

Метаболизм оксида азота и резистентность к инсулину у больных с эссенциальной гипертензией и ремоделированием левого желудочка на фоне длительной антигипертензивной терапии

В.А. Бобров, В.И. Зайцева, И.Г. Фирсова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эссенциальная гипертензия, оксид азота, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность

Среди кардиальной патологии эссенциальная артериальная гипертензия (ЭГ) лидирует по распространенности и причинам инвалидизации и смертности населения во всем мире [2]. Течение и прогноз заболевания во многом зависят от поражения органов-мишеней и других факторов сердечно-сосудистого риска. На сегодня однозначно установлено, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важнейшим независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [22].

Важными звеньями развития ЭГ и весомыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются эндотелиальная дисфункция с нарушениями в цикле оксида азота [9] и состояние инсулинорезистентности (ИР) [21], патогенетическая взаимосвязь которых отмечена в ряде работ [24, 25].

Поэтому в соответствии с основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) – максимальным уменьшением общего сердечно-сосудистого риска и смертности – при подборе рациональной терапии наряду со способностью вызывать снижение артериального давления (АД) необходимо учитывать специфические свойства препаратов, в частности, органопротекторное действие и метаболические эффекты [13]. В связи с этим, актуальным являются уточнение патогенетических механизмов формирования ЭГ и характера их изменений под влиянием известных антигипертензивных средств, а также разработка на основании этого критериев

назначения и контроля лечения. Это в ряде случаев может помочь избежать неудовлетворительного опыта применения медикаментозной терапии в клинической практике.

Согласно результатам исследований последних лет, из антигипертензивных препаратов 1-го ряда, применяемых с целью обратного развития ГЛЖ, лидируют антагонисты ангиотензиновых рецепторов (ААР) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [20, 26]. В клинической практике широко используют такие представители ИАПФ и ААР, как эналаприл, лозартан.

Цель исследования – изучить уровень конечных метаболитов NO и показатели инсулинорезистентности, их взаимосвязь со структурно-функциональными параметрами левого желудочка у больных с эссенциальной гипертензией и ремоделированием левых камер сердца, а также провести сравнительный анализ влияния терапии этими препаратами на вышеназванные показатели.

Материал и методы

В исследование вошли 40 больных (25 мужчин и 15 женщин) с мягкой и умеренной АГ (показатели офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД составили соответственно $(161 \pm 7,2)$ и $(97,3 \pm 4,38)$ мм рт. ст.). Средний возраст обследованных – $(53,63 \pm 5,58)$ года, а анамнез ЭГ – $(7,67 \pm 2,5)$ года. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе составил $(30,11 \pm 3,38)$ кг/м², что свидетельствовало о

превалировании пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени (45 % больных с ожирением I степени). Критериями включения были уровень САД и/или ДАД $\geq 140/90$, но $< 180/110$ мм рт. ст. в конце периода отмены всех антигипертензивных препаратов, а также наличие признаков ГЛЖ или концентрического ремоделирования ЛЖ согласно критериям Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (2007): индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин либо, при нормальном ИММ ЛЖ, величина относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ более 0,42 [13].

Не включали в исследование пациентов с уровнем АД $\geq 180/110$ мм рт. ст., вторичной АГ, клиническими признаками ИБС либо других заболеваний, требующих приема лекарственных средств.

Наряду с врачебным осмотром и рутинным клиническим обследованием с измерением офисного АД, всем больным проводили амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате ЕС – ЗН/АВР (Labtech, Венгрия) с определением стандартных показателей [3].

Всем больным проводили доплерэхокардиографическое исследование и дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате Toshiba Nemio 20.

При доплерэхокардиографическом исследовании запись и расчеты параметров выполняли в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [15]. Определяли конечносистолический и конечнодиастолический размеры ЛЖ, индексы сферичности ЛЖ в систолу и диастолу, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), рассчитывали ОТС, массу миокарда (ММ) ЛЖ методом PennCube; показатели внутрисердечной и системной гемодинамики: конечнодиастолический (КДО), конечносистолический (КСО) и ударный объемы ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, объемно-массовое соотношение КДО/ММ ЛЖ, общее периферическое сопротивление сосудов, интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ, конечносистолическое меридиональное напряжение (стресс) ЛЖ. Рассчитывали индексы: КДО (ИКДО), КСО (ИКСО), ИММ ЛЖ.

