

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]-008.9-092:612.13

Н.В. СНИГИР, к. мед. н., доцент; А.В. ГРОМОВИЧ, Р.М. МАЦЮК, О.О. АЛІФЕР

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Корекція ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця у поєднанні з цукровим діабетом

Резюме

Ендотеліальна дисфункція є предиктором виникнення захворювань серцево-судинної системи, а також захворювань інших органів і систем, зокрема цукрового діабету, її розвиток є негативною прогностичною ознакою. При поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом ендотеліальна дисфункція значно погіршує перебіг обох захворювань, призводить до тяжких ускладнень. Це зумовлює необхідність включення до стандартної схеми лікування препаратів, які здатні попереджати або зменшувати прояви дисфункції ендотелію. Багаторічний досвід практикуючих лікарів та результати клінічних досліджень доводять ефективність препаратів L-аргініну як коректорів вивільнення оксиду азоту, зменшення проявів окислювального стресу та дисфункції ендотеліальних клітин.

Ключові слова: ендотелій, дисфункція, L-аргінін

Ішемічна хвороба серця (ІХС) на сьогодні є провідною причиною смертності серед українців, що зумовлено її широким поширенням, тяжким перебігом ускладнень та частим приєднанням інших тяжких захворювань (цереброваскулярні захворювання, цукровий діабет тощо). Поєднання ІХС з цукровим діабетом (ЦД) є одним із найнебезпечніших коморбідних станів, оскільки обидва ці захворювання значно ускладнюють перебіг один одного. Так, атеросклеротичне ураження судин, яке лежить в основі ІХС, розпочинається на рівні ендотелію, який при ЦД значно змінює свій стан, оскільки має місце ендотеліальна дисфункція. Тобто патогенез ЦД та ІХС тісно переплітається, що значно погіршує прогноз для життя і здоров'я пацієнта.

Ендотеліальна дисфункція: суть механізмів виникнення

Одним з основних ускладнень як ІХС, так і ЦД є макро- та мікросудинні порушення. При цих захворюваннях ускладнення подібного плану викликають тяжкі наслідки для здоров'я, призводять до інвалідизації пацієнта та навіть смерті. Тому для нормального функціонування органів та систем і попередження таких випадків необхідно створити умови, за яких зберігається рідкий стан крові в судинному руслі. В нормальних умовах це забезпечується шляхом підтримання рівноваги між різними ланками гемостазу (тромбоцитарного та плазменного) та при збереженні інтактної судинної стінки. У випадку ж із серцево-судинними захворюваннями (зокрема ІХС) та цукрового діабету надзвичайно швидко може розвинути ушкодження внутрішньої стінки судини – ендотелію.

На сьогодні ендотелій вже давно вийшов за рамки поняття шару судинної стінки, він розглядається як окремий орган, який знаходиться між стінкою судини та током крові.

Насамперед ендотелій відіграє головну роль у підтримці тону судин (вазодилатації та вазоконстрикції) та гемостазу за рахунок синтезу та пригнічення факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів. Суттєвою є також функція ендотелію, яка полягає у контролі розвитку ремодуляції судин шляхом впливу на фактори проліферації, та його здатність діяти на процеси розвитку місцевого запалення (виробляти про- та протизапальні фактори). Отже, можна окреслити такі основні функції ендотелію:

- бар'єрна функція;
- регуляція тону судин;
- регуляція системи згортання крові;
- контроль над проникністю судинної стінки;
- ремоделювання судин;
- реалізація адгезивних властивостей стінки судини.

Ендотелій є дуже чутливою структурою, він сприймає найменші механічні впливи, а також обов'язково відповідає на дію різних біологічно активних речовин. Такою відповіддю служить вивільнення різноманітних за дією речовин, серед яких розрізняють:

- вазодилатуючі речовини (оксид азоту, простагландин PG12, натрійуретичний С-пептид, брадикінін);
- вазоконстрикторні речовини (ендотелін-1, ангіотензин II, простагландин H2, тромбоксан A2);
- речовини, які чинять пригнічуючий вплив на фактор Віллебранда, оксид азоту, простагландин тощо;
- речовини, що впливають на згортання крові (активатори та інгібітори фібринолізу, про- та антитромботичних речовин);

- вироблення прозапальних факторів (інгібітора-1 активатора плазміногену та ін.);
- фактори, що впливають на проникність судинної стінки (вільні радикали, протеїназа С).

