

## КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ – ПРЕДИКТОРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Канд. мед. наук С. А. КРАПИВКО, проф. П. Г. КРАВЧУН, А. И. ОЛЕФИР

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Изучено влияние нарушения углеводного и метаболического обмена на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что такие нарушения отягощают течение и ухудшают прогноз хронической сердечной недостаточности. Показана эффективность лечения таких пациентов при назначении магния оротата.**

*Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, гипомagneмия.*

Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлена выраженной тенденцией распространения данной патологии во всех странах мира. В известном исследовании OASIS [1] отмечалось, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом (СД) втрое выше. На практике часто случается, что при постановке диагноза СД у пациента уже есть сердечная патология. В глобальном докладе ВОЗ по диабету (2016) было сказано, что 67% больных СД 2-го типа умирают от сердечно-сосудистых причин. Это означает только одно: у больных СД необходимо лечить сердечно-сосудистые заболевания. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу С, что может вызывать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность [2–4]. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что может способствовать увеличению толщины основной мембраны. Она также увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с повышением активности вовлеченных в него ферментов [5]. Гипергликемический симптом также задерживает репликацию и вызывает рост погибших эндотелиальных клеток, возможно, вследствие увеличения окисления и гликолиза [3].

При ХСН развитие дисфункции эндотелия сосудистой стенки происходит в условиях изменения оксигенации тканей, что приводит к снижению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и повышению содержания в крови количества стойких метаболитов оксида азота и эндотелина-1. При этом выраженность дисфункции эндотелия зависит от стадии ХСН [2, 6], следовательно, она является обязательным компонентом патогенеза

данного заболевания. По мере развития ХСН прогрессируют вазоконстрикторные влияния при явном дефиците вазодилаторных воздействий со стороны эндотелия сосудистой стенки. Это связано с нарастанием дисбаланса в системе «оксид азота – эндотелин-1», нарушением вазомоторной функции эндотелия и несостоятельностью эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов. Таким образом, необходимо учитывать дисфункцию эндотелия при ХСН для оценки выраженности нарушений эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов, определения уровня декомпенсации, прогнозирования течения патологии.

Цель нашего исследования – определить роль гипергликемии в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН и ее коррекцию препаратами магния.

Обследовано 118 человек: 68 больных с ХСН и сопутствующим СД 2-го типа, 30 пациентов с ХСН без диабета и 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу (при клинико-инструментальном обследовании у них не были выявлены признаки сердечной недостаточности (СН)). Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов ХСН I, II или III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Среди пациентов было 57 (58,2%) женщин и 41 (41,8%) мужчина. Их возраст варьировал от 33 до 82 лет (средний возраст –  $63,7 \pm 1,0$  года). При распределении больных по возрастным группам в соответствии с рабочей классификацией, принятой на Международном симпозиуме по проблемам геронтологии (Киев, 1963), 5 (5,1%) были в возрасте до 44 лет, 29 (29,6%) – 45–59 лет, 64 (65,3%) – 60 лет и старше.

У 68% обследуемых отмечалась артериальная гипертензия, 29,6% лиц перенесли инфаркт

**Зависимость уровней эндотелина-1 и метаболитов оксида азота от стадии хронической сердечной недостаточности у обследованных пациентов**

Показатель	Подгруппы			Контрольная группа, n = 20
	I ФК, n = 22	II ФК, n = 56	III ФК, n = 20	
Эндотелин-1 (фмоль/л)	2,61±0,45	3,09±0,25*	3,50±0,34*	2,0±0,4
NO <sub>2</sub> (мкмоль/л)	10,18±2,52	9,40±0,80*	8,73±0,57*	19,03±0,15
NO <sub>3</sub> (мкмоль/л)	21,22±3,18	20,03±1,39	18,46±0,78	24,12±0,8

\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой I ФК. То же в табл. 2.

