 12 (AP12) ELISA Kit», Китай. Проводилася ехокардіографія на ультразвуковому діагностичному комплексі «Радмір» у М-модальному й двомірному режимах. Визначення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) і відносної товщини стінки (ВТС) проводили за загальноприйнятими формулами.

Дослідження виконані з дотриманням норм медичної етики та захисту прав пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію *t* Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих 1-ї групи рівень ІММЛШ був вірогідно вище, ніж у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп. Подібні зміни визначено за параметром ММЛШ, рівень якого зменшувався від 25 до 75 процентіля. Що стосується товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у хворих з АГ і ЦД 2 типу, рівні даних параметрів за наявності концентрації апеліну-12 < 25 процентіля були вірогідно вище порівняно з хворими, що уві-

йшли до 2-ї та 3-ї групи з рівнем апеліну-12 у діапазоні 25–75 процентіля та 75 процентіля відповідно. Рівень ВТС вірогідно знижувався пропорційно зростання концентрації апеліну-12 від 25 до 75 процентіля у хворих з АГ та ЦД 2 типу. За рівнем кінцевого діастолічного об'єму (КДО), кінцевого систолічного об'єму (КСО), кінцевого діастолічного розміру (КДР), кінцевого систолічного розміру (КСР) і розміром лівого передсердя (ЛП) також отримані вірогідні

Т а б л и ц я

Параметри кардіогемодинаміки з урахуванням рівня апеліну-12 у хворих з АГ і ЦД 2 типу

Показник	АГ + ЦД 2 типу		
	Апелін-12 25 процентіль (n = 21)	Апелін-12 25–75 процентіль (n = 31)	Апелін-12 75 процентіль (n = 23)
ІММЛШ, г/м ²	177,35 ± 12,44	153,49 ± 4,06*	105,87 ± 2,97**
ММЛШ, г	317,39 ± 13,43	257,01 ± 6,54**	207,64 ± 5,55**
ТЗСЛШ, см	1,42 ± 0,01	1,40 ± 0,02*	1,36 ± 0,02*
ТМШП, см	1,31 ± 0,01	1,27 ± 0,02*	1,22 ± 0,02*
ВТС	0,62 ± 0,02	0,55 ± 0,01**	0,42 ± 0,01**
КДО, мл	184,00 ± 010,83	116,42 ± 5,16**	90,80 ± 4,16**
КСО, мл	95,73 ± 7,04	49,97 ± 3,18**	38,37 ± 2,70**
КДР, см	6,03 ± 0,14	4,93 ± 0,09**	4,31 ± 0,09**
КСР, см	4,48 ± 0,14	3,37 ± 0,09**	3,04 ± 0,08**
ЛП, см	4,99 ± 0,20	4,16 ± 0,09*	3,87 ± 0,09**

П р и м і т к а. * — $p < 0,05$ при порівнянні з 25 процентілем; ** — $p < 0,01$ при порівнянні з 25 процентілем.

зміни згідно концентрації апеліну-12 у пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу. Так при рівні апеліну-12 > 75 процентіля знайдено достовірне зменшення порожнини ЛШ та ЛП порівняно з хворими на АГ і ЦД 2 типу, що мали апелін-12 у діапазоні 25–75 процентіля за рахунок КДО, КСО, КДР, КСР і ЛП. Максимальні рівні КДО, КСО, КДР, КСР і ЛП визначено у 1-ї групи хворих з АГ і ЦД 2 типу, представлених особами з низьким рівнем апеліну-12 (< 25 процентіля). Отримані дані свідчать про те, що за наявності рівнів апеліну-12 більше 75 процентіля у хворих з АГ і ЦД 2 типу знайдено зниження ступеня гіпертрофії ЛШ. Такі результати можуть бути обумовлені ефектами апеліну-12 стосовно контролювання процесів ремоделювання у хворих з АГ та ЦД 2 типу. Саме тому у нашому дослідженні максимальні рівні ІММЛШ, ММЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП та ВТС виявлені при концентрації апеліну-12 < 25 процентіля (див. табл.).

