

## ОПТИМІЗАЦІЯ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

©В. М. Ждан, І. П. Катеренчук

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

**РЕЗЮМЕ.** ЕндоТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ є ініціувальним фактором складових метаболічного синдрому. Існує взаємообумовленість та взаємозалежність між інсулінорезистентністю, ожирінням, порушеннями ліпідного обміну та артеріальною гіпертензією, інтегральним фактором цих складових є еНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, першопричиною якої є порушення синтезу оксиду азоту. Терапевтична концепція лікування пацієнтів, метою якої є відновлення адекватної біодоступності оксиду азоту і, як результат, поліпшення еНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ВОЗОДИЛАТАЦІЇ, визначає необхідність використання у комплексній терапії і профілактиці природного попередника оксиду азоту – L-аргініну. Обґрунтована доцільність використання донатора оксиду азоту Кардіоаргініну Здоров'я у комплексній терапії пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** метаболічний синдром, еНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, кардіоаргінін.

Метаболічний синдром (МС) через поширеність та значний вплив його компонентів на ризик серцево-судинних ускладнень є актуальною проблемою у повсякденній практиці сімейного лікаря. Поширеність його зростає в міру збільшення числа осіб з надмірною масою тіла та ожирінням.

На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, МС є «пандемією XXI століття», поширеність його коливається від 20 до 40 %, збільшується з віком і має деякі етнічні, статеві та вікові відмінності. Найчастіше метаболічний синдром виявляють у людей старше 60 років [26, 41], хоча в наш час відзначається зростання розвитку МС у осіб молодого віку [23].

Існують різноманітні класифікації та критерії діагностики МС. Зокрема, існують критерії Американської асоціації серця (АНА), ВООЗ, Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ), Міжнародної федерації діабету (IDF) [16, 25, 30].

Виявлення МС має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є зворотним, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зникнення чи принаймні зменшення виразності основних його проявів. Відповідно до класифікації, запропонованої експертами Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005), діагноз метаболічного синдрому може бути встановлений за наявності у пацієнта вісцерального ожиріння в поєднанні з двома або більше із нижчеперерахованих критеріїв: інсулінорезистентність; глюкоза крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л; артеріальний тиск  $\geq 130/85$  мм рт. ст. або медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії; окружність талії у чоловіків  $\geq 94$  см, у жінок  $\geq 80$  см; холестерин ліпопротеїдів високої щільності у чоловіків  $<1,03$  ммоль/л, у жінок  $<1,29$  ммоль/л або медикаментозна корекція дисліпідемії; тригліцериди  $\geq 1,7$  ммоль/л або медикаментозна корекція дисліпідемії [8, 10, 13].

Частота виявлення в популяції повного класу компоненти МС, як показали результати ве-

ликого мета-аналізу епідеміологічних досліджень, що включав 22561 чоловіка і 18495 жінок у віці 20–69 років, є низькою і становить у середньому 3,0 % у чоловіків і 3,4 % у жінок. Водночас поєднання трьох компонентів зустрічається значно частіше – 12,1 % і 11,9 % для чоловіків і жінок відповідно. Ще частішим явищем виявилось поєднання двох додаткових (крім ожиріння) компонентів МС – у 25,8 % чоловіків і у 21,9 % жінок, причому у більшості з них одним з додаткових критеріїв була артеріальна гіпертензія (АГ) [41].

У міжнародному дослідженні INTERHEART було показано, що в осіб з МС, незалежно від обраної сукупності та кількості додаткових критеріїв, ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, дуже високий і порівнянний з таким у хворих на цукровий діабет (ЦД) [35].

МС був виділений, поряд з ЦД, в окрему категорію факторів, що впливають на прогноз, оскільки було відзначено, що серцево-судинна захворюваність і смертність у людей з МС істотно вища, порівняно з особами без нього [19, 27, 33, 35].

