

L-аргинин в лечении пациентов с сахарным диабетом и диабетической кардиомиопатией

Ю.Б. Бельчина,
Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Целью исследования было изучение внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста и оценка целесообразности и эффективности применения L-аргинина для коррекции выявленных нарушений. **Материал и методы.** Оценка систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проведена у 70 больных СД1 и у 30 лиц контрольной группы аналогичного возраста. Исследование проводили в дуплексном режиме (сочетание 2-мерной ЭхоКГ и ДЭхоКГ). Традиционная терапия была дополнена L-аргинином (4,2% раствор препарата Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина). Курс лечения составил 10 дней. Затем препарат назначался в виде питьевого раствора в течение 1 мес. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии L-аргинина на функциональное состояние внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия, миокард, диастолическая дисфункция, эндотелий, L-аргинин.

Среди осложнений сахарного диабета (СД) поражение сердечно-сосудистой системы представляет особый интерес, так как является одной из основных причин повышенной смертности среди этого контингента больных. У больных СД в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции, встречаются ишемическая болезнь

сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ) с церебральными осложнениями, внезапная коронарная смерть вследствие развития автономной кардиальной нейропатии. Сосудистые изменения, приводящие в дальнейшем к клиническим проявлениям и развитию инвалидности, могут закладываться уже на самых ранних стадиях заболевания. Поэтому актуальными являются вопросы ранней диагностики поражения сердца задолго до его клинических проявлений. В этом случае

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова

своевременное подключение корригирующей терапии способствовало бы отдалению сроков появления указанных осложнений СД (или их возможному устранению), что могло бы повысить качество жизни больных и продлить период их трудоспособности в наиболее активном возрастном периоде.

Согласно статистическим данным, изменения в сердечно-сосудистой системе, обусловленные диабетом, наблюдаются у 90-100% больных [1, 2]. Кардиальная патология у больных СД проявляется ИБС, АГ, автономной нейропатией и кардиомиопатией. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП), возникающая у больных СД как 1-го, так и 2-го типа, ведет к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Поскольку раннее выявление и лечение кардиомиопатии является важным звеном профилактики возможной ИБС и сердечной недостаточности, а клинические проявления данной патологии сердца весьма скудны и неспецифичны, особенно на начальных стадиях развития, большую роль в диагностике играют инструментальные методы исследования, позволяющие диагностировать ДКМП на ранних стадиях [3-6].

В миокарде при СД возникают дистрофические изменения, в патогенезе которых имеют значение первичное нарушение метаболизма кардиомиоцита (обусловленное нарушением всех видов обмена), микроангиопатия, т.е. поражение мелких артерий миокарда, нейропатия, приводящая к нарушению регуляции сердечного ритма, а также снижение «податливости» миокарда левого желудочка, связанное с развитием интерстициального кардиосклероза и нарушением деятельности клеточных органелл, контролирующих транспорт ионов, особенно ионов Ca^{2+} .

Окислительный стресс играет важную роль в нарушении эндотелийзависимой регуляции коронарного кровотока, а также в развитии периваскулярного фиброза и изменений в автономных нервных волокнах и в сократительной системе миокарда [7].

Таким образом, по современным представлениям, поражение сердечной мышцы при диабете обусловлено сочетанием диабетической автономной кардиальной нейропатии и диабетической микроангиопатии. В свою очередь, диабетическая микроангиопатия характери-

зуется утолщением базальной мембраны, отложением в ней иммунных комплексов, пролиферацией эндотелия вследствие нарушения обмена полисахаридов, повышением проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы и других макромолекул, увеличением количества гликированных белков и других макромолекул в сосудистой стенке, снижением кровотока, что приводит к гипоксии и ухудшению питания эндотелия. Понятие «дисфункция эндотелия» ассоциируется со снижением биодоступности NO (принято считать, что продукцию NO эндотелием *in vivo* достоверно отражает состояние эндотелийзависимой вазомоторной функции). Дисфункциональный эндотелий, не образуя достаточных количеств NO, активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии. Дефицит NO способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, пролиферации ГМК и тромбозу и таким образом оказывает провоспалительное/проатерогенное действие. Основная защитная роль в интактном эндотелии принадлежит оксиду азота (NO), обеспечивающему вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов и обладающему антипролиферативным, антиапоптотическим и антитромботическим эффектами. Синтез NO осуществляется при участии эндотелиальной NO-синтазы (фермента, секретируемого клетками эндотелия под воздействием ламинарного кровотока), а также химических медиаторов, таких как ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембране клеток эндотелия [8-12].