Наше припущення, щодо взаємозв'язку рівня апеліну-12 з рівнем гіпертрофії лівого шлуночка, обумовило необхідність проведення наступного етапу дослідження з визначенням відсотку хворих із певним типом ремоделювання ЛШ залежно від рівня апеліну-12 (з використанням процентілів). У третій групі переважали особи з концентричним ремоделюванням (КР) — 89 %, у той час коли концентрична гіпертрофія (КГ) була виявлена тільки у 11 % хворих. Деталізація факторів, що можуть впливати на певний тип ремоделювання в когорті гіпертензивних хворих третьої групи виявила, що формування КГ було пов'язано з тривалістю ЦД 2 типу довше, ніж 5 років. Що стосується хворих другої групи з рівнем апеліну-12 в діапазоні від 25 до 75 процентіля, КГ діагностовано у 77 %, 6 % мали КР, а у 17 % виявлено ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ЕГЛШ). Цікавим є той факт, що тривалість ЦД 2 типу > 5 років у хворих з АГ обумовила розвиток КР, а пролонгація ЦД 2 типу до 10 років асоціювалась з формуванням ЕГЛШ. У хворих першої групи з рівнем апеліну-12 нижче 25 процентіля КГ та ЕГЛШ виявлялися приблизно з однаковою частотою (56 % та 44 % відповідно), а КР не було знайдено

у жодного хворого. Деталізація фактів аналізу захворювання у хворих першої групи визначила, що КГ та ЕГ зустрічались переважно у осіб із тривалістю ЦД 2 типу більше 5 років, але менше 10 років. Що стосується гіпертензивних хворих зі стажем ЦД 2 типу більше 10 років, знайдено зростання відсотку хворих з ЕГ (69 % хворих з ЕГ мали тривалість ЦД 2 типу більше 10 років).

Отримані дані свідчать на користь позитивних ефектів апеліну-12, спрямованих на нівелювання зростання ступеня виразності гіпертрофії ЛШ, що особливо яскраво відбувається при рівні апеліну-12 більше 75 процентіля, тобто $> 1,725$ нг/мл. Наявність зв'язку між типом ремоделювання, з одного боку, та тривалістю ЦД 2 типу з іншого боку, може бути обумовлено плейотропністю ефектів апеліну-12, який стримує процеси ремоделювання, пов'язані з розвитком гіпертрофії, та володіє антиінсулінрезистентним ефектом за рахунок збільшення чутливості периферичних тканин до інсуліну, що на етапі зростання тривалості ЦД 2 типу більше 5 років стає неадекватним щодо потреб.

При цьому формування більш сприятливого типу ремоделювання ЛШ, а саме КР, обумовлене високою концентрацією апеліну-12. Такі дані не суперечать результатам інших дослідників. Так, на думку Демиденко Г.В. та Ковальнової О.М. у роботі про взаємозв'язок рівня апеліна з активністю компонентів системи оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, гіперапелінемія розглядається як компенсаторна реакція, спрямована на формування сприятливого типу ремоделювання ЛШ у хворих з АГ. Отримані нами результати знаходять підтвердження у роботі Буше Ж. про колінеарність зв'язків апеліну-12 з метаболічними порушеннями та гіпертрофією міокарда. При тривалості ЦД 2 типу більше 5 років, мабуть, така компенсаторна реакція не спрацьовує тому, що не вистачає ресурсів апеліну-12 на стримання гіпертрофічних процесів міокарда і гасіння агресивної дії зростаючої гіперінсулінемії з активацією факторів росту, тобто на цьому етапі ступінь відхилення від норми інсулінорезистентності більш вірогідна, ніж адаптаційні можливості апеліну-12, результатом чого

є формування гіпертрофічних типів ремоделювання — КГ і ЕГ.

Перспективами дослідження є аналіз

предикторної інформативності апеліну-12 щодо розвитку певного типу ремоделювання з метою побудови моделі прогнозу.