Система стратифікації ризику, що враховує фактори ризику, ознаки субклінічного ураження органів мішеней, ЦД, МС та асоційовані клінічні стани, була розроблена на підставі результатів Фремінгемського дослідження («Фремінгемська модель») [31].

Сьогодні відомо, що МС характеризується збільшенням маси вісцерального (абдомінального) жиру, дисфункцією жирової тканини, зниженням чутливості периферійних тканин до інсуліну та гіперінсулінемією, які викликають розвиток порушень вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну та артеріальної гіпертензії [32]. Інсулінорезистентність є основним посередником проявів МС [36]. Відомо, що адипоцити виробляють більше 50 різних цитокінів (адипокінів) [40], які беруть участь у розвитку багатьох взаємопов'язаних па-

тологічних процесів, таких як резистентність тканин до інсуліну, дисфункція ендотелію, атеросклероз [24].

Розвиток серцево-судинних ускладнень обумовлений тим, що у осіб, які страждають на МС, збільшується схильність до тромбоутворення за рахунок підвищення активності активатора плазміногену і рівня адипокінів, а також відзначається розвиток ендотеліальної дисфункції [17].

Великого значення набуває ендотеліальна дисфункція, яка може бути визначена як неадекватне (збільшене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин. Одним з методів оцінки вираженості ендотеліальної дисфункції є визначення в крові факторів, що ушкоджують ендотелій, рівень яких корелює з ендотеліальною дисфункцією. До таких факторів належать гіперхолестеринемія, гіпергомоцистеїнемія, цитокіни (інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини (ФНП)) та ін. [21].

Вісцеральна жирова тканина є ендокринним органом, у ній секретується широкий спектр біологічно активних речовин – адипокіни, що здійснюють вплив на процеси прогресування атеросклерозу, тромбоутворення, інсулінорезистентність та ін. Серед них інтерлейкіни, ФНП-альфа, інгібітор тканинного активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, лептин, резистин, оментин та ін., більшість з яких мають негативні кардіометаболічні ефекти [40, 41].

За даними мета-аналізу великих досліджень, наявність МС асоціюється з субклінічним ураженням життєво важливих органів. Це проявляється

мікроальбумінурією, підвищенням жорсткості артерій, гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, причому багато з цих порушень виявляють навіть незалежно від наявності АГ [22].

Ендотелій судин являє собою гормонально активну тканину, яку умовно називають найбільшою “ендокринною залозою” людини. Унікальне положення клітин ендотелію на межі між циркулюючою кров’ю і тканинами робить їх найбільш уразливими для різних патогенних факторів, що знаходяться в системному і тканинному кровотоці. Саме ці клітини першими зустрічаються з реактивними вільними радикалами, з окисненими ліпопротеїнами низької щільності, з гіперхолестеринемією, з артеріальною гіпертензією, з гіперглікемією. Всі ці фактори призводять до пошкодження ендотелію судин, до дисфункції ендотелію як ендокринного органа і до прискореного розвитку ангіопатій та атеросклерозу.

З усіх факторів, які синтезуються ендотелієм, роль інтегрального чинника основних функцій ендотелію належить оксиду азоту (NO). Саме ця сполука регулює активність і послідовність “запуску” всіх інших біологічно активних речовин, які продукує ендотелій. Оксид азоту не тільки викликає розширення судин, а й блокує проліферацію гладком’язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові і володіє антиагрегантними властивостями.

Однак саме продукція NO є найбільш вразливою ланкою метаболічного синдрому, а дисфункція ендотелію обумовлює низку клінічних ефектів (рис. 1).



Рис. 1. Роль дисфункції ендотелію у розвитку складових метаболічного синдрому.

У хворих з МС серцево-судинний ризик завжди оцінюється як високий або дуже високий [31].

Все це вимагає проведення адекватної комплексної фармакотерапії, спрямованої як на оптимальну корекцію всіх наявних метаболічних порушень, так і на корекцію підвищеного рівня АТ.

При виборі конкретного лікарського засобу слід дотримуватись принципів персоналізованої

медицини, орієнтованої на максимальне зближення можливостей ліків і потреб пацієнта.

