

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ МАГНИЯ ОРОТАТОМ

П.Г. Кравчун, С.А. Крапивко, М.А. Лесовая

*Харьковский национальный медицинский университет
Городская клиническая больница № 27, г. Харьков*

Изучали клиническую эффективность магния оротата и эндотелиальную дисфункцию, липидный и углеводный обмены при дефиците магния у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что в процессе терапии с использованием препаратов магния оротата снижаются уровень глюкозы крови, показатели липидного профиля и нормализуются уровни вазоконстрикторов и вазодилататоров.

Ключевые слова: эндотелий, магния оротат, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа.

Дисфункция эндотелия способствует развитию тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. При дисфункции эндотелия наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы [1].

Эндотелин является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции [2]. Поскольку эндотелин действует преимущественно местно, естественно предположить, что повышение его образования и поступления в кровь может быть причиной возникновения и усугубления тяжести течения ишемической болезни сердца [3].

Наиболее вероятным звеном, повреждающимся в эндотелии, является система синтеза важного эндотелиального фактора — оксида азота (NO) [4]. NO отвечает за вазодилататорный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. В ответ на повреждение эндотелий сосудов вырабатывает семейство полипептидов, называемых эндотелинами. Полагают, что вазодилататорное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов [5].

У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) развитие дисфункции эндотелия сосудистой стенки происхо-

дит в условиях изменения оксигенации тканей. Это приводит к снижению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и росту в крови количества стойких метаболитов оксида азота и эндотелина-1. При этом выраженность дисфункции эндотелия зависит от стадии ХСН [6, 7]. Следовательно, дисфункция эндотелия является обязательным компонентом патогенеза ХСН. По мере развития ХСН прогрессирует рост вазоконстрикторных влияний при явном дефиците вазодилататорных 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 и прогнозирования течения патологии.

Предполагают, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) в развитии сердечно-сосудистой патологии важную роль играет сочетание нескольких факторов. СД отрицательно влияет на коронарные артерии и миокард вследствие развития специфических для диабета макроангиопатии, метаболических нарушений и диабетической автономной нейропатии. Одним из наиболее зна-

чимых факторов, ведущих к повреждению сердечной мышцы при СД, является хроническая гипергликемия. С одной стороны, она способствует поражению миокарда *per se*, с другой — усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии [8, 9].

На изолированных сегментах сосудов, полученных у животных с СД, показано нарушение эндотелийзависимого расслабления, которое можно было вызвать и инкубацией нормальных сосудов при высокой концентрации глюкозы [10, 11]. Гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C, что может вызывать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность [12, 13]. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что может вести к увеличению толщины основной мембраны. Гипергликемия увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с увеличением активности ферментов, вовлеченных в синтез коллагена [14]. Гипергликемия также задерживает репликацию и вызывает рост погибших эндотелиальных клеток, возможно, вследствие увеличения окисления и гликолиза [13].

Магний влияет на эндотелий, который играет значительную роль в сосудистом гомеостазе, за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Адекватная работа эндотелиоцитов невозможна в условиях атеросклеротического повреждения сосудистой стенки.

Линейная корреляция между степенью эндотелийзависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного магния была доказана в рандомизированном двойном исследовании [15].

Гипомагниемия усиливается при СД 2-го типа, который является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [16].

Цель исследования — изучить эндотелиальную дисфункцию у больных с ХСН и СД 2-го типа и эффективность коррекции ее комплексной терапией с магния оротатом.

Материал и методы. Обследовано 98 больных, которые были разделены на три группы: 1-ю группу составили 38 больных с ХСН и СД 2-го типа, получавших магния оротат, 2-ю — 30 больных с ХСН и СД 2-го типа, не

получавших магния оротат, и 3-ю — 30 больных с ХСН без сопутствующего СД, которые получали магния оротат. Из них 41 (41,8 %) мужчина и 57 (58,2 %) женщин в возрасте от 41 до 82 лет, средний возраст больных — (63,7±1,0) год. Средний индекс массы тела составил (27,9±0,4) кг/м². 29 (29,6 %) больных перенесли инфаркт миокарда, у 64 (65,3 %) больных установлен диагноз гипертоническая болезнь II степени, у 32 (32,7 %) — гипертоническая болезнь III степени, у 2 (2 %) — артериальная гипертензия отсутствовала.

