

Ендотеліальна дисфункція та інсулінорезистентність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією – «дві сторони однієї медалі»

"We are as old, as our arteries"

Наш вік визначається віком наших артерій
W.Osler

В.І. Денисюк, проф., д.м.н., Г.І. Хребтій, к.м.н.
Кафедра внутрішньої медицини №3
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають чільне місце у структурі причин смертності в Україні [1, 2]. Вирішальну роль у зростанні частоти кардіоваскулярної патології відіграють негативні "надбаня" сучасного суспільства – малорухомий спосіб життя, хронічний стрес та збільшення калорійності харчових продуктів. Дані модифікуючі фактори ризику призводять до невинного зростання артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння та інсулінорезистентності [3].

Дослідження, проведені ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" АМН України, виявили, що підвищений артеріальний тиск (АТ) (>140/90 мм рт. ст.) мають майже 36% дорослого населення [4].

Сьогодні гіпертонічну хворобу (ГХ) розглядають як стан дисфункції ендотелію, що супроводжується констрикцією гладеньких м'язів судин, збільшенням опору викиду лівого шлуночка та схильністю до атеросклерозу [5, 6].

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності (ІР), котра спостерігається у значній кількості хворих на ГХ [7]. Накопичений експериментальний та клінічний матеріал, а також епідеміологічні дослідження, що продемонстрували підвищення рівня інсуліну серед хворих на ГХ, безумовно, вказують на ІР як важливу патогенетичну ланку ГХ [8-10].

Причинно-наслідкові зв'язки ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ІР залишаються дискутабельними. В багатьох дослідженнях продемонстровано, що ЕД є наслідком тих механізмів, що лежать в основі ІР – гіперглікемії, артеріальної гіпертензії (АГ),

дисліпідемії. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїнкіназа-С, котрий збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ендотеліальну вазодилатацію (ЕЗВД) [15]. Окрім того, гіперглікемія активує процеси перикисного окиснення ліпідів, продукти якого пригнічують судинорозширюючу функцію ендотелію. При АГ відбувається порушення архітекtonіки ендотеліальних клітин, посилення продукції вазоконстрикторного ендотеліну-1, судинне ремоделювання із зменшенням еластичності судин. Таким чином, наведені механізми, підвищуючи проникність ендотелію та експресію адгезивних молекул, знижують ЕЗВД [16]. Інші дослідники вважають, що ЕД призводить до розвитку ІР внаслідок порушення трансендотеліального транспорту інсуліну [17].

Без сумніву, ІР та ЕД, в тому числі і продукція NO, щільно пов'язані між собою і формують патологічне "замкнуте коло". Попри нез'ясованість ще багатьох причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі ЕД, беззаперечним є те, що ЕД є першою ланкою в розвитку атеросклерозу, котрий пов'язаний із синдромом ІР.

За результатами великих проспективних епідеміологічних досліджень – 9,5-річного дослідження Helsinki Policeman Study [29], 12-річного Study Western Australia і 5-річного Quebec Cardiovascular Study [30], було встановлено, що в осіб із гіперінсулінемією без цукрового діабету, навіть за відсутності абдомінального ожиріння, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, ГХ та паління, спостерігалися вищі рівні захворюваності на ІХС і смертності від інфаркту міокарда. Таким чином, є всі підстави розглядати гіперінсулінемію як незалеж-

ний фактор ризику ІХС в осіб без цукрового діабету.

Механізми розвитку ІР досить складні і вивчені недостатньо, тому подальше дослідження ІР та методів її корекції є, беззаперечно, актуальними.

У даному напрямку перспективним, на нашу думку, є вивчення впливу природного попередника NO – L-аргініну на функціональний стан ендотелію судин, а також на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на ГХ з супутньою ІР.

L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах [31].

Матеріал та методи дослідження

В основу даного дослідження покладено результати обстеження 37 пацієнтів з ГХ II стадії (відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів, 2008), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) 0-I стадії, I-II функціональних класів (ФК), віком від 60 до 88 років (середній вік становив (77,3±0,8) років) та супутньою ІР. Всі пацієнти були чоловічої статі.