Для оценки диастолического наполнения ЛЖ использовали импульсно-волновое исследование трансмитрального потока с цветовым

картированием, а также тканевое доплеровское исследование диастолического подъема основания ЛЖ в апикальной 4-камерной позиции с контрольным объемом в латеральной части митрального кольца. При этом оценивали скорости раннего (E) и предсердного (A) наполнения ЛЖ, их соотношение (E/A), время замедления раннедиастолического потока (DT) и время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Соответственно, при тканевом исследовании определяли аналогичные показатели для движения митрального кольца: E', A', E'/A', IVRT'. Для исключения влияния частоты сокращений сердца на показатели DT, IVRT (IVRT') их величины соотносили с интервалом RR. При цветовом картировании трансмитрального кровотока (M-режим) определяли скорость распространения раннедиастолического потока Vp.

Для оценки процессов сосудистого ремоделирования выполняли дуплексное сканирование общих сонных артерий с помощью линейного датчика с частотой 9 МГц. Определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии общепринятым методом [7]. Пограничным значением считали толщину КИМ 0,9 мм [13].

Уровень нитритов и нитратов как показателей содержания NO в организме определяли в сыворотке венозной крови методом, базирующимся на восстановлении нитратов до нитритов с определением последних реакцией с реактивом Гриса [6]. За 2 сут до исследования больным назначали специальную диету с целью предотвращения пищевой контаминации нитратами и нитритами. Рассчитывали показатели суммарного уровня нитритов-нитратов, а также нитрит- и нитрат-аниона. Полученные данные сравнивали с результатами лиц контрольной группы. В контрольную группу вошли 14 практически здоровых лиц (9 мужчин и 5 женщин, средний возраст – (51,3±6,7) года).

Параллельно в сыворотке крови изучали содержание общего холестерина, триглицеридов и глюкозы. Уровень инсулина определяли в венозной крови натощак методом иммуноферментного анализа с использованием набора DRG Insulin (Elisa, США). Для оценки ИР рассчитывали индекс НОМА, величину которого выше 2,77 оценивали как проявление ИР [27].

Для оценки эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса всем больным была выполнена проба потокзависимой (эндо-

телийзависимой) вазодилатации по методике D.S. Celermajer и соавторов [7]. С помощью линейного датчика 9 МГц диаметр плечевой артерии измеряли в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба в состоянии покоя за 30 с до компрессии, вызванной с помощью манжеты сфигмоманометра, наложенной выше места визуализации плечевой артерии и накачанной до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое. Продолжительность компрессии составляла 5 мин. Диаметр плечевой артерии определяли на 60-й секунде после удаления воздуха из манжеты. Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине. Нормальным считали прирост диаметра плечевой артерии более 10 %.

Пациентам, ранее получавшим антигипертензивную терапию, за 2 нед до включения в исследование отменяли все антигипертензивные препараты, после чего оценивали исходный уровень АД и соответствие критериям включения в исследование.

Всем пациентам до начала лечения, через 12 и 24 нед терапии были проведены следующие исследования: общеклиническое обследование с измерением офисного САД и ДАД, биохимическим исследованием крови и регистрацией ЭКГ в покое; СМАД; доплерэхокардиографическое исследование; в исходном состоянии и через 24 нед лечения определяли уровень инсулина крови и метаболитов оксида азота. Контроль офисного АД и регистрацию побочных явлений проводили каждые 2 нед терапии.

Все больные были рандомизированы на две группы: пациенты 1-й группы (n=21) получали лозартан (кросарт, Кусум Хелтхкер, Индия) в начальной дозе 50 мг один раз в сутки утром, 2-й группы (n=19) – эналаприла малеат (энап, KRKA, Словения) в начальной дозе 10 мг один раз в сутки. В дальнейшем, при отсутствии побочных реакций и недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед дозу эналаприла увеличивали до 10 мг 2 раза в сутки, а далее при необходимости – на 5 мг каждую неделю до достижения дозы 20 мг 2 раза в сутки. Дозу лозартана увеличивали через 3 нед до 100 мг один раз в сутки. Если адекватного снижения уровня АД в течение 6 нед достичь не удавалось, допускалось назначение гидрохлоротиазида (Борщаговский ХФЗ, Украина) в дозе 12,5 мг один раз в сутки в дополнение к проводимой терапии. В качестве критерия эффективности

антигипертензивной терапии было принято снижение офисного ДАД на 10 % или 10 мм рт. ст. и офисного САД – на 15 мм рт. ст. Целевым уровнем офисного АД считали 140/90 мм рт. ст. и ниже.

