



УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.641-085

## ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА И МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ МИОКАРДА В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО

**С.Н. КОВАЛЬ  
Т.Г. СТАРЧЕНКО  
Е.С. ПЕРШИНА**

*ГУ «Институт терапии  
им. Л.Т.Малой НАМН Украины»,  
г. Харьков*

*e-mail:  
snkoval@inbox.ru*

В работе представлены результаты изучения особенностей диастолической функции миокарда у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа, роль трансформирующего фактора роста – бета1 в формировании диастолической дисфункции. Обоснованы терапевтические подходы к коррекции выявленных изменений у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа и без него, показаны преимущества применения метформина в угнетении фиброзирования миокарда у больных с нарушенным углеводным обменом на фоне гипертонической болезни.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, трансформирующий фактор роста – бета 1, диастолическая дисфункция миокарда.

В настоящее время большое внимание привлекает изучение механизмов развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) сердца и ее коррекция у больных гипертонической болезнью (ГБ) [1, 2]. Это обусловлено тем, что ДД развивается параллельно с формированием гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), длительное время протекает бессимптомно и рассматривается в качестве начального этапа хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особую актуальность имеет изучение ДД у больных ГБ, у которых заболевание протекает на фоне метаболических изменений – ожирения, начальных нарушений углеводного обмена и явного сахарного диабета (СД) 2 типа [3]. В ряде исследований показано, что именно при данной коморбидной патологии ДД развивается наиболее часто и рано [4]. В связи с этим раннее выявление ДД и проведение своевременных и эффективных терапевтических мероприятий, направленных на улучшение структурно-функционального состояния миокарда, в значительной степени могут способствовать снижению риска развития ХСН.

В настоящее время интенсивно изучаются патогенетические механизмы нарушения диастолической функции у больных ГБ. Выявлен ряд факторов, которые имеют важное значение в патогенезе ДДЛЖ. Среди них ключевая роль отводится биологическим активным веществам, обладающим профиброгенными свойствами. К таким факторам относится один из мощнейших профиброгенных агентов – трансформирующий фактор роста –  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ).

В связи с этим **целью исследования** явилось изучение параметров ДД ЛЖ сердца, уровней ТФР- $\beta 1$  и метаболических показателей в динамике лечения ингибиторами АПФ и бета-блокаторами у больных ГБ в сочетании с СД 2 типа и без него, а также изучение влияния антидиабетической терапии на изучаемые параметры у больных ГБ с нарушенным углеводным обменом.

**Материалы и методы.** Обследовано 48 больных ГБ в сочетании с СД 2 типа и 34 больных ГБ без нарушений углеводного обмена. Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц. Обе группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. Всем больным проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, которые позволяют подтвердить диагноз ГБ и СД 2 типа. Все больные получали в качестве антигипертензивных средств сочетание периндоприла в суточной дозе 10 мг с небивололом в дозе 5 мг 1 раз в сутки. В качестве гиполипидемического препарата назначался аторвастатин по 10-20 мг 1 раз вечером. Курс лечения длился 12 месяцев. Обследование больных проводили до и после курса терапии.

Липидный спектр крови обследованных определяли ферментным средством на фотометре – анализаторе «Humareader N 2106» (Германия). Изучали уровни общего холестерина (ХС), ТГ, ХС липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП).

Изучение активности перекисного окисления липидов проводили по уровню малонового диальдегида (МДА) фотометрическим методом. Исследование уровня ТФР- $\beta 1$  проводили иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы (DRG Instruments, Германия).



Оценку диастолической функции ЛЖ проводили с помощью доплерографического метода. При этом рассчитывали максимальную скорость раннего диастолического потока (пик E), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик A), соотношение E/A и время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы (DcT) [2].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение антигипертензивной активности комбинации периндоприла и небиволола у обследованных больных ГБ с СД 2 типа и без него показало, что достижение целевых уровней АД составило соответственно 68,18% и 75%. То есть комбинированная антигипертензивная терапия была достаточно эффективной как у больных ГБ с нормальным, так и нарушенным углеводным обменом.