NO ингибирует процессы окисления ЛПНП, вмешивается в воспалительные реакции при атеросклерозе, ингибируя экспрессию лейкоцитарных молекул адгезии и ухудшая таким образом прилипание лейкоцитов и моноцитов к эндотелию. Кроме того, NO предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов и синтез эндотелина [13].

Таким образом, нарушение синтеза NO и развивающееся вследствие этого снижение его биологической активности — одна из причин начала заболевания, его прогрессирования и клинической манифестации кардиальных осложнений при СД [14].

Вследствие значительно большего риска развития сердечно-сосудистой патологии

Оригінальні дослідження

больные СД требуют особого внимания кардиологов и эндокринологов, более активного подхода к терапии и профилактике сосудистых осложнений. Соответственно, лечение этой категории больных должно предусматривать как воздействие на доказанные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии, так и на коррекцию метаболических нарушений.

В последние годы возрос интерес к препаратам, содержащим аргинин [15-19]. L-аргинин принадлежит к полунезаменимым кислотам, впервые выделен в 1886 году. В 1995 году признали, что аргинин — продукт гидролиза белков, а в 1910 году установили его строение. С едой взрослый человек потребляет 5,4 г аминокислоты, но биодоступность аргинина незначительна, потому что фермент аргиназа в слизистой оболочке тонкого кишечника разрушает его, и только 50% потребляемого с едой аргинина поступает в воротную вену и в дальнейшем в круг кровообращения [20].

Оксид азота является главным соединением в регуляции сосудистого тонуса, микроциркуляции и других жизненно важных процессов. Главным источником оксида азота является L-аргинин. В настоящее время существует достаточное количество экспериментальных и клинических работ, подтверждающих целесообразность применения L-аргинина при заболеваниях, развитие которых сопровождается дефицитом NO.

Лечебно-профилактическое влияние L-аргинина на патогенетические проявления гипоксии и эндотелиальной дисфункции характеризовалось увеличением синтеза оксида азота, уменьшением процессов перекисного окисления липидов, восстановлением функции системы антиоксидантной защиты и энергообеспечения митохондрий в печени [21, 22].

Аргинин не только является предшественником NO, он оказывает ингибирующее влияние на процессы развития атеросклероза и блокирует активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию и адгезию тромбоцитов, а также синтез протеинов адгезии Vcam1 MCP1. L-аргинин, оказывая антиоксидантное действие, подавляет синтез эндотелина-1, препятствует избыточному накоплению внеклеточного матрикса. Препараты аргинина обладают значительным кардиопротекторным эффек-

том при неблагоприятном влиянии гипоксии, питуитриновом коронарораспазме в эксперименте [23].

В опытах на животных показано, что аргинин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию в сосудах и на уровне микроциркуляции, и в плечевой артерии больных ИБС.

Противовоспалительное действие L-аргинина связано с ингибированием нейтрофилов, снижением образования провоспалительных цитокинов через NO-синтазный механизм.

Целью данной работы было изучение функционального состояния внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста, а также оценка целесообразности и эффективности применения L-аргинина для коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

Оценку систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проведено у 70 больных СД1 и у 30 лиц контрольной группы аналогичного возраста. Исследование проводили в дуплексном режиме (сочетание 2-мерной ЭхоКГ и ДЭхоКГ), который позволяет изучать последовательно митральный и трикуспидальный потоки крови и характеризовать наполнение обоих желудочков.

Результаты и их обсуждение

При анализе отношения пиковых показателей E/A, где E — ранний диастолический пик, A — второй пик, образующийся в поздней диастоле во время сокращения предсердий, изменений его величин у больных СД по сравнению с контрольной группой не выявлено. Так, в группе больных СД отношение E/A составляло $1,55 \pm 0,14$, в контрольной группе — $1,49 \pm 0,03$ ($p > 0,05$). Сравнивая показатели величины пика E ($1,73 \pm 0,17$ м/с) и пика A ($1,46 \pm 0,19$ м/с) с таковыми контрольной группы ($1,35 \pm 0,08$ м/с и $0,9 \pm 0,08$ м/с соответственно), также достоверной разницы не выявили ($p > 0,05$).

По результатам анализа длительности периода изоволюмической релаксации (IVRT), который у больных СД был равен $102,29 \pm 2,18$ мс, а в контрольной группе — $82,33 \pm 1,32$ мс ($p < 0,05$), и времени замедления

(deceleration time DT) ЛЖ ($225,87 \pm 6,21$ мс) против $195,17 \pm 3,66$ мс в контрольной группе ($p < 0,05$) установлено их увеличение.

