

# Роль Трансформирующего Фактора Роста- В1 В Развитии Процессов Фиброза В Сердце И Почек У Пациентов С Диабетом И Хронической Сердечной Недостаточностью

Джураева Нозима Орифовна

Бухарский государственный медицинский институт, Кафедра переподготовки и повышения  
квалификации семейных врачей

**Аннотация:** В статье оценена роль трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  в развитии фибротических процессов в сердце и почках при хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом и без сахарного диабета. Также показано, что на эти процессы положительно влияет комплексное лечение с добавлением ингибиторов глукозо-натриевого котранспортера 2-го типа – дапаглифлозина и установлена корреляционная связь цистатина-С, TGF- $\beta 1$  и показателей внутрисердечной гемодинамики при хронической болезни почек, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности с коморбидным сахарным диабетом и без сахарного диабета.

**Ключевые слова:** Хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дапаглифлозин,  $\beta$ -трансформирующий фактор роста.

**Актуальность.** Несмотря на успехи в изучении патогенеза и течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и широкое применение эффективных препаратов на практике, она остается конечной стадией сердечно-сосудистого континуума. Заболевание считается одной из важных проблем медицины в связи с его высокой распространенностью, развитием и заканчивающимся неприятными последствиями [14, 11].

В последние годы отмечается, что высокая коморбидность у пациентов с ХСН снижает качество их жизни, приводит к нарушению социальной адаптации и увеличивает смертность. По некоторым данным, распространенность коморбидности достигает 69% у лиц 18-44 лет, 93% у 45-64 лет и 98% у лиц старше 65 лет [12]. Ее частая встречаемость и рост числа указывают на необходимость изучения этой проблемы как для Узбекистана, так и для других стран [3].

Во многих случаях коморбидность ХСН и хронической болезни почек (ХБП) оказывает серьезное негативное влияние на продолжительность жизни. Все чаще эти состояния сопровождаются сахарным диабетом (СД) или развитием серьезных осложнений на его основе. Поэтому важно изучать коморбидные состояния, проводить раннюю диагностику, эффективное лечение и профилактику.

Длительная гипоксия и высокая концентрация уремических токсинов при ХБП оказывают выраженное кардиотоксическое, вазотоксическое и нефротоксическое действие. Нефротоксические свойства уремических токсинов в основном связаны с их продукцией в больших количествах в проксимальном сегменте нефrona и способностью ускорять процесс тубулоинтерстициального фиброза, который считается основной причиной интенсивного снижения функции почек. Они активируют никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазу в клетках проксимальных канальцев и продуцируют профибротический цитокин  $\beta 1$  трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta 1$ ) при участии транскрипционного фактора NF-кappa-nucleus, вызывая локальный оксидативный стресс. Он относится к группе мультифокальных

цитокинов и впервые был выделен из тромбоцитов в 1990 году. В норме TGF- $\beta$ 1 является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа и ремоделирования внеклеточного матрикса [5].

Этот цитокин также играет важную роль в патогенезе развития диабетической нефропатии у больных ХСН с СД 2 типа. Доказано, что продукция этого цитокина увеличивается в поврежденных почках. Различные факторы, в частности гипергликемия и ангиотензин II, увеличивают TGF- $\beta$ 1 в подоцитах и синтез коллагена в подоцитах, что приводит к утолщению базальной мембранны и развитию гломерулосклероза [1, 13].

Основываясь на результатах большого количества популяционных и научных исследований, можно с уверенностью сказать, что существует тесная взаимосвязь между кардиоренальными изменениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ХСН. ЦП в ряде случаев развивается как следствие ИБС у пациента, и они оказывают друг на друга усиливающее влияние. В результате резко возрастает число повторных госпитализаций и смертность пациентов, увеличиваются финансовые затраты. Поэтому совместное изучение этих проблем и поиск новых эффективных методов лечения является одной из актуальных задач научной и практической медицины [10, 4, 6].

В странах мира, в том числе и в нашей республике, растет число пожилых людей, что связано с увеличением продолжительности жизни. Естественно, параллельно с их увеличением в обществе отмечается и рост числа пациентов с ХСН. При их лечении необходимо учитывать коморбидные состояния [7].

С этой точки зрения селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГКТ-2) в последние годы широко используются как часть стандартной терапии ХСН. Отдельный субанализ DAPA-HF был проведен среди пациентов с целью оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина, представителя селективных ингибиторов NGKT-2, в зависимости от возраста [8].