миокарда. Клинические признаки СН по классификации Стражеско – Василенко (1935) I стадии (I ФК по NYHA) отмечались у 22,4% больных, II стадии (II ФК) – у 57,2%, III стадии (III ФК) – 20,4%. Все больные были разделены на следующие группы: I группа – больные с ХСН + СД 2-го типа, получавшие магния оротат в дополнение к стандартной терапии (n = 38), II группа – больные с ХСН + СД 2-го типа, получавшие стандартную терапию (n = 30), III группа – больные с ХСН, получавшие магния оротат (n = 30).

Доказано, что дисфункция эндотелия активирует выработку нейрогормонов, которые способствуют развитию ХСН: эндотелина-1, симпатoadреналовой и ренин-альдостероновой систем. Для оценки уровня эндотелина и метаболитов оксида азота все больные ХСН были разделены на подгруппы в зависимости от ФК ХСН (табл. 1).

Самый высокий уровень эндотелина (3,50±0,34 фмоль/л) и самые низкие показатели NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> (8,73±0,57 и 18,46±0,78 мкмоль/л соответственно) отмечаются у больных в группе III ФК.

Таким образом, уменьшение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов – один из патофизиологических факторов развития СН, а также ее прогрессирования, причем дефицит NO прямо пропорционален ФК ХСН (чем он выше, тем более выражена эндотелиальная дисфункция), что не противоречит литературным данным [7, 8].

Современные принципы терапии СН требуют новых подходов, воздействующих на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, и обязательной комбинации лекарственных средств с различной фармакодинамикой, учитывая сложный и многокомплексный генез заболевания [9, 10].

Застойная СН характеризуется снижением насосной функции сердца с различными эффектами на приток и отток из пораженного левого желудочка. Уменьшение сердечного выброса – причина снижения артериального давления, с тенденцией к сокращению внутреннего радиуса сосудов, так как замыкается кривая «давление/объем». Однако вопреки возможному снижению кровотока, уменьшению размеров сосудов сохраняется тенденция поддержания константы давления растяжения, и в этом важное значение имеет эндотелий, секретирующий NO [7].

В патогенезе развития сосудистых осложнений СД 2-го типа ключевая роль принадлежит хронической гипергликемии, что было подтверждено исследованием DCCT, результаты которого свидетельствуют о том, что даже пограничное повышение уровня глюкозы крови вызывает достоверное повышение распространенности сердечно-сосудистой патологии [11].

Так, уровни глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина были достоверно выше у пациентов с ХСН III ФК, чем у больных подгрупп с сердечной патологией I и II ФК (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели углеводного обмена в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности у обследованных пациентов**

Показатель	Подгруппы		
	I ФК, n = 22	II ФК, n = 56	III ФК, n = 20
Глюкоза крови (ммоль/л)	6,28±0,77	7,19±0,56	8,14±0,44*
Гликозилированный гемоглобин (ммоль/л)	7,85±1,00	10,12±0,48*	10,90±0,96*

Результаты крупнейшего исследования UKPDS показали, что при снижении уровня HbA1c на 1% общая летальность при СД 2-го типа уменьшается на 21%, риск развития микрососудистых осложнений – на 37%, а инфаркта миокарда – на 14% [12].

В подтверждение данных о негативном влиянии гликозилированного гемоглобина на прогноз и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений нами отмечена обратная корреляционная связь между уровнями эндотелина и HbA1c. При значении эндотелина ≤ 4,3 фмоль/л уровень гликозилированного гемоглобина был равен 8,68±0,82 ммоль/л, а при ≥ 4,3 – 10,63±0,48 ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Тем не менее, по данным NHNES [13], только у 50% пациентов с СД 2-го типа достигается цель лечения HbA1c ≤ 7,0%; у 20% больных поддерживается уровень 7,0–8,0%, у остальных > 8%.

**Показатели изменения функционального класса хронической сердечной недостаточности у обследованных пациентов в динамике лечения**

Показатели	I группа, n = 38		II группа, n = 30		III группа, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФК ХСН	2,44±0,12	2,01±0,10*	2,41±0,12*	2,24±0,13*	2,25±0,16	2,07±0,10*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

В нашем исследовании ФК СН достоверно снижался во всех обследуемых группах, но более выражено у больных, получавших стандартную терапию с добавлением магния оротата, что оценивали с помощью теста шестиминутной ходьбы (табл. 3).