Согласно нашим данным, у 46 (65,7%) из 70 больных СД1 выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ, что составляет 2/3 обследованных пациентов.

По результатам сравнительной характеристики показателей DT и IVRT достоверная разница с показателями контрольной группы была выявлена в группе больных с длительностью заболевания СД от 6 до 10 лет и более 10 лет. Наиболее ранние достоверные изменения показателя DT выявлены у больных, страдающих СД более пяти лет. Интервал DT, который отражает скорость снижения градиента давления ЛП-ЛЖ, удлиняется при повышении давления в аорте и замедлении миокардиальной релаксации. Таким образом, мы можем предположить, что данные изменения присутствуют уже в начале заболевания СД, хотя клинически не проявляются. IVRT левого желудочка определяется скоростью релаксации миокарда и зависит от нагрузочных условий. Достоверное изменение IVRT отмечено у пациентов с длительностью заболевания СД более 5 лет.

Для иллюстрации применения препарата L-аргинина приводим клинический случай.

Больной В.И., 37 лет, болен СД 17 лет. По результатам обследования HbA1c составил 8,1%, показатели липидного обмена и биохимические показатели — в пределах нормы. Микро- и макроангиопатия сосудов нижних конечностей 2-й ст. Общий анализ крови и мочи — без патологических изменений. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) при оценке диастолической функции: период изоволюмического расслабления (IVRT) — 104 мс (больше нормы), фаза медленного диастолического наполнения (DT) — 124 мс (норма), пиковые отношения максимальной скорости раннего диастолического потока (PeakE) к скорости тока, обусловленного систолическим предсердия (Peak), $Peak E/Peak A = 0,8/1,5 = 0,53$ (меньше нормы). По этим показателям у больного диагностирована диастолическая дисфункция ЛЖ.

На фоне интенсивной инсулинотерапии назначен L-аргинин (4,2% раствор препарата Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина). Курс

лечения составил 10 дней. Затем препарат назначался в виде питьевого раствора. Дозировка Тивортина — по две мерные ложки 3 раза в день. Курс составил 30 дней.

Через 3 месяца больному проведено ЭхоКГ, по данным которой показатели диастолической функции составили: IVRT — 98 мс (норма), DT — 129 мс (норма), пиковые отношения сохранены $E/A = 1,1/0,9 = 1,2$ (норма). У больного не выявлено нарушений диастолической функции, отмечается нормализация вышеуказанных показателей, то есть нормализация процессов релаксации левого желудочка.

Выводы

1. Полученные нами данные свидетельствуют о позитивном влиянии L-аргинина на функциональное состояние внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста.
2. Продолжение исследований клинико-фармакологических свойств L-аргинина и его производных как перспективных лекарственных средств будет способствовать эффективному лечению и улучшению состояния больных сахарным диабетом.

Список использованной литературы

1. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 2012:117. (Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations for improving health in modern conditions (Analytical and statistical manual). Kyiv, 2012:117).
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e38-360.
3. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2012 May;17(3):325-44.
4. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*. 2013 Oct 15;4(5):177-89.
5. Tarquini R, Pala L, Brancati S, Vannini G, De Cosmo S, Mazzocoli G, et al. Clinical approach to diabetic cardiomyopathy: a review of human studies. *Curr Med Chem*. 2017 Jul 5.
6. Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, Abboud HE. Diabetic cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J*. 2015 Jul;45(4):266-72.
7. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 May;24(4):165-9.
8. Кравчун НА, Чернявская ИВ. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты. Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади» № 1 (33) березень 2016 р. (Kravchun NA, Chernyavskaya IV. Endothelial dysfunction in