Кардиопротекторный эффект дапаглифлозина обусловлен снижением массы тела, артериального давления, альбуминурии, замедлением сосудистого ремоделирования, улучшением капиллярного кровотока, улучшением функции эндотелия, снижением секреции провоспалительных цитокинов, инфильтрации сосудистых стенок макрофагами, уменьшением воспалительно-окислительного стресса и процессов фиброзирования в сердце, почках и печени.[9]

Нефропротекторный эффект селективных ингибиторов НГКТ-2 связан с внутрипочечным действием. Он связан с положительным влиянием на каналы (уменьшение гипертрофии и локализованного воспаления) и гломерулы (уменьшение гиперфильтрации, гломеруллярной гипертензии и альбуминурии) [13].

Кроме того, отдельно не изучен механизм положительного влияния этого препарата на маркеры почечного фиброза и воспалительные цитокины, которые оказывают негативное влияние на состояние пациентов, особенно при их сочетании с СД II типа [2].

**Цель исследования** - изучить влияние индикаторов TGF- $\beta$ 1 и селективных ингибиторов НГКТ-2-дапаглифлозина на функциональное состояние сердца и почек и процессы фиброза у пациентов с хронической болезнью почек, развившейся на почве хронической сердечной недостаточности в коморбидности с сахарным диабетом и без сахарного диабета.

**Материалы и методы исследования.** В научной работе под наблюдением находились 80 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, коморбидной с сахарным диабетом и без него, и развившейся хронической болезнью почек С2 и С3а. Из них 45 (56,25%) мужчин и

35 (43,75%) женщин. Для решения поставленных задач была проведена следующая научно-исследовательская работа.

80 пациентов, находившихся под наблюдением, были разделены на следующие группы: Группа А - ХСН + диабет (40 пациентов), Группа Б - ХСН+ без диабета (40 пациентов) и обе стандартные группы лечения (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -блокаторы, представитель антагонистов минералокортикоидных рецепторов - вероширон, антиаритмические препараты, антикоагулянты и диуретики согласно инструкций) пациенты, получавшие препараты ингибитора НГКТ-2 дапаглифлозина (форсига).

Диагноз ХСН и ее функциональные классы у пациентов, включенных в исследование, устанавливались на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, 1964).

Во всех случаях диагноз диабета устанавливался после консультации с эндокринологом и подтверждался соответствующими лабораторными исследованиями. В наблюдение включались пациенты с диагнозом диабета 2 типа с длительностью заболевания 3 и более лет. Во время наблюдения пациенты регулярно находились под контролем эндокринолога, гипогликемическая терапия проводилась в соответствии с его рекомендациями. Лабораторные исследования проводились до и после 3 месяцев лечения у всех пациентов, находящихся под наблюдением. Также был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по уровню цистатина С в крови по формуле Hoek et al. (2003).

Все иммуноферментные и биохимические исследования проводились в клинико-лабораторном диагностическом отделении многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии на оборудовании СОВАС 6000 (Германия-Япония).

TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов "Human TGF beta 1 ELISA Kit" (Bender MedSystems GmbH, Австрия). В наборе реагентов для определения TGF- $\beta$ 1 использовался стандарт с молекулярной массой 26 кДа. Чувствительность теста составила 0,29 нг/мл.

Для статистической обработки данных, полученных в ходе исследования, использовалась компьютерная программа пакета MS Excel (2016). Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ) показателей, представленных во всех таблицах. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента для нечетных и четных различий.

**Результаты исследования.** Учитывая важность определения показателей TGF- $\beta$ 1 и его корреляции с функциональным состоянием сердца и почек и воспалительными цитокинами в группе больных ХСН с СД и без него, находящихся в нашем наблюдении, мы изучили представленные случаи. При ХСН II ФК у пациентов с сахарным диабетом (группа I A) интерлейкин (IL)-6 достоверно ( $r=0,6$ ,  $R<0,01$ ) связан с TGF  $\beta$ 1 и достоверно положительно с цистатином-С ( $r=0,86$ ,  $R<0,001$ ), достоверно отрицательно масса миокарда левого желудочка с СКФ ( $r= -0,82$ ,  $R<0,0001$ ) и фракцией выброса левого желудочка (LVEF) ( $r=-0,8$ ,  $R<0,0001$ ). Отмечена средняя положительная корреляция ( $r=0,44$ ,  $R<0,05$ ) с массой миокарда левого желудочка (МЖМЖ). А у пациентов с сахарным диабетом III ФК (группа I A) отмечена высокая корреляция IL-6 с TGF  $\beta$ 1 ( $r=0,7$ ,  $R<0,001$ ) и сильная положительная корреляция цистатина-S ( $r=0,9$ ,  $R<0,001$ ), сильная отрицательная корреляция с СКФ ( $r= -0,9$ ,  $R<0,001$ ) и фракцией выброса левого желудочка ( $r=-0,86$ ,  $R<0,0001$ ), значительная положительная с масса

миокарда левого желудочка ( $r=0,6$ ,  $R<0,05$ ) была установлена корреляционная связь. В таблице 1 ниже представлены полученные результаты.