Все больные получали стандартную терапию ХСН (ингибиторами АПФ, диуретиками, АРА II, статинами, бетаблокаторами). Кроме того, больные СД 2-го типа (1-я и 2-я группы) получали гиполипидемическую терапию.

Оценку тяжести ХСН проводили на основании теста с 6-минутной ходьбой и Шкалы оценки клинического состояния [6].

У всех больных изучались результаты следующих анализов: клинического анализа крови, клинического анализа мочи, биохимического анализа крови, исследования уровня глюкозы крови, липидов крови. По уровню гликозилированного гемоглобина оценивали среднесуточную гликемию на протяжении последних 10–12 недель. У всех больных определяли уровень эндотелина-1 в плазме венозной крови с использованием реактива фирмы Biomedica (Австрия), метаболитов оксида азота (NO₂, NO₃) с помощью тест-системы фирмы R&D Systems (США) Total Nitric Oxide Assay, основанной на принципе превращения нитрата в нитрит в реакции, катализируемой ферментом нитратредуктазой. Уровень магния в сыворотке крови определяли методом абсорбции с ксилидилом синим на аутоанализаторе «Ultra» фирмы «Kone LabSystems» (Финляндия). Эхокардиографию проводили по стандартной методике.

Магния оротат получали 1-я и 3-я группы больных, при отсутствии противопоказаний по схеме: 1000 мг 3 раза в день — 7 дней, затем по 500 мг 2 раза в день. Повторное обследование проводили через 12 недель.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Для оценки межгрупповых различий использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента, для определения связи между показателями — линейный корреляционный анализ по Пирсону (*r*). Разницу между показателями считали статистически достоверной при *p*<0,05.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что у пациентов 1-й группы гипомагнемия (уровень магния $<0,74$ ммоль/л при $N=0,74-1,2$ ммоль/л) отмечалась у 35 человек (92 %) до лечения и у 7 человек (18,4 %) после лечения. Во 2-й группе гипомагнемия отмечалась у 24 пациентов (80 %) до лечения и у 22 пациентов (73,3 %) после лечения, в 3-й группе гипомагнемия отмечалась у 10 больных (33,3 %) до лечения и у 2 больных (6,6 %) после лечения.

При сравнении пациентов 1-й и 3-й групп отмечается различный уровень глюкозы крови, β -липопротеидов, гликозилированного гемоглобина, что говорит об отрицательном влиянии сопутствующего СД на состояние сосудов и дальнейшее течение сердечной недостаточности (табл. 1).

У пациентов с ХСН и СД 2-го типа, получавших магния оротат, наблюдали статистически достоверное снижение уровня глюкозы крови на 10 %: ($7,75 \pm 0,33$) ммоль/л до лечения и ($7,02 \pm 0,28$) ммоль/л после лечения, уровня β -липопротеидов — на 14 %: ($58,8 \pm 1,9$) опт. ед. изначально и ($50,5 \pm 1,3$) опт. ед. после лечения, уровня эндотелина — на 33 %: ($3,16 \pm 0,19$) фмоль/л до лечения и ($2,13 \pm 0,13$) фмоль/л после лечения,

а также повышение показателей нитритов на 22 %, нитратов — на 15 %, магния — на 21,12 % (табл. 2). В то же время у пациентов с ХСН и СД 2-го типа, не получавших магния оротат, эти показатели изменились в меньшей степени. Так, уровень глюкозы снизился на 5,8 %, уровень β -липопротеидов — на 5,6 %, уровень триглицеридов — на 28,7 %, коэффициент атерогенности — на 12,55 %, уровень эндотелина — на 10,2 %; повысились уровни нитритов на 24,6 %, нитратов — на 11 %, магния — на 22,7 %. Таким образом, в процессе лечения магния оротатом достоверно снижались уровень глюкозы крови, показатели липидного профиля и нормализовались уровни вазоконстрикторов и вазодилататоров.