При анализе степени изменения ФК было установлено, что у пациентов с ХСН и СД 2-го типа, получавших магния оротат (I группа), снижение ФК было более выраженным, чем во II группе больных, не принимавших магния оротат, однако это различие не достигало статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности терапии при добавлении магния оротата к стандартной терапии ХСН и СД 2-го типа.

Процент изменения ФК в процессе лечения: I группа — 17,6±2,03, II — 7±1,2, III — 8±0,12 ( $p < 0,05$  по сравнению с I группой).

Оксид азота играет значительную роль в регуляции распределения кровотока в ответ на метаболические расстройства. При СН эндотелий не может корректно продуцировать NO в соответствии с метаболическими изменениями. Магния оротат, стимулирующий продукцию NO в эндотелии, исходя из полученных нами данных, может восстанавливать эту функцию.

В ходе исследования была установлена обратная корреляция уровней магния плазмы крови и эндотелина: при уровне магния  $\leq 0,49$  ммоль/л эндотелин составил 4,28±0,52 фмоль/л, а при уровне  $\geq 0,49$  ммоль/л — 3,01±0,20 фмоль/л, что подтверждает данные о линейной корреляции магния и эндотелина [14]. Отмечена обратная корреляционная зависимость магния и глюкозы крови: у больных с уровнем магния  $\leq 0,59$  ммоль/л, глюкоза крови составляет 8,85±0,61 ммоль/л; при магнии  $\geq 0,59$  ммоль/л — 7,31±0,39 ммоль/л соответственно ( $p < 0,01$ ), что подтверждает ранее полученные данные исследований о том, что недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [15]. Определена прямая корреляция магния и нитратов: при уровне магния  $\leq 0,65$  ммоль/л содержание нитратов составляет 16,81±0,86 мкмоль/л, а при  $\geq 0,65$  ммоль/л — 20,46±0,90 мкмоль/л

( $p = 0,0077$ ). Следовательно, назначение магния оротата достоверно снижает уровень глюкозы крови, эндотелина-1, а также повышает уровни метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) и магния в сыворотке крови, тем самым оказывая положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и ХСН.

Полученные данные свидетельствуют также о том, что дефицит магния приводит к повышению уровня глюкозы крови, тем самым усиливая проявления СД 2-го типа.

Эффективность препаратов магния в кардиологической практике доказана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях (при ИБС, нарушениях сердечного ритма, артериальной гипертензии, при инфарктах миокарда легкой и средней тяжести). Действие магния основано на том, что он представляет собой эффективный вазодиллятор для большинства типов кровеносных сосудов, в том числе коронарных артерий; кроме того, он оказывает прямое воздействие на сердечные тахикардии, а также дает возможность предотвращать возникновение побочных эффектов некоторых диуретиков (избыточное выведение калия и магния) и сердечных гликозидов (аритмии, обусловленные внутриклеточным увеличением содержания кальция) [16–18]. При остром инфаркте миокарда препараты магния могут применяться у пациентов с непереносимостью тромболитической терапии [19].

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы.

Сахарный диабет 2-го типа усугубляет тяжесть течения ХСН. В прогрессировании СН значительную роль играет повышение уровня гликемии.

Существует корреляционная связь между уровнями эндотелина крови и гликозилированного гемоглобина: с повышением последнего увеличивается содержание эндотелина-1 в крови.

Добавление магния оротата к стандартной терапии пациентов с ХСН и СД 2-го типа положительно влияет на течение ХСН.

Полученные данные имеют диагностическую и прогностическую ценность для лечения больных с ХСН в сочетании с СД 2-го типа.