ВИСНОВКИ

1. Рівень апеліну-12 вище 75 процентіля (більше 1,725 нг/мл) має антагоністичний ефект щодо гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.
2. Тривалість цукрового діабету 2 типу

більше 5 років при наявності концентрації апеліну-12 в діапазоні від 25 до 75 процентіля і менше 25 процентіля асоціюється з розвитком концентричної та ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Demidenko AV. *Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled* 2014; 8(1):44-48.
2. Radchenko GD, Sirenko JuM. *Arterial'naja Gipertenzija* 2010; 4(12):23-27.
3. Pavlova OS, Nechesova TA. *Kardiologija* 2012; 6(9):31-35.
4. Teregulov JuJe, Majanskaja SD, Latipova ZK. *Sovremennye Voprosy Diagnostiki* 2014; 3(14): 15-19.
5. Jushko KO. *Arterial'naja Gipertenzija* 2014; 35(3):59-63.
6. Bremer AA, Devaraj S, Afify A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11):1782-1788.
7. Attane C, Daviaud D, Dray C, et al. *J Mol Endocrinol* 2011; 46(1):21-28.
8. Barnes G, Japp AG, Newby DE. *Heart* 2010; 96:1011-1016.
9. Boucher J, Masri B, Daviaud D. *Endocrinology* 2013; 146(4):1764-1771.
10. Castan-laurell I, Dray C, Knauf C. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(5):234-241.
11. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 308:480-485.
12. Tesauro M, Canale MP, Rodia G, et al. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 653182.
13. Tian-Peng Z, Chang-Hui G, Ting-Ting Z, et al. *Chin J Gerontol* 2010; 4: 435-437.
14. Younus S, Rodgers G. *Amer Heart Hosp J* 2011; 9(1):28-32.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ АПЕЛІНУ-12 І ТИПІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Табаченко О. С.

Харківський національний медичний університет, м. Харків
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології
doctor_1978_alex@mail.ru

У дослідженні було обстежено 105 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). До основної групи увійшли 75 пацієнтів з поєднанням АГ та цукрового діабету (ЦД) 2 типу (середній вік $60,03 \pm 1,17$ років). Оцінено зміни структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка залежно від рівня апеліну-12 у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу для аналізу впливу концентрації апеліну-12 на формування певного типу ремоделювання. Рівень апеліну-12 вище 75 процентіля (більше 1,725 нг/мл) володіє антагоністичними ефектами щодо гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією та ЦД 2 типу. Тривалість ЦД 2 типу більше 5 років при наявності концентрації апеліну-12 в діапазоні від 25 до 75 процентіля і менше 25 процентіля асоціюється з розвитком концентричної гіпертрофії та ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ремоделювання міокарда лівого шлуночка, апелін-12.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ АПЕЛИНА-12 И ТИПОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Табаченко Е. С.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков,
Кафедра внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии
doctor_1978_alex@mail.ru*

В исследовании было обследовано 105 больных артериальной гипертензией (АГ). В основную группу вошли 75 пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета (СД) 2 типа (средний возраст $60,03 \pm 1,17$ лет). Оценены изменения структурно-функциональных параметров миокарда левого желудочка в зависимости от уровня апелина-12 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для анализа влияния концентрации апелина-12 на формирование определенного типа ремоделирования. Уровень апелина-12 выше 75 перцентиля (более 1,725 нг/мл) обладает антагонистическими эффектами в отношении гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и СД 2 типа. Длительность СД 2 типа более 5 лет при наличии концентрации апелина-12 в диапазоне от 25 до 75 перцентиля и менее 25 перцентиля ассоциируется с развитием концентрической гипертрофии и эксцентрической гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией.

К л ю ч е в ы е с л о в а: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ремоделирование миокарда левого желудочка, апелин-12.

RELATIONSHIP OF APELIN-12 LEVEL AND TYPES OF LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

O. S. Tabachenko

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv,
Department of Internal Medicine №2, Clinical Immunology and Allergology
doctor_1978_alex@mail.ru*

It was examined 105 patients with arterial hypertension (AH). The study group included 75 patients with a combination of arterial hypertension and diabetes mellitus (DM) type 2 (mean age $60,03 \pm 1,17$). Evaluated changes in structural and functional parameters of left ventricular myocardium depending on the apelin-12 level in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 for the analysis of the effect of apelin-12 concentration on the formation of a certain type of myocardium remodeling. Apelin-12 level above 75 percentile (more 1,725 ng/ml) has an antagonistic effect on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes mellitus type 2. The duration of diabetes mellitus type 2 more 5 years with apelin-12 concentration in the range from 25 to 75 percentile and less 25th percentile is associated with the development of concentric hypertrophy and eccentric left ventricular hypertrophy in patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, left ventricular myocardial remodeling, apelin-12.