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 6.0. Для оценки различий между группами при распределении, близком к нормальному, применяли критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический тест Манна – Уитни. Для динамической оценки показателей использовали парный Т-тест или критерий Вилкоксона. Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследование вошли 40 пациентов с гипертрофией миокарда (ИММ ЛЖ – $142,35 \pm 22,06$ г/м²), явлениями атеросклероза брахиоцефальных артерий (КИМ общей сонной артерии – $1,1 \pm 0,18$ мм) и выраженной гиперхолестеринемией – $6,22 \pm 0,99$ ммоль/л. У 95 % из них отмечали два и более признака высокого сердечно-сосудистого риска.

Наряду с этим, у 85 % обследованных больных в периферической крови зарегистрировано повышение суммарного уровня нитритов-нитратов – в среднем по группе $34,78 \pm 7,96$ мкмоль/л, что на 54 % превышает значение общепринятой нормы (табл. 1). Этот показатель увеличивался за счет возрастания как нитрит-аниона, так и нитрат-аниона (но в меньшей степени) и сочетался с умеренной гиперинсулинемией по сравнению с контрольной группой. Хотя уровень глюкозы крови натощак у пациентов, вошедших в исследование, не превышал таковой в норме, индекс НОМА в среднем по группе был существенно (на 30 %) увеличен, что свидетельствовало о развитии состояния ИР. У 22 (55 %) из 40 обследованных индекс НОМА превышал 2,77, что является несомненным признаком ИР.

Как известно, гиперинсулинемия является важным компонентом формирования и прогрессирования ЭГ и способствует развитию гипер-

Таблица 1

Показатели углеводного обмена и уровни нитрит-нитрат-анионов в крови у больных с ЭГ в исходном состоянии

Показатель	Величина показателя (M±SD) в группах	
	контрольной (n=14)	основной (n=40)
Инсулин крови, мкМЕ/мл	12,96±4,57 (ОН 2,0–25,0)	17,36±10,04
Суммарный уровень нитратов-нитритов, мкмоль/л	24,86±4,88 (ОН 22,78±2,05)	34,78±7,96*
Нитрит-анион, мкмоль/л	6,14±2,18 (ОН 7,93±0,6)	11,98±4,33*
Нитрат-анион, мкмоль/л	18,71±4,18 (ОН 14,37±1,73)	22,79±5,53°
Индекс НОМА	2,37±0,75 (ОН<2,77)	3,6±2,2

Примечание. ОН – общепринятая норма. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе: * – $P<0,001$; ° – $P<0,05$.

Таблица 2

Корреляционные связи индекса НОМА у больных с ЭГ

Показатель	r	P
ТГ	0,35	<0,05
ИМТ	0,39	<0,01
ОТС ЛЖ	0,37	<0,01
E	-0,42	<0,01
E/A	-0,41	<0,01
DT/RR	0,48	<0,01
IVRT/RR	0,42	<0,01
E'	-0,37	<0,01

трофии миокарда и гладкомышечных элементов периферических сосудов, а также дислипотеинемии. Это подтверждают и результаты нашего исследования. Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между уровнями инсулина и триглицеридов (ТГ) в периферической крови ($r=0,45$, $P<0,05$), на уровне тенденции отмечена прямая связь уровня инсулина крови с ОТС ЛЖ ($r=0,39$, $P=0,06$) и КИМ сонной артерии ($r=0,38$, $P=0,07$).