Критерії виключення з дослідження: симптоматичні АГ, клінічні та електрокардіографічні прояви ІХС, порушення синоатріальної та атріовентрикулярної провідності II-III ступеня, фібриляція передсердь, часта шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія, ГХ I та III стадії, абдомінальне ожиріння II та III стадій, ХСН II-III стадій, III-IV ФК, рівень

Таблиця 1. Динаміка показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГХ з ІР під впливом різних схем лікування

Показники	Базова терапія (n=18)	Базова терапія +L-аргінін (n=19)	p через 3 міс.
ЕЗВД, %			
Вихідна величина	-3,5 (-7,4; 3,8)	-4,4 (-7,5; 4,8)	
Через 3 міс.	3,7 (0; 9,9)	5,4 (4,4; 7,7)	
Динаміка, %	63,1 (-13,1; 108,0)	97,9 (68,9; 202,8)	0,036
p(в-3)	<0,0001	<0,0001	
ЕНВД, %			
Вихідна величина	16,5 (15,7; 18,4)	17,1 (16,2; 17,9)	
Через 3 міс.	17,5 (15,8; 18,3)	17,5 (16,7; 17,9)	-
Динаміка, %	2,2 (-11,1; 14,1)	0 (-2,4; 12,0)	
p(в-3)	0,34	0,95	
Динаміка V на ПРГ, %			
Вихідна величина			
Через 3 міс.	40,2 (34,4; 50,3)	42,4 (36,4; 57,1)	
Динаміка, %	42,4 (38,4; 48,3)	57,1 (41,7; 60,3)	0,026
p(в-3)	6,2 (-13,4; 23,2)	17,1 (2,0; 30,5)	
	0,042	<0,0001	
Характер реакції плечової артерії на проби з реактивною гіперемією			
Нормальна			
Вихідна величина	0	0	
Через 3 міс.	25,0 %	17,6 %	-
Динаміка, %	25,0	17,6	
p(в-3)	0,10	0,19	
Знижена			
Вихідна величина	37,5 %	35,3 %	
Через 3 міс.	43,8 %	82,4 %	0,006
Динаміка, %	6,3	47,1	
p(в-3)	0,93	0,020	
Вазоконстрикція			
Вихідна величина	62,5 %	64,7 %	
Через 3 міс.	31,2 %	0	0,032
Динаміка, %	-31,3	-64,7	
p(в-3)	0,20	0,0003	
Примітки:			
Умовні позначення: ЕЗВД – ендотеліальна вазодилатація, ЕНВД – ендотеліальна вазодилатація, V – швидкість кровотоку в плечовій артерії, ПРГ – проба з реактивною гіперемією.			
p(в-3) – вірогідність результатів при порівнянні вихідної величини показників і величини за 3 міс., розрахована за критерієм Вількосона.			
p – вірогідність відмінностей частоти розподілу ознак, розрахована за критерієм χ^2 .			

глюкози в плазмі крові натще $\geq 6,1$ ммоль/л, цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень, хронічні захворювання травного каналу та нирок у фазі загострення, ендокринологічні захворювання.

Для діагностики ІР застосовували індекс НОМА (Homeostasis model assessment). ЕЗВД визначали за допомогою проби D. Celermajer. Оцінка індукованої потоком вазодилатації проводилась шляхом вимірювання діаметра артерії у фазу реактивної гіперемії (після судинної декомпресії). ЕЗВД визначали як відношення величини зміни діаметра плечової артерії після проведення проби з реактивною гіперемією до його значення у стані спокою. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію на тлі проби з реактивною гіперемією більш ніж на 10% від вихідних значень. Дилатація менше 10% свідчила про порушення ЕЗВД. Пробу з периферійним вазодилатором нітрогліцерином здійснювали через 15 хв, проведених хворим у стані спокою. Ендотеліальнезалежну вазодилатацію (ЕНВД)

розраховували як відношення величини зміни діаметра артерії після прийому нітрогліцерину до вихідних значень. Нормальною вважали реакцію плечової артерії з приростом діаметра більше 20%. Також у всіх групах спостереження ми вимірювали швидкість кровотоку у плечовій артерії в стані спокою та на тлі проби з реактивною гіперемією (V, м/с). Визначали відношення величини зміни швидкості кровотоку у плечовій артерії після проби з реактивною гіперемією до її значення у стані спокою.

Згідно з запланованим дизайном дослідження, усі хворі на ГХ II стадії отримували комбіновану антигіпертензивну терапію інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту лізиноприлом в дозі 5–20 мг/добу та антагоністом кальцію амлодипіном в дозі 2,5–10 мг/добу та гіполіпідемічну терапію аторвастатином у дозі 10 мг/добу.

Серед хворих на ГХ окремо була виділена група пацієнтів (19 хворих), котрі, окрім вищезазначеної схеми лікування, додатково отримували інфузійну та пероральну форми L-аргініну. Протягом 12-14 днів

(період перебування у стаціонарі) хворим щодня інфузували 100 мл розчину Тивортину ("Юрія-Фарм") (4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду). Після виписки з стаціонару пацієнти перорально приймали за 40 хв до їжі 10-20 мл Тивортину аспартату двічі на добу. Курс лікування інфузійною та пероральною формами – 3 міс. (90 днів). Оцінку ефективності проводили через 3 міс. після початку призначеного лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм StatSoft "Statistica" v. 6.0.