У больных с ХСН и СД 2-го типа с уровнем эндотелина $<3,7$ фмоль/л ($n=26$) уровень ХС ЛПВП составил ($1,55 \pm 0,04$) ммоль/л, а при уровне эндотелина $\geq 3,7$ фмоль/л содержание ХС ЛПВП составило ($1,39 \pm 0,04$) ммоль/л ($p=0,0166$). Эти данные согласуются с данными литературы и свидетельствуют об улучшении липидного профиля плазмы крови при лечении магния оротатом [17]. При уровне эндотелина $<4,3$ фмоль/л уровень гликозилированного

Таблица 1. Биохимические показатели больных ХСН с сопутствующим СД 2-го типа и без него до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных		
	1-я (n=38)	2-я (n=30)	3-я (n=30)
Глюкоза крови, ммоль/л	$7,75 \pm 0,33$	$6,48 \pm 0,45$	$4,29 \pm 0,12$
β -липопротеиды, опт. ед.	$58,8 \pm 1,9$	$55,2 \pm 1,3$	$49,0 \pm 3,3$
Нитриты, мкмоль/л	$9,01 \pm 0,47$	$8,16 \pm 1,11$	$6,17 \pm 0,71$
Гликозилированный гемоглобин, ммоль/л	$10,16 \pm 0,42$	$11,14 \pm 0,34$	$6,85 \pm 0,83$

Таблица 2. Динамика биохимических показателей пациентов с ХСН и СД 2-го типа в процессе лечения

Показатель	1-я группа (n=38)		2-я группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глюкоза крови, ммоль/л	$7,75 \pm 0,33$	$7,02 \pm 0,28$	$6,48 \pm 0,45$	$6,10 \pm 0,15$
β -липопротеиды, опт. ед.	$58,8 \pm 1,9$	$50,5 \pm 1,3$	$55,2 \pm 1,3$	$52,10 \pm 0,74$
Триглицериды, ммоль/л	$1,98 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,13$	$1,76 \pm 0,35$	$1,25 \pm 0,41$
Коэффициент атерогенности	$2,39 \pm 0,04$	$1,79 \pm 0,07$	$2,23 \pm 0,10$	$1,95 \pm 0,23$
Эндотелин, фмоль/л	$3,16 \pm 0,19$	$2,13 \pm 0,13$	$3,05 \pm 0,47$	$2,74 \pm 0,14$
Нитриты, мкмоль/л	$9,01 \pm 0,47$	$11,42 \pm 0,46$	$8,16 \pm 1,13$	$10,17 \pm 0,61$
Нитраты, мкмоль/л	$19,07 \pm 0,67$	$22,02 \pm 0,58$	$18,05 \pm 0,10$	$20,04 \pm 0,12$
Магний, ммоль/л	$0,71 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,14$	$0,81 \pm 0,51$

Примечание. $p < 0,01$ при сравнении показателя до и после лечения.

гемоглобина составил ($10,63 \pm 0,48$) ммоль/л, а при уровне эндотелина $>4,3$ фмоль/л — ($8,68 \pm 0,82$) ммоль/л ($p=0,0467$).

Установлена обратная связь между уровнями магния плазмы крови и эндотелина. Так, при уровне магния $<0,49$ ммоль/л уровень эндотелина составил ($4,28 \pm 0,52$) фмоль/л, а при уровне магния $>0,49$ фмоль/л — ($3,01 \pm 0,20$) фмоль/л, что подтверждает данные о линейной корреляции уровней магния и эндотелина [15]. Определена связь между уровнями магния и глюкозы крови: у больных с уровнем магния $<0,59$ ммоль/л уровень глюкозы крови больше, чем у больных, у которых уровень магния $>0,59$ ммоль/л: ($8,85 \pm 0,61$) и ($7,31 \pm 0,39$) ммоль/л соответственно ($p<0,01$), что подтверждает ранее полученные данные исследования о том, что недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [14, 17]. Установлена прямая корреляция между уровнем магния и нитратов. Так, при уровне магния $<0,65$ ммоль/л содержание нитратов составляет ($16,81 \pm 0,86$) мкмоль/л, а при уровне магния $\geq 0,65$ ммоль/л — ($20,46 \pm 0,90$) мкмоль/л ($p=0,0077$).

Таким образом, показаны тесная связь уровня эндотелина с углеводным и липидным обменом и положительное влияние

магния оротата на уровни вазоконстрикторов (эндотелина) и вазодилататоров (нитратов, нитритов) и на углеводный обмен.

Выводы

1. У больных хронической сердечной недостаточностью в процессе комплексной терапии с применением магния оротата достоверно снижается уровень глюкозы крови, β -липопротеидов, эндотелина, а также повышаются уровни метаболитов оксида азота (NO_2 , NO_3) и магния в сыворотке крови, что оказывает положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию и течение хронической сердечной недостаточности.