Известно, что гиперинсулинемия является следствием ИР, индекс НОМА, как известно, тесно коррелирует с состоянием ИР. В нашем исследовании были установлены корреляционные связи этого показателя с уровнем ТГ и ИМТ (табл. 2) – составными признаками синдрома ИР. Кроме того, отмечено выраженную корреляционную связь индекса НОМА с ОТС ЛЖ и пока-

Таблица 3

Показатели нитрит- и нитрат-анионов крови у больных с ЭГ в зависимости от степени эндотелийзависимой вазодилатации

Показатель	Величина показателя (M±SD) в группах	
	больных с ЭЗВД < 10 % – нет дисфункции (n=20)	больных с ЭЗВД > 10 % – есть дисфункция (n=20)
Нитрат-нитрит-анионы, мкмоль/л	38,05±8,40	28,80±5,48*
Нитрит-анион, мкмоль/л	12,58±4,38	9,15±3,050°
Нитрат-анион, мкмоль/л	25,48±5,30	19,65±5,23 ^Δ

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов без эндотелиальной дисфункции: * – $P<0,001$; ° – $P<0,05$; ^Δ – $P<0,01$.

зателями диастолической функции сердца, наиболее ранними маркерами поражения сердца при АГ (см. табл. 2).

Повышенное содержание в крови нитритов-нитратов может быть следствием увеличения синтеза оксида азота за счет избыточной экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) или за счет активации нитритредуктазных систем, что происходит в условиях системной гипоксии с генерацией повышенных количеств реактивных форм кислорода [5, 12]. Индукция iNOS на ранних стадиях гипертензии и атеросклероза имеет большое компенсаторно-адаптивное значение [8], но с развитием заболевания избыточное образование NO приводит к синтезу пероксинитрита, обладающего цитотоксическим и проапоптотическим влиянием и подавляющего активность эндотелиальной NOS (eNOS). В результате – прогрессирующее снижение продукции эндотелиального NO с активацией тромбоцитов, моноцитов-макрофагов и выработкой цитокинов и факторов роста, пролиферацией гладкомышечных клеток, ремоделированием и нарушением эндотелийзависимого расслабления сосудов [5, 8].

Косвенным подтверждением этого могут служить результаты пробы эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Так, у 20 больных со сниженной способностью к вазодилатации (<10 %) в отличие от остальных пациентов с нормальными показателями ЭЗВД регистрировали статистически значимое повышенное содержание нитритов-нитратов (табл. 3). У 15 пациентов со значительным (более

Таблица 4

Характеристика больных с ЭГ в зависимости от уровня индекса НОМА

Показатель	Величина показателя (M±SD) у пациентов		P
	с индексом НОМА < 2,77 (n=18)	с индексом НОМА > 2,77 (n=22)	
Анамнез ЭГ, годы	6,82±2,46	8,32±2,44	P=0,067
ТГ, ммоль/л	1,39±0,32	1,94±1,21	P=0,056
ИМТ, кг/м ²	28,81±3,39	31,23±3,03	P<0,05
ОТС ЛЖ	0,46±0,06	0,49±0,06	P=0,082
E, см/с	50,10±11,85	40,0±11,0	P<0,05
E/A	0,80±0,17	0,67±0,21	P<0,05
DT/RR	208,37±28,50	243,30±30,48	P<0,05
IVRT/RR	107,0±15,5	123,23±16,57	P<0,05
Вариабельность САДсут, мм рт. ст.	19,72±4,60	16,95±3,50	P<0,05
Вариабельность ДАДсут, мм рт. ст.	15,61±5,83	12,77±4,36	P<0,1
Вариабельность САДд, мм рт. ст.	20,17±5,50	16,58 ±4,45	P<0,05
Вариабельность ДАДд, мм рт. ст.	14,83±5,00	11,77±4,08	P<0,05

Примечание. сут – среднесуточное значение показателя; д – среднедневное.

35 мкмоль/л) увеличением суммарного уровня в крови нитритов-нитратов регистрировали существенно более низкую ЭЗВД – (8,3±1,32) по сравнению с (10,81±1,73) %, P<0,001.