Під розвитком ендотеліальної дисфункції насамперед розуміють порушення балансу вазоконстрикторних та вазодилатуючих факторів: ендотелій починає працювати на користь зменшення вазодилатації, а також провокує розвиток запальних процесів і тромбоутворення. Зазвичай таке порушення роботи ендотелію супроводжується порушенням коагуляції, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу та антикоагуляції, також при цьому посилюється вивільнення інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, фактора Віллебранда.

Одним з основних медіаторів судинного ендотелію, який чинить вазорозширюючу дію, зменшує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, є оксид азоту (NO). Саме ця речовина здатна змінювати діаметр судин різного калібру за рахунок стимуляції гуанілатциклази та збільшення внутрішньоклітинної концентрації циклічного гуанілдимонофосфату (цГМФ). Остання, знижуючи концентрацію Ca^{2+} в клітині, забезпечує перебіг процесу розширення судини. При ендотеліальній дисфункції відбувається значне зниження продукції цього медіатора, що призводить до переважання дії вазоконстрикторів, тромбоксану А₂, серотоніну, крім цього, значно посилюється адгезія тромбоцитів.

Таким чином, ендотелій-залежна вазодилатація порушується внаслідок зниження продукції оксиду азоту, надмірної інактивації вазодилатуючих факторів, посиленого руйнування оксиду азоту внаслідок дії вільних радикалів, зниження доступності попередника оксиду азоту – L-аргініну тощо. У випадку, коли ішемічна хвороба серця поєднується з цукровим діабетом, одними з найсильніших факторів, які сприяють виникненню подібної ендотеліальної дисфункції, є гіперглікемія, інсулінорезистентність, окислювальний стрес та дисліпідемія. Саме ці процеси порушують рівновагу між вивільненням тих чи інших біологічно активних речовин ендотелієм.

Роль гіперглікемії в розвитку ендотеліальної дисфункції та її наслідків

Цукровий діабет характеризується стійкою гіперглікемією, саме підвищення рівня глюкози в крові чинить негативні ефекти на судинне русло всього організму. Перш за все, механізми ушкоджуючого впливу гіперглікемії пов'язані з утворенням кінцевих продуктів глікозилювання білків, кількість яких підвищується пропорційно до підвищення рівня глюкози в крові. Ці продукти викликають низку патологічних ефектів, а саме: потовщення базальної мембрани з подальшим зниженням еластичності стінки судини; зниження відповіді ендотелію на дію оксиду азоту; утворення вільних радикалів та посилення окислювального стресу; утворення окислених ліпопротеїдів низької густини; посилення міграції та проліферації гладеньких м'язових клітин.

Також гіперглікемія активує поліоловий шлях окислення глюкози під впливом ферменту альдозоредуктази, який у здорової людини функціонує дуже мало, його функція полягає в інактивації токсичних альдегідів алкоголю. Однак за умови гіперглікемії глю-

коза під впливом альдозоредуктази перетворюється на сорбітол. Це, в свою чергу, зумовлює порушення утворення антиоксидантів глутатіону та токоферолу і перешкоджає утворенню оксиду азоту (через виснаження коензиму NADPH).

Третім шляхом, яким гіперглікемія негативно впливає на судини, є включення глюкози в гексозамінний шлях, що призводить до посилення транскрипції генів запальних цитокінів, які провокують розвиток запального процесу та атеросклеротичних змін.