При изучении влияния длительного (12 мес.) антигипертензивного лечения на состояние липидного обмена было установлено его улучшение, прежде всего со стороны ТГ и ЛПНП, как у больных ГБ без СД, так и с СД 2 типа (табл. 1.). Так, у больных ГБ с СД 2 типа в процессе лечения периндоприлом с небивололом на фоне гиполипидемической терапии установлено снижение уровня ТГ на 26,5%. Эти данные подтверждаются, в частности, результатами работ других исследователей, в которых указывается, что монотерапия небивололом за 6 мес. лечения уменьшает уровень ОХС и ТГ у больных с СД 2 типа соответственно на 18% и 9% [6]. Также обнаружено достоверное повышение уровня ХС ЛПВП и у больных ГБ как с СД 2 типа, так и без него. С учетом того, что снижение уровней ХС ЛПВП способствует ускорению развития атеросклероза и ИБС на фоне ГБ, очень важным положительным фактом является обнаруженное нами улучшение показателей антиатерогенных фракций у обследованных на фоне применения комбинации периндоприла с небивололом.

Таблица 1

**Влияние периндоприла с небивололом на показатели липидного обмена у обследуемых больных (M±m)**

| Показатель    | ГБ с СД 2 типа |               | ГБ         |               |
|---------------|----------------|---------------|------------|---------------|
|               | До лечения     | После лечения | До лечения | После лечения |
| ОХС, ммоль/л  | 6,4 ± 0,42     | 5,0 ± 0,39*   | 5,8 ± 0,48 | 5,2 ± 0,46    |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,0 ± 0,05     | 1,3 ± 0,04*   | 1,1 ± 0,05 | 1,25 ± 0,06*  |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,1 ± 0,05     | 2,6 ± 0,03*   | 3,8 ± 0,04 | 2,5 ± 0,04*   |

Примечание: \* – достоверно в сравнении с периодом до лечения.

Следует отметить, что атерогенные липопротеиды являются потенциально провоспалительными факторами. Это относится к липопротеидам, богатым ТГ – хиломикронам, ЛПОНП и особенно ЛПНП, которые, проникая в сосудистую стенку через мембрану клеток эндотелия, подвергаются различной степени модификации, включая оксидацию липидов. Окисленные ЛПНП способствуют образованию пенных клеток, стимулируют иммунокомпетентные клетки к синтезу молекул адгезии и факторов роста. Следовательно, модифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) могут усиливать процессы атерогенеза. В связи с этим проведено изучение модифицированных ЛПНП по уровню МДА в динамике вышеупомянутой терапии в обеих группах обследованных.

Известно, что у больных ГБ с СД 2 типа по сравнению с больными ГБ с нормальным углеводным обменом наблюдается повышение процессов перекисного окисления липидов (по данным определения МДА) по сравнению с контрольной группой, а также установлена существенная разница уровня МДА у больных с СД 2 типа и без него [7].

В результате работы было установлено, что комбинированная терапия способствовала снижению уровня МДА, что свидетельствовало о значимом уменьшении процессов перекисного окисления липидов у больных ГБ как с нормальным, так и нарушенным углеводным обменом. Так, уровень МДА у больных ГБ с СД 2 типа составил до и после лечения соответственно (19,95±1,17) нмоль/мг белка и (12,53±1,07) нмоль/мг белка (p<0,001). Уровень МДА у больных ГБ без СД снизился на 38% (p<0,01).

Значительный интерес имеет выявленное в исследовании достоверное снижение повышенных уровней ТФР-β1 у обследуемых больных ГБ с и без СД 2 типа под влиянием длительной комбинированной терапии. Так, в результате проведенного анализа у больных ГБ без СД установлено достоверное снижение ТФР-β1 с (11,48±0,58) нг/мл до (7,2±0,78) нг/мл, (p<0,05).