Доведено, що багато факторів ризику призводять до зниження синтезу і/або біодоступності оксиду азоту (NO) ендотелієм. Зараз розробляється нова терапевтична концепція лікування пацієнтів, метою якої є відновлення адекватної біодоступності NO і як результат – поліпшення ендотелійзалежної

вазодилатації (ЕЗВД). У цьому аспекті один із найбільш перспективних напрямів – використання природного попередника NO – L-аргініну.

L-аргінін ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), таким чином запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу [9].

ЕД є початковим етапом у патогенезі атеросклерозу. In vitro встановлено зниження продукції NO в клітинах ендотелію при гіперхолестеринемії. Недостатній синтез NO сприяє вільнорадикальному пошкодженню клітинних мембран. Окиснені ЛПНЩ посилюють експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, сприяючи моноцитарній інфільтрації субендотелію. У свою чергу, адекватний синтез NO інгібує процеси в ядрі атеросклеротичного пошкодження, включаючи агрегацію тромбоцитів, адгезію та міграцію моноцитів, проліферацію клітин гладких м'язів судин і вазоконстрикцію [15, 18, 29].

ЦД 2 типу асоціюється з такими підсилюючими ЕД змінами, як гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ, артеріальна гіпертензія і гіперглікемія [18].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабушкіна А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкіна // Укр. мед. часопис. – 2010. – 1 (75). – С. 24–30.
2. Грабарь Н. Кардиоаргинин-здоровье — новая оригинальная разработка ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» / А. В. Бабушкіна // Мистецтво лікування. – 2011. – № 4. – С. 62–66.
3. Громова О. А. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии / О. А. Громова, И. В. Гоголева // Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». – 2010. – № 1(230). – С. 36.
4. Дзяк Г. В. Досвід застосування метаболічної терапії при ІХС / Г. В. Дзяк // Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя». – 2011. – № 3. – С. 57.
5. Ивницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма / Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головкин, Г. А. Софронов. – СПб.: Лань, 1998. – 82 с.
6. Катеренчук І. П. Ефективність кардіоаргініну при асоційованих кардіологічних станах / І. П. Катеренчук // Матеріали науково-практичної конференції «Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування у клініці внутрішніх хвороб». – Харків, 2012. – С. 106.
7. Катеренчук І. П. Кардиальные эффекты аргинина и эффективность кардиоаргинина при сердечно-сосудистой патологии / И. П. Катеренчук // Кардиология: от науки к практике. – 2012. – № 2. – С. 20–26.
8. Коваленко В. М. Харчування і хвороби системи кровообігу: соціальні і медичні проблеми / В. М. Кова-

ленко // *Нова медицина: метаболічний синдром*. – 2004. – № 3(14). – С. 12–16.

9. Компендиум 2008 — лекарственные препараты (2008) / В. Н. Коваленко, А. П. Викторов (ред.). – К. : МОРИОН, 2008. – 2270 с.

10. Мітченко О. І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О. І. Мітченко // *Нова медицина: метаболічний синдром*. – № 3 (14). – 2004. – С. 20–24.

11. Назипова Д. А. Влияние янтарнокислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом / Д. А. Назипова, О. Б. Ибрагимов, В. Ф. Богоявленский и др. // *Казанский мед. журн.* – 2004. – № 1. – С. 24–29.

12. Динамика состояния больных острым инфарктом миокарда при лечении аспаркамом-Л, панангином и калия, магния аспарагинатом / В. И. Петров, П. А. Бакумов, А. В. Глинская, С. П. Воронин // *Вестн. Волгоградского гос. мед. унив.* – 2006. – № 4. – С. 28–31.

13. Смирнова І. П. Ожиріння / І. П. Смирнова // *Нова медицина: метаболічний синдром*. – 2004. – № 3 (14). – С. 17–19.

14. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneзиемии / А. А. Спасов, В. И. Петров, И. Н. Иежица [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 2010. – № 2. – С. 29–37.