Оригінальні дослідження

- diabetes mellitus: theoretical and practical aspects. Zdorov'ya Ukrainy. Temachniy nomer «Diabetologiya, Tiroidologiya, Metabolichni rozladi» № 1 (33) berezen' 2016).
9. DUBY S, GALLEGOS D, CABRERA L, SOBREVIA L, ZUNIGA L, GONZALEZ M. Cardiovascular action of insulin in health and disease: Endothelial L-arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol.* 2016; 7:74.
 10. YANG G, LUCAS R, CALDWELL R, YAO L, ROMERO MJ, CALDWELL RW. Novel mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *J Cardiovasc Dis Res.* 2010 Apr;1(2):59-63.
 11. BOHLEN HG. Nitric oxide and the cardiovascular system. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):808-23.
 12. SCHALKWIJK CG, STEHOUWER CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2005 Aug;109(2):143-59.
 13. DIAS RG, NEGRÃO CE, KRIEGER MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011 Jan;96(1):68-75.
 14. TESSARI P, CECCHET D, COSMA A, VETTORE M, CORACINA A, MILLIONI R, et al. Nitric oxide synthesis is reduced in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes.* 2010 Sep;59(9):2152-9.
 15. Иманкулова АС, Нурманбетов ДН, Белеков ЖО, Акматов НЭ, Султангазиев РА. Применение тивортин в комплексном лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы. *Вестник КРСУ.* 2014;14(7):146-50. (Imankulova AS, Nurmanbetov DN, Belevkov ZO, Akmatov NE, Sultangaziyev RA. The use of tivortin in the complex treatment of the neuroischemic form of the diabetic foot syndrome. *Vestnik KRSU.* 2014; 14(7):146-50).
 16. RAJAPAKSE NW, CHONG AL, ZHANG WZ, KAYE DM. Insulin-mediated activation of the L-arginine nitric oxide pathway in man, and its impairment in diabetes. *PLoS One.* 2013 May 2;8(5):e61840.
 17. Слободський ВА. Досвід застосування препарату Тивортин® аспартаг при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. *Український медичний часопис* 2009;5(73) IX-X. (Slobodskiy VA. Experience of Tivortin® aspartate application in treating patients with stable angina pectoris. *Ukrayins'kyi medychnyi chasopys.* 2009;5(73) IX-X).
 18. Шодикіулова ГЗ. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана. *Казанский медицинский журнал.* 2014;9(3):326-31. (Shodikulova GZ. Influence of L-arginine on endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse. *Kazanskiy medytynskiy zhurnal.* 2014;9 (3):326-31).
 19. MENG Q, COONEY M, YEPURI N, COONEY RN. L-arginine attenuates Interleukin-1 β (IL-1 β) induced Nuclear Factor Kappa-Beta (NF- κ B) activation in Caco-2 cells. *PLoS One.* 2017 Mar 23;12(3): e0174441.
 20. FRITZ JH. Arginine cools the inflamed gut. *Infect Immun.* 2013 Oct; 81(10):3500-3502.
 21. MEYERS DE, BASHA HI, KOENIG MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(4):385-94.
 22. KORISH AA. Multiple antioxidants and L-arginine modulate inflammation and dyslipidemia in chronic renal failure rats. *Ren Fail.* 2010 Jan;32(2):203-13.
 23. JABIECKA A, BOGDACSKI P, BALCER N, CIESLEWICZ A, SKOIUDA A, MUSIALIK K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Mar;16(3):342-50.

(Надійшла до редакції 31.01.2018 р.)

L-аргінін у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом і діабетичною кардіоміопатією

Ю.Б. Бельчіна, Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Метою дослідження було вивчення внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЦД1 молодого віку та оцінка доцільності й ефективності застосування L-аргінину для корекції виявлених порушень. **Матеріал і методи.** Оцінку систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) здійснено в 70 хворих на ЦД1 і в 30 осіб контрольної групи аналогічного віку. Дослідження проводили в дуплексному режимі (поєднання 2-мірної ЕхоКГ і ДЕхоКГ). Традиційну терапію доповнювали L-аргініном (4,2% розчин препарату Тивортин, «Юрія-Фарм», Україна). Курс лікування становив 10 днів. Потім препарат призначали у вигляді питного розчину протягом 1 міс. **Результати.** Отримані дані свідчать про позитивний вплив L-аргінину на функціональний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЦД1 молодого віку. **Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, міокард, діастолічна дисфункція, ендотелій, L-аргінін.

L-arginine in the treatment of patients with diabetes mellitus and diabetic cardiomyopathy

Yu.B. Belchina, L.K. Sokolova

Institute of Endocrinology and Metabolism. V.P. Komissarenko of the NAMS of Ukraine

Abstract. The aim of the study was to study the functional state of intracardiac hemodynamics in young patients with type 1 diabetes (T1D), and to evaluate the expediency and efficiency of L-arginine use to correct the revealed disorders. **Materials and methods.** Assessment of systolic and diastolic functions of the left ventricle (LV) was performed in 70 patients with T1D and in 30 controls of the same age. The study was carried out in a duplex mode. Traditional therapy was supplemented with L-arginine (4.2% solution of Tivortin, Yuriya-Pharm, Ukraine). The course of treatment consisted of 10 days. Then the drug was administered in the form of a drinking solution for 1 month. **Results.** The data obtained testify to the positive effect of L-arginine on the functional state of intracardiac hemodynamics in patients with T1D of young age.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, myocardium, diastolic dysfunction, endothelium, L-arginine.