У больных ГБ с СД 2 типа комбинированная антигипертензивная терапия также способствовала достоверному снижению ТФР-β1 с (14,98±0,46) нг/мл до (8,64±0,44) нг/мл, (p<0,05). Анализируя полученные результаты, следует отметить важную роль в снижении образования ТФР-β1 у обследуемых ингибитора АПФ периндоприла, который непосредственно тормозит эффекты А-II и способен активизировать синтез такого мощного профиброгенного фактора с проатерогенными свойствами, которым является ТФР-β1 [8,9,10].



При изучении диастолической функции ЛЖ было выявлено преобладающее ее нарушение в случае сочетания ГБ с СД 2 типа. Такие результаты могут быть обусловлены особенностями ремоделирования ЛЖ у обследованных пациентов. Так, при ГБ без СД выявлены следующие типы ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР) – 19% случаев, концентрическая ГЛЖ – КГЛЖ – (35%) и эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) – (22%). У 25 % больных выявлена нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ). У больных ГБ с СД 2 типа НГЛЖ не было выявлено. КРЛЖ диагностирована в 14% случаев, КГЛЖ – в 42% и ЭГЛЖ – в 45%. Таким образом, у больных ГБ с СД 2 типа достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще выявлялась КГЛЖ и ЭГЛЖ, а также в целом ГЛЖ, в сравнении с больными ГБ без СД.

Несмотря на преобладание патологических типов ремоделирования при ГБ с СД 2 типа, существенного улучшения диастолической функции ЛЖ (достоверное повышение  $E/A$  и снижение  $DcT$ ) удалось добиться в обеих группах больных. Так, при ГБ с нормальным углеводным обменом показатель  $E/A$  повысился после проведенной антигипертензивной терапии – с  $(1,15 \pm 0,05)$  до  $(1,27 \pm 0,06)$ ,  $p < 0,05$ , а  $DcT$  уменьшился с  $(238,6 \pm 5,7)$  мс до  $(216,0 \pm 6,7)$  мс, ( $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика отмечена и при ГБ с СД 2 типа – достоверно ( $p < 0,05$ ) повысился  $E/A$  с  $(0,94 \pm 0,03)$  до  $(1,04 \pm 0,03)$  и достоверно ( $p < 0,05$ ) снизился  $DcT$  с  $(264,3 \pm 5,2)$  мс до  $(228,0 \pm 4,9)$  мс. В ходе работы были проанализированы взаимосвязи между снижением уровней в крови ТФР- $\beta 1$  и характером гемодинамических и функциональных изменений сердца у больных ГБ как с СД 2 типа, так и без него. Так, у пациентов ГБ с нормальным углеводным обменом выявлены корреляционные связи степени снижения ТФР- $\beta 1$  со степенью снижения САД ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ) и ДАД ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ), степенью повышения показателя ДД  $E/A$  ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогичная динамика корреляционных взаимосвязей была выявлена и у больных ГБ с СД 2 типа (табл. 2).

Таблица 2

**Парные корреляции между изменениями уровней ТФР- $\beta 1$ , гемодинамическими и функциональными показателями ЛЖ у больных ГБ с СД 2 типа в динамике комбинированной терапии**

| Показатели                             | Корреляции               |
|--|--------------------------|
| $\Delta$ САД и $\Delta$ ТФР- $\beta 1$ | $r = +0,36$ ; $p < 0,05$ |
| $\Delta$ ДАД и $\Delta$ ТФР- $\beta 1$ | $r = +0,30$ ; $p < 0,05$ |
| $\Delta E/A$ и $\Delta$ ТФР- $\beta 1$ | $r = -0,40$ ; $p < 0,05$ |

Примечание.  $p$  – достоверность корреляционных связей

Следует отметить, что корреляционная связь между степенью снижения в сыворотке крови ТФР- $\beta 1$  и степенью повышения  $E/A$  под влиянием комбинированной терапии у больных ГБ с СД 2 типа была выше, чем у больных ГБ без СД. Следовательно, выявленные корреляционные взаимосвязи между ТФР- $\beta 1$  и  $E/A$  являются дополнительным свидетельством того, что торможение продукции ТФР- $\beta 1$  позитивно влияет на функциональные характеристики ЛЖ как у больных ГБ с СД 2 типа, так и без него.