Наряду с этим выявлены: статистически значимая прямая корреляционная связь содержания уровня нитрит-нитрат-анионов и толщины КИМ – r=0,38, P<0,05; прямая связь нитрат-анионов и КИМ – r=0,38, P=0,02. Степень ЭЗВД обратно коррелировала с КИМ (r=-0,35, P<0,05), содержанием нитрат-нитрит-анионов (r=-0,61, P<0,01), нитрат- и нитрит-анионов, соответственно r=-0,51 и r=-0,45 (P<0,01). Эти данные свидетельствуют о развитии сосудистого ремоделирования с нарушением эндотелийзависимого расслабления на фоне повышения уровня конечных метаболитов NO. Также обнаруженные прямые корреляции между содержанием нитрат-нитрит-анионов и отдельно нитрат-анионов, с одной стороны, и ИКДО и ИКСО ЛЖ – с другой, позволяют предположить, что избыточное количество метаболитов NO может быть существенным фактором прогрессирования ЭГ и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования (нитрат-нитрит-анионы – ИКДО, ИКСО: соответственно r=0,49, r=0,61, P<0,01; нитрат-анион – ИКДО, ИКСО: r=0,37, P<0,05, r=0,53, P<0,01).

В настоящее время установлено, что ИР и эндотелиальная дисфункция, в том числе продукция NO, являются тесно ассоциированными состояниями. В литературе представлены доказательства взаимодействия между эндотели-

альной дисфункцией, аномальным кровотоком в скелетных мышцах и сниженным инсулинопосредованным захватом глюкозы, довольно сложного по трактовке причинно-следственных связей [14, 19].

Известно, что инсулин обладает вазодилатирующим действием: косвенно – через увеличение эндотелиальной продукции оксида азота, либо прямо – через изменение электролитных токов, активности АТФазы и функционирования кальциевых каналов в гладкомышечных элементах сосудистой стенки. Локальная гиперинсулинемия, тем не менее, сопровождается значительно менее выраженным сосудорасширяющим действием, несмотря на сопутствующее введение глюкозы [19].

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых связей между показателями эндотелиальной дисфункции и ИР, что можно объяснить более сложным, многокомпонентным характером их взаимоотношений, который, в частности, определяется типом волокон скелетной мускулатуры, плотностью капилляров, распределением жировой ткани и эндогенной продукцией кортикостероидов [28].

Проведен анализ изучаемых параметров у больных с наличием и отсутствием признаков ИР по результатам определения индекса НОМА (табл. 4). Пациенты с синдромом ИР (индекс НОМА > 2,77) были более полными, в 64 % случаев – с признаками ожирения I степени. Существенных различий в показателях эндотелиальной дисфункции и степени поражения

Таблиця 5

Динамика гуморальних і структурно-функціональних параметрів у больних с ЕГ на фоні монотерапії лозартаном (1-я група) і еналаприла малеатом (2-я група)

Показатель	Величина показателя (M±SD) в группе			
	1-й (n=21)		2-й (n=19)	
	до лечения	через 24 нед	до лечения	через 24 нед
САДоф., мм рт. ст.	160,95±7,40	141,2±6,3*	161,00±7,18	140,5±6,2*
ДАД оф., мм рт. ст.	97,8±3,4	86,4±3,9*	96,1±4,4	86,1±4,6*
НОМА	3,88±2,60	2,57±0,97 ^Δ	3,29±1,58	2,86±1,18 P=0,077
Инсулин крови, мкМЕ/мл	18,4±11,3	13,2±4,3 ^Δ	16,20±8,47	14,43±6,50 P=0,21
Глюкоза крови, моль/л	4,62±0,62	4,34±0,41 [°]	4,68±0,48	4,54±0,40 P=0,16
Нитриты-нитраты, мкмоль/л	34,90±7,78	27,80±4,34 ^Δ	34,60±8,05	28,95±4,92 [°]
Нитрит-анион, мкмоль/л	11,79±4,64	8,86±2,65 [*]	12,20±4,67	10,2±2,8 [°]
Нитрат-анион, мкмоль/л	23,12±4,70	18,95±3,90 ^Δ	22,42±6,40	18,7±5,2 [°]
ЭЗВД, %	10,08±1,73	11,26±1,40*	9,63±2,28	10,64±75,00*
ИММ ЛЖ, г/м ²	143,75±24,48	125,63 ± 20,45* ^{□◇}	139,98±20,10	128,1±15,5*
E/A	0,75±0,24	0,90±0,22*	0,71±0,14	0,86±0,19*
DT/RR	233,7±36,0	210,12±32,00* [◇]	220,9±31,0	212,2±32,8
IVRT/RR	115,8±13,0	104,2±11,6* [□]	116,3±22,4	108,7±18,6 ^Δ
Vp, мм/с	463±113	514,6±119,6*	441,4±82,0	477,7±103,0*
E'/A'	0,83±0,23	0,94±0,28*	0,77±0,20	0,85±0,24 ^Δ
IVRT'/RR	77,40±9,65	72,3±8,7*	84,2±12,5	78,56±10,80 ^Δ