Результати та їх обговорення

Характеристика ендотеліальної функції судин у обстежуваних пацієнтів до та через три місяці базової терапії (лізиноприл+амлодипін+аторвастатин) та терапії з додатковим залученням L-аргініну (лізиноприл+амлодипін+аторвастатин+L-аргінін) наведено в табл. 1.

Необхідно відзначити, що в обстежуваного масиву пацієнтів визначалось виражене порушення ендотеліальної функції судин у вигляді значного зниження ЕЗВД з формуванням переважно вазоконстрикторної відповіді на пробу з реактивною гіперемією. Виявлені порушення не суперечать результатам більшості досліджень [33-35].

Можна відзначити, що ЕНВД була зниженою у всіх групах обстежуваних. Слід відмітити, що порушення нормальної судинорозширюючої реакції на нітрогліцерин у пацієнтів з ГХ та ІР робить імовірною можливість участі в розвитку ЕД порушеної відповіді гладеньком'язових клітин судини на нітровоазодилатори. Деякими дослідниками це пояснюється розвитком раннього "старіння" судин у хворих з ІР зі зміною васкулярної цитоархітекτονіки [36, 37].

У хворих з ГХ із супутнього ІР ЕЗВД істотно покращувалась під впливом різних схем терапії вже після 3 міс. спостереження. Через 3 міс. ЕЗВД у виділених групах пацієнтів під впливом базової схеми лікування збільшилась на 63,1%, а при додатковому призначенні L-аргініну – на 97,9%.

Зміни основних показників вуглеводного обміну під впливом антигіпертензивної терапії лізиноприлом і амлодипіном та гіполіпідемічної терапії аторвастатином та схеми з додатковим призначенням до базової терапії L-аргініну наведено у табл. 2.

Результати дослідження змін вуглеводного обміну під впливом різних схем комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії продемонстрували істотне зниження НОМА-індексу після 3 міс. лікування лише у хворих на ГХ з ІР, у

Таблиця 2. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на ГХ з ІР під впливом різних схем лікування

Біохімічні показники	Базова терапія (n=18)	Базова терапія +L-аргінін (n=19)	p
Глюкоза, ммоль/л			
Вихідна величина	4,95 (4,55; 5,75)	5,10 (4,60; 5,40)	
Через 3 міс.	5,00 (4,60; 5,45)	4,90 (4,60; 5,50)	Через 3 міс.
Динаміка, %	2,0 (-5,6; 4,9)	-2,1 (-5,2; 3,1)	0,87
Інсулін, МОД/мл			
Вихідна величина	11,45 (10,75; 12,20)	11,40 (10,60; 12,20)	
Через 3 міс.	11,20 (10,50; 11,70)	11,00 (10,20; 11,90)	Через 3 міс.
Динаміка, %	-3,2 (-10,2; 1,2)	-3,7 (-14,5; 2,5)	0,78
НОМА			
Вихідна величина	2,79 (2,77; 2,88)	2,80 (2,78; 2,86)	
Через 3 міс.	2,71 (2,53; 2,82)	2,63 (2,52; 2,77)*	Через 3 міс.
Динаміка, %	-4,1 (-9,6; 2,4)	-6,1 (-13,8; -0,3)	0,26

Примітки:
 Умовні позначення: НОМА (Homeostasis model assessment) – індекс, що використовується для визначення ІР.
 * $<0,05$ – вірогідність результатів при порівнянні величини показників за 3 міс. відповідно до вихідної величини, розрахована за критерієм Вілкоксона.
 p – вірогідність відмінностей динаміки показників між виділеними групами пацієнтів за 3 міс., оцінена за критерієм χ^2 .

Таблиця 3. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ГХ з ІР під впливом різних схем лікування

Біохімічні показники	Базова терапія (n=18)	Базова терапія +L-аргінін (n=19)	p через 3 міс.
Загальний ХС, ммоль/л			
Вихідна величина	6,48 (5,46; 7,16)	6,38 (5,89; 6,91)	
Через 3 міс.	4,99 (4,44; 5,37)	5,02 (4,23; 5,26)	0,77
Динаміка, %	-23,5 (-38,7; -16,1)	-25,7 (-53,6; -6,3)	
p(v-3)	0,0003	0,0007	
ТГ, ммоль/л			
Вихідна величина	2,47 (2,00; 3,23)	2,75 (2,30; 2,98)	
Через 3 міс.	2,06 (1,78; 2,81)	1,75 (1,46; 2,01)	
Динаміка, %	-15,4 (-21,8; -11,0)	-31,4 (-64,7; -19,1)	
p(v-3)	0,0005	0,0001	0,028
ХСЛПВЩ, ммоль/л			
Вихідна величина	0,99 (0,90; 1,06)	0,97 (0,91; 1,04)	
Через 3 міс.	1,14 (1,05; 1,24)	1,21 (1,17; 1,35)	0,06
Динаміка, %	8,7 (2,7; 21,6)	20,5 (12,0; 24,3)	
p(v-3)	0,0007	0,0002	
ХСЛПНЩ, ммоль/л			
Вихідна величина	4,27 (3,32; 4,98)	4,35 (3,32; 4,88)	
Через 3 міс.	2,68 (2,18; 3,33)	2,78 (2,39; 3,06)	
Динаміка, %	-44,4 (-68,6; -31,8)	-42,1 (-88,1; -14,0)	0,77
p(v-3)	0,0004	0,0007	