15. Аргинин в медичинській практиці / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // *Журн. АМН України*. – 2004. – № 10. – С. 340–352.

16. Alberti K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabet. Med.* – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.

17. Alessi M. C. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis / M. C. Alessi, I. Juhan-Vague // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 995–1000.

18. Brown A. A. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease / A. A. Brown, F. B. Hu // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – № 73. – P. 673–686.

19. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study / D. Canoy, S.M. Boekholdt, N. Wareham [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. – 116. – P. 2933–2943.

20. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review / S. Chakraborti, T. Chakraborti, M. Mandal [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2002. – Vol. 238. – P. 163–179.

21. Chong A. ?A. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure / A. A. Chong, A. D. Blann, G. Lip // *Q. J. Med.* – 2003. – Vol. 96. – P. 253–267.

22. Cuspidi C. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure / C. Cuspidi, C. Sala, A. Zanchetti // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – № 6. – P. 731–743.

23. De Ferranti S. D. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / S. D. De Ferranti, S. K. Osganian // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 285–296.

24. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk / J. P. Despres, I. Lemieux, J. Bergeron [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – V. 28. – P. 1039–1049.

25. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome / D. Einhorn, G. M. Reaven, R. H. Cobin [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2003. – Vol. 9. – P. 237–252.

26. Ford E. S. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults / E. S. Ford, W. H. Giles, A. H. Mokdad // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2444–2449.

27. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10 year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study / W. Y. Fujimoto, R. W. Bergstrom, E. J. Boyko [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 1808–1812.

28. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance / G. H. Goossens // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 23. – P. 206–218.

29. Gornik H. L. Arginine and endothelial and vascular health / H. L. Gornik, M. A. Creager // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 2880–2887.

30. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.

31. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.

32. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis / B. Gustafson, A. Hammarstedt, C. X. Andersson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2276–2283.

33. Lakka H. M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2709–2716.

34. Lekakis J. P. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension / J. P. Lekakis, S. Papathanassiou, T. G. Papaioannou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 317–323.

35. Mente A. For the INTERHEART Investigators Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction / A. Mente, S. Yusuf // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2390–2398.

36. Lann D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome / D. Lann, D. LeRoith // *Med. Clin. North Am.* – 2007. – V. 91. – P. 1063–1077.

37. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels / P. Piatti, G. Fragasso, L. D. Monti [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 429–436.

38. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients / P. M. Piatti, L. D. Monti, G. Valsecchi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 875–880.

39. Qidwai T. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene polymorphism and disease prevalence / T. Qidwai, F. Jamal // *Scand. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 375–387.



Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

40. Trayhurn P. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity / P. Trayhurn, I. S. Wood // Biochemical Society Transactions. – 2005. – Vol. 33. – P. 1078–1081.
41. Trevisan M. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group / M. Trevisan, J. Lui, A. Menotti // Am. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 148. – P. 958–966.
42. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji, N. Yanagihara // Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 128. – P. 499–508.

## **OPTIMIZATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION CORRECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN FAMILY DOCTORS PRACTICE**

**©V. M. Zhdan, I. P. Katerenchuk**

*Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy»*

SUMMARY. Endothelial dysfunction is an initializing factor for components of metabolic syndrome. There are an interdependence and relationship between the insulin resistance, obesity, lipids metabolism abnormalities and arterial hypertension. The integral factor of these components is endothelial dysfunction, which is the root cause of a violation in nitric oxide synthesis. The therapeutic concept of treating patients whose goal is to restore an adequate bioavailability of NO and, as a result, improved endothelium vasodilation, determines the necessity to use the natural precursor of NO - L-arginine for the treatment and prophylaxy purposes. The appropriateness of NO-donator Cardioargin-Zdorovya usage as a part of the complex treatment in patients with metabolic syndrome in family doctors practice is established.

KEY WORDS: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, cardioarginin.

Отримано 10.03.2014