В результате работы установлено, что существенное влияние на синтез ТФР- $\beta 1$  у больных ГБ с СД 2 типа может оказывать характер антидиабетической терапии. Были выявлены отличия уровня в крови изучаемого фактора роста у больных ГБ с СД 2 типа в зависимости от варианта антидиабетического лечения. Так, выявлено достоверное снижение уровня ТФР- $\beta 1$  в сыворотке крови у больных ГБ с СД 2 типа в динамике комбинированной терапии, включающей как метформин, так и гликлазид модифицированного высвобождения (табл.3). Однако степень снижения уровня ТФР- $\beta 1$  была более значимой в случае назначения метформина, а не гликлазида, что свидетельствует о более выраженном тормозящем влиянии метформина на синтез изучаемого ростового фактора и может иметь важное значение в торможении фиброобразования миокарда, а значит и в улучшении функциональных характеристик сердца.

Таблица 3

**Динамика уровней ТФР- $\beta 1$  у больных ГБ с СД 2 типа в зависимости от варианта антидиабетической терапии**

| ТФР- $\beta 1$ , нг/мл | ГБ с СД 2 типа              |   |
|------------------------|-----------------------------|---|
|                        | метформин<br>$n = 16$       | Гликлазид модифицированного высвобождения<br>$n = 12$ |
| до лечения             | $14,8 \pm 0,62$             | $13,8 \pm 0,75$                                       |
| после лечения          | $7,9 \pm 0,82$ , $p < 0,01$ | $11,4 \pm 0,64$ , $p < 0,05$                          |

Примечание:  $p$  – достоверность разницы между показателями.

В литературе имеются данные об активации синтеза ТФР- $\beta$ 1 под влиянием гиперинсулинемии и гипергликемии. То есть и метформин, и гликлазид благодаря их гипогликемическим эффектам могут способствовать снижению уровня ТФР- $\beta$ 1. Но влияние метформина и гликлазида на продукцию ТФР- $\beta$ 1, возможно, неоднозначное. Хотя и метформин, и гликлазид эффективно снижают гипергликемию, только метформин способен снижать гиперинсулинемию [11]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на крысах был показан выраженный противовоспалительный эффект метформина и его способность значительно снижать синтез ТФР- $\beta$ 1 и, таким образом, тормозить фиброзирование миокарда. Приведенные данные в значительной мере объясняют более выраженное снижение уровней в сыворотке крови ТФР- $\beta$ 1 у больных ГБ с СД 2 типа под влиянием комбинированной терапии с включением метформина в сравнении с гликлазидом модифицированного высвобождения. Полученные данные подтверждают еще один позитивный эффект метформина у больных с СД 2 типа и обосновывают применение данного препарата не только для коррекции углеводного обмена, но и для торможения процессов фиброирования миокарда, особенно при ГБ с СД 2 типа.

Таким образом, результаты работы указывают на целесообразность ранней адекватной коррекции повышенной продукции ТФР- $\beta$ 1 у больных ГБ с СД 2 типа для снижения риска развития СН, что на фоне уменьшения активации процессов перекисного окисления липидов может способствовать улучшению прогноза у этой категории больных.

Проведение комбинированной антигипертензивной терапии на фоне гиполипидемического и антидиабетического (в случае СД 2 типа) лечения сопровождается наряду с высокой антигипертензивной активностью существенным снижением процессов свободно-радикального окисления, способствует снижению синтеза профиброгенного фактора ТФР- $\beta$ 1 и положительной динамике функциональных показателей ЛЖ сердца у больных ГБ как с нормальным, так и с нарушенным углеводным обменом.