#### Список литературы

1. The OASIS-6 Trial Group: Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction // JAMA.— 2006.— Vol. 295.— E1–E12.
2. Демидова Т. Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертензии и применения ингибиторов АКФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета II типа: автореф. дис. на соискание

- ученої ступені канд. мед. наук / Т. Ю. Демидова.— М., 1997.— 22 с.
3. Sex hormones and gemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension / G. B. Phillips, T.-Y. Jing, L.M. Resnick [et al.] // *J. Hypertens.*— 2005.— Vol. 11.— P. 699–702.
  4. *Testamariam B.* Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C / B. Testamariam, M. L. Brown, R. A. Cohen // *J. Clin. Invest.*— 2008.— Vol. 87.— P. 1643–1648.
  5. Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells / E. Cagliero, T. Roth, S. Roy, M. Lorenzi // *Diabetes.*— 2008.— Vol. 40.— P. 102–110.
  6. *Gibbons G. H.* Endotelial function as a determinant of vascular function and structure: an therapeutic target / G. Gibbons // *Am. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 79.— P. 3–8.
  7. *Haynes W. G.* Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans / W. G. Haynes, C. E. Ferro, D. J. Webb // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 26, Suppl. 3.— P. 183–185.
  8. *Cooke J. P.* The endotelium: a new target for therapy / J. P. Cooke // *Vasc. Med.*— 2007.— Vol. 5.— P. 49–53.
  9. *Мареев В. Ю.* Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время бета-адреноблокаторов / В. Ю. Мареев // *Кардиология.*— 1998.— № 38.— С. 4–12.
  10. *Cohn J. N.* Drug therapy: the management of chronic heart failure / J. N. Cohn // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— № 335.— P. 490–498.
  11. Coronary calcification in the diabetes Control and Complication trial (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group program and abstract of the ADA. 63<sup>rd</sup> Annual Scientific sessions; June 13–17 2003; New Orleans, Louisiana, USA / P. Cleary, T. Orhard, B. Zinman [et al.] // *Diabetes.*— 2003.— Vol. 52, supple 1.— P. 1–674.
  12. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I. M. Stratton, A. L. Adler, H. A. Neil [et al.] // *BMJ.*— 2000.— Vol. 321.— P. 405–412.
  13. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U. S. adults with diabetes, 1999–2002: the National Health and Nutrition Examination Survey / N. E. Resnik, G. L. Foster, G. Bardsley, E. Ratner // *Diabetes care.*— 2006.— Vol. 29 (3).— P. 531–537.
  14. *Lorenzi M.* Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death / M. Lorenzi, E. Cagliero, S. Toledo // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 34.— P. 621–627.
  15. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / A. S. Go [et al.] // *Circulation.*— 2006.— Vol. 103.— P. 26–68.
  16. *Коломиец В. В.* Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния / В. В. Коломиец, Е. В. Боброва // *Укр. кардиологический журн.*— 2008.— № 4.— С. 54–58.
  17. *Лазебник Л. Б.* Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии / Л. Б. Лазебник, С. Л. Дроздова // *Кардиология.*— 2007.— Т. 37, № 5.— С. 103–104.
  18. *Altura B. M.* Basic biochemistry and physiology of magnesium: A brief review / B. M. Altura // *Magnesium & Trace Elements.*— 2001.— Vol. 10.— P. 167–171.
  19. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy / M. Shechter, H. Hod, P. Chouraqi [et al.] // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— Vol. 75, № 5.— P. 321–323.

### КОРЕКЦІЯ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ – ПРЕДИКТОРА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

С. О. КРАПІВКО, П. Г. КРАВЧУН, А. І. ОЛЕФІР

Вивчено вплив порушення вуглеводного і метаболічного обміну на ендотеліальну дисфункцію у хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу. Встановлено, що такі порушення обтяжують перебіг та погіршують прогноз хронічної серцевої недостатності. Показано ефективність лікування таких пацієнтів при призначенні магнію оротату.

*Ключові слова:* хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, гіперглікемія, гіпомagneмія.

### CORRECTION OF HYPERGLYCEMIA, A PREDICTOR OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

S. O. KRAPIVKO, P. H. KRAVCHUN, A. I. OLEFIR

The influence of carbohydrate metabolism disorder on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus was studied. The results showed that these disorders aggravated the course and prognosis of chronic heart failure. The efficacy of treatment with magnesium orotate is shown in these patients.

*Key words:* chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, hypomagnesemia.

Поступила 30.10.2017