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: * – P<0,001; ° – P<0,05; Δ – P<0,01; во 2-й группе: □ – P<0,05; ◇ – P<0,01. оф – офисное значение показателя.

органов-мишеней (ИММ ЛЖ, КИМ) не обнаружено. Можно отметить тенденцию к увеличению продолжительности анамнеза ЕГ, повышению уровней ТГ крови и ОТС ЛЖ у больных с НОМА > 2,77. Кроме того, у таких больных (55 % от общего числа обследованных) выявлено достоверно более выраженное нарушение диастолической функции сердца (см. табл. 4), что, возможно, связано с большей продолжительностью ЕГ у больных с признаками ИР.

Интересен тот факт, что у больных с низким (менее 2,77) показателем индекса НОМА отмечают более высокую вариабельность САД и ДАД, особенно в дневное время. Это свидетельствует о том, что ЕГ – многофакторное заболевание, имеющее патогенетические особенности у разных больных. Кроме ИР, повышение вариабельности АД – несомненного фактора высокого риска возникновения осложнений ЕГ – может быть следствием напряженного функционирования ряда других биологически активных систем организма.

При лечении в течение 24 нед пациентов с использованием лозартана (1-я группа) и эналаприла малеата (2-я группа) наблюдали сходные изменения изучаемых параметров (табл. 5). Стойкий эквивалентный антигипертензивный эффект по результатам офисного АД и САМД в обеих группах больных сопровождался снижением ИММ ЛЖ, уровня метаболитов NO, нормализацией показателей эндотелиальной вазодилатации и повышением чувствительности к инсулину. По результатам эхокардиографического исследования, в обеих группах отмечено статистически значимое снижение ИММ ЛЖ (см. табл. 3, 4). В группе лозартана ИММ ЛЖ снизился на (18,12±8,00) г/м² (12,4 %), P<0,001, что статистически значимо превышает степень снижения ИММ ЛЖ на фоне терапии эналаприлом – (11,88±5,60) г/м² (8,2 %). Снижение ИММ в обеих группах произошло в основном за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ (P<0,01), причем степень снижения ТМЖП и ТЗС ЛЖ была более выражена в группе лозартана (P<0,05). Нор-

мализация геометрии ЛЖ на фоне терапии обоими препаратами подтверждается снижением индекса сферичности в диастолу ($P < 0,05$), что также было более выраженным в группе лозартана ($P < 0,05$).

До лечения у 37 (92,5 %) пациентов была обнаружена диастолическая дисфункция. У них наблюдали нарушение расслабления ЛЖ (по данным доплерографии) на уровне митрального кольца. Регресс ГЛЖ сопровождался улучшением показателей активного расслабления ЛЖ в обеих группах терапии, о чем свидетельствовало статистически значимое изменение параметров трансмитрального кровотока и данных, полученных в тканевом доплеровском режиме (см. табл. 5).

В обеих группах через 24 нед терапии констатируется статистически значимое снижение содержания метаболитов NO в крови за счет обоих компонентов и улучшение вазодилаторной функции эндотелия (см. табл. 5).

Не выявлено корреляционной связи между степенью снижения метаболитов NO и степенью улучшения ЭЗВД в обеих группах терапии, а при анализе зависимости степени снижения ИММ ЛЖ и ТМЖП с изменениями исследуемых параметров в группе лозартана выявлены статистически значимые взаимосвязи со степенью снижения нитратов-нитритов и нитрат-аниона – соответственно для ИММ ЛЖ $r = 0,5$, $r = 0,56$ ($P < 0,01$); для ТМЖП – $r = 0,51$, $r = 0,52$ ($P < 0,01$).