Отже, цукровий діабет викликає значні негативні зміни в стінці судин, які зумовлюють посилення ендотеліальної дисфункції при супутній ішемічній хворобі серця. Важливу роль також відіграє окислювальний стрес, який має місце при ендотеліальній дисфункції та представляє собою процес посиленого утворення вільних радикалів, які здатні ушкоджувати навколишні клітини. При окисленні глюкози утворюються частинки активного кисню (ROS): супероксид, гідропероксид та інші. Це, в свою чергу, призводить до порушення синтезу оксиду азоту, спричинюючи порушення вазодилатації. Окислювальний стрес у поєднанні з гіперглікемією може ініціювати процес ушкодження β -клітин підшлункової залози, погіршуючи перебіг цукрового діабету.

Поєднання ішемічної хвороби серця та цукрового діабету: особливості перебігу

Зважаючи, що цукровий діабет посідає третє місце серед причин смертності після серцево-судинних та онкологічних хвороб, його поєднання з ішемічною хворобою серця може дуже негативно вплинути на прогноз захворювання та якість життя пацієнта. До таких наслідків призводить виникнення великої кількості мікро- та макросудинних ускладнень. Цукровий діабет 2-го типу сприяє прогресуванню коронарного атеросклерозу, серед хворих на цю патологію поширеність ішемічної хвороби серця в 2–4 рази вище, ризик розвитку інфаркту міокарда – в 6–10 разів вище, а гострого порушення мозкового кровообігу – в 4–7 разів вище, ніж у пацієнтів без цукрового діабету. Важливо, що цукровий діабет представляє собою незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань у представників обох статей, оскільки за даними численних великих досліджень ризик ускладнень при серцево-судинних захворюваннях та смертності при ЦД перевищує популяційний, навіть за відсутності класичних факторів ризику.

Так, велике клінічне дослідження UKPDS (U.K.Prospective Diabetes Study) дозволило визначити найбільш вагомий фактор ризику виникнення ІХС та її ускладнень у хворих із цукровим діабетом, серед них: підвищення рівня ліпопротеїдів низької густини, артеріальна гіпертензія, куріння, низький рівень ліпопротеїдів високої густини, підвищення рівня глікозилюваного гемоглобіну (β_6). Дуже цікавою є думка спеціалістів Американської кардіологічної асоціації (АКА), яка визначає ЦД як серцево-судинне захворювання, оскільки відомий зв'язок гіперглікемії з гострими серцево-судинними подіями (зокрема з інфарктом міокарда).

При цукровому діабеті пацієнти частіше за все мають дифузне ураження коронарних артерій, яке супроводжується зниженням процесів вазодилатації та фібринолітичної активності, а також

підвищену агрегаційну здатність тромбоцитів і діабетичну кардіоміопатію. При цьому виникає ризик утворення нестабільних атеросклеротичних бляшок у просвіті судин, що несе загрозу виникнення гострого інфаркту міокарда. При поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом також виникають виражені зміни зі сторони еритроцитарного гемостазу, що проявляється підвищенням агрегації та аглютинації еритроцитів.

Більш тяжкий перебіг гострих серцево-судинних станів із частими ускладненнями в реабілітаційний період, ускладнення перебігу ішемічної хвороби серця нестабільною стенокардією та тяжкими порушеннями ритму, розвиток тяжких ступенів серцевої недостатності – це неповний перелік станів, які провокуються приєднанням цукрового діабету до ішемічної хвороби серця.

Лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з цукровим діабетом: місце Тівортіну

Першочерговими заходами щодо лікування серцево-судинних захворювань є модифікація способу життя (відмова від куріння та вживання алкоголю, постійні адекватні фізичні навантаження) та корекція дієти. До основних груп препаратів, які призначаються для лікування ішемічної хвороби серця, відносять блокатори β -адренорецепторів (β -адреноблокатори), нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Препаратами вибору при супутньому цукровому діабеті вважають групи блокаторів кальцієвих каналів пролонгованої дії та ІАПФ. Також обов'язково застосовують препарати ацетилсаліцилової кислоти і статини. Зважаючи на особливості перебігу ішемічної хвороби серця на фоні цукрового діабету, лікування потребує комплексного підходу. Зокрема, при підборі схем лікування необхідно зважати на патогенетичні особливості розвитку ураження коронарних артерій при супутній гіперглікемії, а саме – мати в арсеналі препарати, які впливають на ендотеліальну дисфункцію та пригнічення окислювального стресу.