В таблице 1 приведено сравнение результатов эхокардиографии после лечения у пациентов с ХСН ФК III.

**Таблица 1. Показатели внутрисердечной гемодинамики после лечения различными компонентами у пациентов с сахарным диабетом III функционального класса хронической сердечной недостаточности.**

№	Показатели	Группа А, ХСН III ФК с диабетом (n=20)		Группа В, CHF III FC без диабета (n=20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Конечный систолический размер левого желудочка (26-38 мм), мм	50,35±1,6	45,2±1,5*	46,9±1,5	42,4±1,3*
2	Конечный диастолический размер левого желудочка (44-54 мм), мм	69,35±1,5	63,2±1,2**	65,3±1,2	60,2±1,1**
3	Конечный диастолический объем левого желудочка (88-145 мл), мл	203,9±7,9	178,4±6,8*	192,3±6,8	174,6±6,6
4	Конечный систолический объем левого желудочка (45-68 мл), мл	112,3±9,1	89,6±8,1*	104,15±8,1	80,2±7,2*
5	Фракция выброса левого желудочка, %	36,5±0,9	44,8±1,2***	41,7±1,3	47,2±1,2**
6	Масса миокарда левого желудочка, г	246,75±6,2	230,2±5,5	240,9±5,5	221,2±5,3*

Примечание: \* - достоверность разницы между показателями до и после лечения: \* -  $r<0,05$ , \*\* -  $r<0,01$ , \*\*\* -  $r<0,001$

Изменения конечного систолического размера левого желудочка после лечения были достоверными в обеих группах пациентов ( $R<0,05$ ). Конечный диастолический размер левого желудочка составил  $69,35±1,5$  мм до лечения и  $63,2±1,2$  мм после лечения в первой группе,  $65,3±1,2$  мм и  $60,2±1,1$  мм во второй группе, соответственно. При сравнении изменений в обеих группах были отмечены высокодостоверные различия ( $R<0,01$ ). В первой группе конечный диастолический объем левого желудочка уменьшился с  $203,9±7,9$  мл до  $178,4±6,8$  мл ( $R<0,01$ ). Во второй группе изменения были недостоверными (снижение с  $192,3±6,8$  мл до  $174,6±6,6$  мл,  $R>0,05$ ). Конечный систолический объем левого желудочка после лечения в обеих группах уменьшился на 1,3 порядка, наблюдались достоверные различия ( $R<0,05$ ). Фракция выброса левого желудочка увеличилась с  $36,5±0,9\%$  до  $44,8±1,2\%$  в первой группе после лечения, отмечены высокодостоверные различия ( $R<0,001$ ). Во второй группе она увеличилась с  $41,7±1,3\%$  до  $47,2±1,2\%$ , выявлена достоверная разница ( $R<0,01$ ). Масса миокарда левого

желудочка уменьшилась в 1,07 раза у пациентов, получавших стандартное лечение+дапаглифлозин (форсига), но изменения были недостоверными. Во второй основной группе пациентов после лечения разница была достоверной (с  $240,9 \pm 5,5$  г до  $221,2 \pm 5,3$  г,  $R < 0,05$ ).

Таким образом, если исходить из полученных результатов, то комплексная терапия, содержащая дапаглифлозин, привела к положительному изменению показателей сердечной гемодинамики у пациентов, а следовательно, и к стабилизации процессов фиброза. Особенно это проявилось у пациентов с сахарным диабетом на фоне ХСН II-III ФК

**Таблица 2. Сравнительный анализ уровней TGF  $\beta 1$  после лечения у пациентов, включенных в исследование.**

№	Показатели	Группа А, ХСН II ФК с сахарным диабетом (n=20)		Группа Б, ХСН II ФК без диабета (n=20)		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
1	<b>TGF <math>\beta 1</math></b>	$4,77 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,27^{**}$	$3,6 \pm 0,27$	$2,2 \pm 0,27^{***}$	
	Группа А, ХСН III ФК с сахарным диабетом (n=20)		Группа Б, ХСН III ФК без диабета (n=20)			
2	<b>TGF <math>\beta 1</math></b>	$7,4 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,4^{***}$	$5,6 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3^{**}$	

Примечание: \* - достоверность разницы между показателями до и после лечения: \* -  $r < 0,05$ ,  
\*\* -  $r < 0,01$ , \*\*\* -  $r < 0,001$