2. Применение магния оротата в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа положительно влияет на липидный обмен, нормализует уровни вазоконстрикторов и вазодилататоров.

3. Препараты магния в комбинации со стандартной терапией больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа является более эффективной, чем стандартная.

Целесообразно провести исследование, направленное на патофизиологическое изучение дефицита магния у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

Литература

1. *Testamariam B.* Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C / *B. Testamariam, M. L. Brown, R. A. Cohen // J. Clin. Invest.* — 1991. — V. 87. — P. 1643–1648.
2. *Quyyumi A. A.* Endothelial function in health and disease; new insights into the genesis of disease / *A. A. Quyyumi // Am. J. Med.* — 1998. — V. 105. — P. 32S–39S.
3. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / *В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова [и др.] // Кардиология.* — 2001. — № 5. — С. 26–29.
4. *Lorenzi M.* Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death / *M. Lorenzi, E. Cagloero, S. Toledo // Diabetes.* — 1985. — V. 34. — P. 621–627.
5. *Go A. S.* Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / *A. S. Go // Circulation.* — 2001. — V. 103. — P. 2668.
6. *Демидова Т. Ю.* Особенности патогенеза артериальной гипертонии и применения ингибиторов АПФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета 2 типа : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / *Т. Ю. Демидова.* — М., 1997. — 22 с.
7. *Gibbons G. H.* Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: an therapeutic target / *G. H. Gibbons // Am. J. Cardiol.* — 1997. — V. 79. — P. 3–8.
8. *Vosel R. A.* Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review / *R. A. Vosel // Clin. Cardiol.* — 1997. — V. 20. — P. 426–432.
9. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes, Prevalence, incidence, and risk factors / *G. A. Nichols, T. A. Hillier, J. R. Erbey, J. B. Brown // Diabetes Care.* — 2001. — V. 24. — P. 1614–1619.
10. 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.* — 1991. — V. 40. — P. 102–110.
11. *Epstein M.* Diabetes and hypertension: the bad companions / *M. Epstein // J. Hypertens.* — 1997. — V. 15 (2). — P. S55–S62.

12. *Gianturco S. H.* Lipoprotein-mediated cellular mechanisms for atherogenesis in hypertriglyceridemia / S. H. Gianturco, W. A. Bradley // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1988. — V. 14. — P. 165–169.
13. 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.* — 1993. — V. 11. — P. 699–702.
14. *Jellinek H.* Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate (in German) / H. Jellinek, E. Takacs // *Arzneimittelforschung.* — 2000. — V. 50 (12). — P. 1071–1077.
15. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease / M. Shechter, M. Sharir, M. J. Labrador [et al.] // *Circulation.* — 2000. — V. 102. — P. 2353–2358.
16. *Head K. A.* Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies / K. A. Head // *Altern. Med. Rev.* — 2006. — V. 11 (4). — P. 294–329.
17. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association / B. Ma, A. B. Lawson, A. D. Liese [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2006. — V. 164 (5). — P. 449–458.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ І ЇЇ КОРЕКЦІЯ МАГНІЮ ОРОТАТОМ

П.Г. Кравчун, С.О. Крапівко, М.А. Лісова

Вивчали клінічну ефективність магнію оротату, ендотеліальну дисфункцію, ліпідний та вуглеводний обмін при дефіциті магнію. Встановлено, що у процесі терапії з використанням препаратів магнію оротату знижуються рівні глюкози крові, показників ліпідного профілю і нормалізуються рівні вазоконстрикторів і вазодилаторів.

Ключові слова: ендотелій, магнію оротат, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу.

THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATIENTS WITH CHRONICAL HEART FAILURE AND 2 TYPE DIABETES MELLITUS AND ITS CORRECTION BY MAGNESIUM OROTATE

P.G. Kravchun, S.O. Kravivko, M.A. Lesovaya

The clinical efficacy of magnesium orotate and endothelial dysfunction, lipid, carbohydrate changes were studied under magnesium deficit at patients with chronical heart failure and 2 type diabetes mellitus. It was determined, that therapy by Magnesium orotate the endothelium level and lipid data decrease and vasoconstrictors and vasodilators levels normalized.

Key words: endothelium, magnesium orotate, chronical heart failure, 2 type diabetes mellitus.

Поступила 29.09.09