#### **Выводы.**

1. Длительная 12-месячная комбинированная антигипертензивная терапия периндоприлом и небивололом на фоне гиполипидемической терапии аторвастатином приводит к достижению целевых уровней АД у большинства больных ГБ как с СД 2 типа, так и без него, снижает активность перекисного окисления липидов и улучшает показатели липидного метаболизма.
2. Указанная комбинированная терапия обеспечивала улучшение диастолической функции ЛЖ, которое ассоциировалось с достоверным снижением уровней мощного профиброгенного фактора ТФР- $\beta$ 1 у больных ГБ независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа.
3. Применение у больных ГБ с СД 2 типа в качестве антидиабетического препарата метформина способствовало более выраженному снижению уровня ТФР- $\beta$ 1 в сравнении с гликлазидом, что свидетельствует о целесообразности включения метформина в схемы терапии больных ГБ с СД 2 типа для торможения фиброгенных изменений в миокарде и замедлению прогрессирования ДД у этой категории больных.

#### **Литература**

1. Артериальная гипертензия. Ключики диагностики и лечению / Ж.Д. Кобалава [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 864 с.
2. EAE/ASE Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / Sherif F. Nagueh, Chair Christopher P. Appleton et al. // *European Journal of Echocardiography*. – 2009. – № 10. – P. 165-193.
3. Сиренко, Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сиренко. – Донецьк: Видавництво Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
4. Сиренко, Ю.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях / Ю.М. Сиренко, Б.М. Маньковський. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 165 с.
5. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 344 с.
6. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patient / T. Kaiser, T. Heise, L. Nosek [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1397-1407.
7. Старченко, Т.Г. Рівні мікроальбумінурії та малонового діальдегіду у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу в динаміці антигіпертензивної терапії / Т.Г. Старченко // *Укр. мед. Альманах*. – 2008. – № 4. – С. 150-152.
8. Cordiero, M.F. Transforming growth factor- $\beta$ 1 function blocking already effective a the rapetic Strategy Response/ M.F. Cordiero, F. Kuwahara, H. Kai // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 5. – P. 37-37.
9. Rahimi, R.A., Leof E.B. TGF- $\beta$  signaling: ataleoftworesponses / R.A. Rahimi, E.B. Leof // *JCellBiochem*. – 2007. – Vol. 102. – P. 593-608.
10. Toblli, J.E. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor beta in obese Zucker rats by peryndopril / J.E. Toblli, G. Cao, G. DeRosa [etal.] // *Heart*. – 2005. – Vol. 91, № 1. – P. 80-86.
11. Xiao, H. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$ 1-Smad3 signalling pathway / H. Xiao, X. Ma, W. Feng [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2010. – № 37. – P. 504-513.



## **LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND MARKERS OF FIBROSIS OF MYOCARDIAL IN DYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND WITH OR WITHOUT TYPE 2 DIABETES**

**S.N. KOVAL  
T.G. STARCHENKO  
K.S. PERSHYNA**

*State Institution «L.T. Malaya  
Institute of Therapy of National  
Academy of Medical Sciences of  
Ukraine», Kharkiv*

*e-mail: snkoval@inbox.ru*

The results of studying of the parameters of diastolic function in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus, the role of transforming growth factor-beta1 in the formation of the diastolic dysfunction was established. The therapeutic approaches to correcting the identified changes in patients with essential hypertension with and without type 2 diabetes mellitus was justified. In the work the benefits of metformin in the oppression of myocardial fibrosis in the patients with impaired of carbohydrate metabolism and essential hypertension was shown.

Key words: essential hypertension type, type 2 diabetes mellitus, transforming growth factor-beta1, diastolic dysfunction.