Примітки:
 Умовні позначення: ХС – холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності.
 p(v-3) – вірогідність результатів при порівнянні вихідної величини показників і величини за 3 міс., розрахована за критерієм Вілкоксона.
 p – вірогідність відмінностей частоти розподілу ознак, розрахована за критерієм χ^2 .

схему лікування яких було додатково залучено L-аргінін ($p<0,05$). Динаміка зміни рівнів глюкози та інсуліну у виділених групах пацієнтів з ГХ істотно не відрізнялась та не призвела до вірогідного зниження вищезазначених показників за 3 міс. періоду спостереження.

Необхідно відзначити, що підвищення чутливості тканин до інсуліну під впливом L-аргініну відмічено і в інших дослідженнях. Так, P. Lucotti et al. [40] в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 64 пацієнтів з ССЗ без цукрового діабету після аортокоронарного шунтування при пероральному прийомі протягом 6 міс. L-аргініну в дозі 6,4 г/добу встановили збільшен-

ня ЕЗВД ($p<0,01$), зниження ІР ($p<0,05$) та підвищення рівнів адипонектину ($p<0,01$). У дослідженні, проведеному P. M. Piatti et al., пероральне застосування 9 г/добу L-аргініну протягом 1 міс. у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу призвело до значного збільшення кровотоку в передпліччі (на 36%), нормалізації початково зниженого рівня цГМФ, зниження систолічного АТ на 14% і поліпшення чутливості до інсуліну [41].

Зміни ліпідного спектра крові під впливом тримісячної терапії із додатковим залученням L-аргініну наведено у табл. 3.

У всіх хворих на ГХ з ІР під впливом гіполіпідемічної терапії аторвастатином відзначалось вірогідне

покращення усіх досліджуваних нами показників ліпідограми через 3 міс. лікування. Проте у групі хворих, в схему лікування яких додатково було залучено L-аргінін, відзначалось істотно більше зниження рівня тригліцеридів ($p=0,028$).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 33 пацієнтів з гіперхолестеринемією, проведеному F. Schulze et al., застосування 1,5 г L-аргініну з симвастатином у дозі 20 мг/добу зумовило значне зниження рівня тригліцеридів порівняно з групою, які отримували тільки симвастатин [42].

Виявлена динаміка збільшення ЕЗВД, зниження НОМА-індексу та рівня тригліцеридів при додатковому залученні у схему комбінованого антигіпертензивного та гіполіпідемічного лікування L-аргініну, що є субстратом для NO-синтази, може свідчити підтвердженням того, що ЕД є "наріжним каменем" не лише прогресування АГ, але і розвитку метаболічних зсувів, що її супроводжують.

Слід відмітити, що під час лікування хворих препаратами Тівортін та Тівортін аспартат побічні ефекти, а саме легкі диспепсичні розлади, виникли лише в одного (із 19!) пацієнта, були маловиразними та не потребували відміни препаратів, що вказує на їх добру переносимість.

Висновки

Поєднання комбінованої антигіпертензивної терапії лізиноприлом та амлодипіном і гіполіпідемічної терапії аторвастатином та поступового введення L-аргініну внутрішньовенно-пероральним шляхом (Тівортін та Тівортін аспартат, "Юрія-Фарм") у лікуванні пацієнтів з ГХ та супутньою ІР сприяло покращенню ендотеліальної функції судин, а саме статистично значимому збільшенню ЕЗВД порівняно з групою хворих, у схему лікування яких входив лише лізиноприл, амлодипін та аторвастатин.

При лікуванні препаратами L-аргініну протягом 3-х міс. відзначалось істотне зниження НОМА-індексу та рівня тригліцеридів порівняно з групою пацієнтів, котрі отримували лікування за базовою схемою, що свідчить про покращення вуглеводного та ліпідного обміну під впливом препаратів Тівортін та Тівортін аспартат.

Результати клінічного дослідження дають можливість рекомендувати етапне введення L-аргініну внутрішньовенно-пероральним шляхом (препарати Тівортін та Тівортін аспартат, "Юрія-Фарм") у комплексному лікуванні пацієнтів з ГХ та супутньою ІР.

Список літератури знаходиться в редакції