У пациентов с диабетом группы А ХСН II ФК значения TGF  $\beta 1$  до лечения составляли  $4,77 \pm 0,3$  нг/мл, после -  $3,5 \pm 0,27$  нг/мл, разница между ними была достоверной ( $R < 0,01$ ). У пациентов с диабетом ХСН III ФК значения TGF  $\beta 1$  снизились с  $7,4 \pm 0,3$  нг/мл до  $4,6 \pm 0,4$  нг/мл, в 1,6 раза, при этом отмечена высокодостоверная разница ( $R < 0,001$ ). У пациентов группы Б с ХСН II-III ФК с диабетом и без него уровень TGF  $\beta 1$  до лечения составлял  $3,6 \pm 0,27$  нг/мл и  $5,6 \pm 0,4$  нг/мл соответственно, а у пациентов с ХСН II ФК после лечения он снизился в 1,6 раза до  $2,2 \pm 0,27$  нг/мл, и отмечена высокодостоверная разница ( $R < 0,001$ ). У пациентов с ХСН III ФК он снизился в 1,4 раза до  $4 \pm 0,3$  нг/мл, и была выявлена достоверная разница ( $R < 0,01$ ).

Снижение уровня TGF- $\beta 1$  в сыворотке крови после вышеупомянутого лечения означает, что процессы воспаления и фиброза в организме пациентов, участвовавших в исследовании, уменьшаются. Эти изменения, в свою очередь, положительно влияют на функциональное состояние почек. Это видно по улучшению показателей СКФ, определяемых по цистатину-С у наблюдавшихся пациентов.

**Таблица 3. Сравнительный анализ скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у пациентов, включенных в исследование, после различных видов лечения.**

№	Показатели	Группа А, ХБП II ФК с сахарным диабетом (n=20)		Группа Б, ХБП II ФК без диабета (n=20)		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
1	<b>СКФ</b>	$56,75 \pm 2,2$	$68,4 \pm 2,4^{**}$	$65,8 \pm 1,5$	$70,5 \pm 1,3$	
	Группа А, ХБП III ФК с сахарным диабетом (n=20)		Группа Б, СНФ III FC без диабета (n=20)			
2	<b>СКФ</b>	$45,8 \pm 2,6$	$52,6 \pm 2,7$	$57,7 \pm 2,7$	$66,4 \pm 3,0^*$	

Примечание: \* - достоверность разницы между показателями до и после лечения: \* -  $r < 0,05$ ,  
\*\* -  $r < 0,01$ , \*\*\* -  $r < 0,001$

Скорость клубочковой фильтрации у больных диабетом группы А ХСН II ФК составила  $56,75 \pm 2,2$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до лечения и  $68,4 \pm 2,4$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после лечения, отмечено умеренно достоверное ( $R < 0,01$ ) различие. ФК ХСН III увеличился в 1,22 раза с  $45,8 \pm 2,6$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до  $52,6 \pm 2,7$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> после лечения, отмечена недостоверная разница ( $R > 0,05$ ). У пациентов группы Б с ХСН II ФК достоверных изменений не отмечено ( $R > 0,05$ ). У пациентов с ХСН III ФК после лечения выявлена достоверная разница ( $57,7 \pm 2,7$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $66,4 \pm 3,0$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответственно,  $R < 0,05$ ).

**Заключение.** Наши наблюдения подтвердили, что при добавлении дапаглифлозина к комплексной терапии у пациентов с СД 2 типа и без сахарного диабета положительная динамика показателей внутрисердечной гемодинамики, TGF  $\beta 1$  и СКФ наблюдалась в обеих группах. Однако, хотя эти изменения были более выражены в группе без СД, достоверные изменения в большинстве случаев отмечались и у пациентов с СД.

### Литература

1. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. Нефрология. 2015; 19(2): с. 33-43.
2. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF- $\beta$  signaling in renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 2600-2610.
3. Djuraeva, N. O., & Gadaev, A. G. (2023, February). Comparative analysis of certain laboratory and functional indicators in patients with diabetes and without chronic heart failure. In International Conference of Education, Research and Innovation. 2023; February (Vol. 1, No. 2, pp. 17-20).
4. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. J Am Heart Assoc. 2019;8(20):e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
5. Li H, Hastings MH, Rhee J, et al. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. CircRes. 2020;126(4):533-51. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315889.
6. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. Circulation. 2020;141(2):100-111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
7. Orifovna, D. N. Comparative Characteristic of the use of Glucose-Containing Drugs in A Complex and Separate with Diabetes Mellitus Associated with Chronic Renal Pathology. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2021; 393-396.
8. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J. et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 12. № 5. P. 751–759.
9. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ejhf.1170.
10. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2017; 70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
11. Silverberg DS. J Am Coll Cardiol 2000. – Том 35, №7. – P.1737-44., Dickson V.V., Buck H., Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions // J. of Cardiac Failure. - 2011. -Vol. 17, № 5. - P. 413-419.

12. Škrtić M., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015. Vol. 24. № 1. P. 96–103.
13. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):678–85. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
14. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005; 54(6): p. 1626-1634.