Оскільки з вищенаведених даних можна зробити висновок, що одним з основних механізмів розвитку та прогресування ендотеліальної дисфункції є дефіцит оксиду азоту, то одним із методів терапевтичного впливу на перебіг захворювання є застосування препаратів, які ліквідують дефіцит цього активного метаболіту. Серед таких засобів можна відзначити препарати L-аргініну, який у фізіологічних умовах в здоровому організмі виступає як попередник оксиду азоту. L-аргінін представляє собою незамінну амінокислоту, з якої під впливом NO-синтетази ендотелію виробляється оксид азоту. Після вивільнення цей фактор позитивно впливає на стан судинної стінки, виявляючи вазодилатуючі властивості та блокуючи окислення ліпідів. У 2009 році дослідниками V. Vai та співавторами було представлено мета-аналіз досліджень, які доводять ефективність L-аргініну в лікуванні порушень ендотеліальної функції (14). В цьому мета-аналізі було представлено загальний результат короткотривалого лікування L-аргініном у 492 пацієнтів із 12 різних подвійних плацебо-контрольованих досліджень, а також одного дослідження з тривалим застосуванням. Вивчався вплив аргініну на ендотеліальну дисфункцію, який вимірювався величиною показника потік-опосередкованої дила-

тації (flow-mediated dilation – FMD). Так, за результатами мета-аналізу було встановлено, що пероральний прийом L-аргініну ефективно покращує ендотеліальну функцію судин при попередньому низькому рівні FMD.

На українському фармацевтичному ринку існує лікарський засіб **Тівортін**[®] (корпорація «Юрія-Фарм», Київ, Україна), який має властивості прямого регулятора синтезу ендотеліального оксиду азоту. Діючою речовиною препарату є аргініну гідрохлорид. Існує дві форми випуску – розчин для інфузій та пероральний розчин. Спектр захворювань, які є показаннями до застосування препарату, – надзвичайно широкий, що зумовлено поширеністю ендотеліальної дисфункції при багатьох хворобах та станах, серед них: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, стенокардія, діабетична нейропатія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, стан після гострих серцево-судинних катастроф тощо. **Тівортін**[®] застосовується з метою антигіпоксичного, мембраностабілізуючого ефекту, він також чинить цитопротекторний, дезінтоксикаційний та антирадикальний ефекти. При ішемічній хворобі серця та цукровому діабеті на перший план виходить властивість Тівортіну активувати гуанілатциклазу та підвищувати рівень циклічного гуанілдимонофосфату (цГМФ) в ендотеліоцитах, оскільки він є субстратом для NO-синтази. Завдяки його дії зменшується адгезія елементів крові до стінки судин, попереджається розвиток атеросклеротичних бляшок, відбувається розслаблення стінки судин та зменшуються прояви окислювального стресу. Таким чином, **Тівортін**[®] є надзвичайно важливим компонентом у схемі лікування ішемічної хвороби серця, яка ускладнюється цукровим діабетом, оскільки він здатен впливати на патогенез розвитку обох захворювань.

Висновки

Для попередження виникнення тяжких ускладнень та прогресування ішемічної хвороби серця або цукрового діабету лікарю необхідно пам'ятати, що ці дві патології є надзвичайно небезпечними, особливо у їх поєднанні. Саме тому одним із перших кроків, які необхідно виконати лікарю при підозрі на наявність у хворого ішемічної хвороби серця, обов'язково мають бути діагностичні процедури для виключення наявності у цього пацієнта цукрового діабету: визначення рівня глюкози крові натщесерце та після проведення глюкозотолерантного тесту. У випадку ж, якщо у хворого первинно присутній цукровий діабет, необхідно «тримати руку на пульсі» в прямому та переносному сенсі, оскільки такий хворий має бути всебічно обстежений лікарем-кардіологом на предмет раннього виявлення серцево-судинних захворювань. Такий комплексний підхід до діагностичного процесу дозволяє вчасно виявити або попередити розвиток тяжких ускладнень та забезпечить високу якість життя пацієнта на довгі роки. Спільні ланки патогенезу цукрового діабету та ішемічної хвороби серця, а саме ендотеліальна дисфункція, зумовлюють доцільність застосування Тівортіну як основного коректора вивільнення оксиду азоту, що забезпечує хороший терапевтичний ефект.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // *Free Rad. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 34, №12. – P. 1563–1574.
2. Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // *Терапия.* – 2010. – №10 (51). – С. 64–68.
3. Prentki M., Nolan C.J. Islet β -cell failure in type 2 diabetes // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2006. – Vol. 116 (7). – P. 1802–1812.
4. Poutou V., Robertson R.P. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143 (2). – P. 339–342.
5. Mathewkutty S., McGuire D.K. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 7 (5). – P. 541–549. – doi: 10.1586/erc.09.30.
6. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48 (5). – P. 643–648.
7. Цатурян В.В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2. Автореф. дис. ... к. мед. н. – СПб., 2004. – 24 с.
8. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность.* – 2003. – №3. – С. 16–19.
9. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical out-comes in patients with chronic heart failure in Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 7–13.
10. Brand F.N., Kannel W.B., Larson M.G., Wolf P.A. Glucose intolerance, the physical signs of peripheral artery disease, and risk of cardiovascular events: the Framingham Study // *Am. Heart. J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 919–927.
11. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // *Фарматека.* – 2004. – №6 (84). – С. 62–72.
12. Ельский В.Н., Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Журн. АМН Украины.* – 2008. – №14 (1). – С. 51–62.
13. Keilhoff G. Foreword basic research on nitric oxide (no) // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2005. – Vol. 51 (3). – P. 245.
14. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 77–84. Epub 2008 Dec 3. Yongyi Bai, Lan Sun, Tao Yang, Kai Sun, Jingzhou Chen, Rutai Hui.
15. Тивортін[®], інструкція, застосування препарату Тивортін[®] розчин для інфузій 4,2% по 100 мл у пляшках. – <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=23530>.

Резюме

Коррекция эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом

Н.В. Снигирь, А.В. Громович, Р.Н. Мацюк, О.А. Алифер

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Эндотелиальная дисфункция является предиктором возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также заболеваний других органов и систем, в том числе сахарного диабета, ее развитие является негативным прогностическим признаком. При сочетании ишемической болезни сердца с сахарным диабетом эндотелиальная дисфункция значительно ухудшает течение обоих заболеваний, приводит к тяжелым осложнениям. Это обуславливает необходимость включения в стандартную схему лечения препаратов, которые способны предупредить или уменьшать проявления дисфункции эндотелия. Многолетний опыт практикующих врачей и результаты клинических исследований доказывают эффективность препаратов L-аргинина в качестве корректоров высвобождения оксида азота, уменьшение проявлений окислительного стресса и дисфункции эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: эндотелий, дисфункция, L-аргинин

Summary

Correction of endothelial dysfunction in coronary heart disease combined with diabetes

N.V. Snihyr, A.V. Hromovych, R.M. Matsiuk, O.O. Alifer

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Endothelial dysfunction is a predictor of diseases of the cardiovascular system, as well as diseases of other organs and systems, including diabetes, its development is a negative prognostic sign. When combined coronary heart disease with diabetes, endothelial dysfunction worsens the course of both diseases, leading to serious complications. This necessitates the inclusion of a standard regimen of treatment that are able to prevent or reduce the expression of endothelial dysfunction. Many years of experience of using by physicians and clinical trial results proving efficacy of L-arginine as a correction release of nitric oxide, decrease of oxidative stress and endothelial cells dysfunction

Key words: endothelium, dysfunction, L-arginine