Эти данные, с учетом связи исходных параметров гипертрофированного ЛЖ с количеством метаболитов NO, могут свидетельствовать о возможной прямой или опосредованной роли NO в регуляции пролиферативных процессов непосредственно в сердечной мышце. Известно, что в сердце обнаружены все три изоформы NOS, причем установлено, что iNOS, продуцирующая большие количества NO, может функционировать в физиологических условиях [1, 17]. К регуляторам индукции этой изоформы NOS наряду с цитокинами, реактивными формами кислорода и др. относится и ангиотензин II. Более выраженное уменьшение признаков ГЛЖ при использовании лозартана может быть связано с более полной и специфичной блокадой патологических тканевых эффектов ангиотензина II и со стимуляцией рецепторов 2-го типа, сопровождающейся антипролиферативными эффектами, снижением интенсивности процессов свободнорадикального окисления, нормализацией обмена NO.

Влияние ИАПФ на обмен NO связывают с накоплением брадикинина [10].

В конце исследования отмечено снижение показателей, характеризующих ИР: инсулина крови натощак и индекса HOMA. Хотя степень изменения этих параметров не коррелировала с изменениями структурно-функциональных характеристик ЛЖ на фоне лечения, на них стоит остановиться с учетом их роли как факторов риска.

На фоне приема эналаприла наблюдали снижение уровня глюкозы крови натощак на 3 %, $P = 0,16$, инсулина крови натощак – на 11 %, $P = 0,21$ (см. табл. 5). При приеме лозартана отмечали изменения аналогичной направленности, однако происходило более выраженное и достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак на 6,5 % ($P = 0,01$), инсулина крови натощак – на 28 % ($P = 0,01$). Оценивая влияние препаратов на ИР, можно отметить снижение ее в обеих группах, более выраженное в группе лозартана – на 33 % ($P = 0,04$), по сравнению с 13,4 % в группе эналаприла ($P = 0,077$). Различия между группами носили характер тенденции ($P = 0,09$). Таким образом, терапия лозартаном приводит к более выраженному снижению ИР, главным образом за счет уменьшения уровня инсулина в крови.

Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают тезис о функциональном многообразии в организме системы NO и ее компонентов [11, 12, 23]. Так, нами обнаружены признаки гиперпродукции метаболитов NO у пациентов с ЭГ 1–2-й степени с явлениями ремоделирования сердца и сосудов. Характер корреляционных связей уровня метаболитов NO с показателями ЭЗВД, а также со структурно-функциональными параметрами ЛЖ, по данным эхокардиографии, позволяет предположить в данном случае патологический дезадаптивный характер повышения уровня метаболитов NO. Это подтверждается снижением количества метаболитов NO в сыворотке крови больных на фоне длительной терапии ИАПФ эналаприлом и антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном. Оба препарата продемонстрировали возможность ограничивать гиперпродукцию NO параллельно с адекватным антигипертензивным, кардиопротекторным действием, улучшением ЭЗВД, способностью снижать резистентность к инсулину, причем позитивный эффект в отношении ИМ и диастолической функции ЛЖ был более выражен на фоне приема лозартана.

Выводы

1. У 55 % больных с эссенциальной гипертензией, вошедших в исследование, регистрировали состояние инсулинорезистентности в соответствии с показателем НОМА > 2,77, а у 85 % – повышение суммарного уровня нитрит-нитрат-анионов – основных метаболитов оксида азота.

2. У больных с эссенциальной гипертензией с индексом НОМА, превышающим 2,77, выявлены достоверно более высокие значения индекса массы тела и статистически значимые нарушения диастолической функции сердца, а также тенденция к более длительному анамнезу заболевания, увеличению уровня триглицеридов крови и относительной толщины стенок левого желудочка; обнаружена положительная достоверная корреляция между уровнями инсулина крови и триглицеридов, на уровне тенденции – между содержанием инсулина крови, с одной стороны, и относительной толщиной стенок левого желудочка и комплекса интима-медиа сонной артерии – с другой.

3. У больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования сердца и сосудов выявлена, статистически значимая обратная корреляционная связь между степенью эндотелийзависимой вазодилатации и толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии, содержанием метаболитов NO, а также достоверная прямая связь толщины комплекса интима-медиа и изометрических индексов левого желудочка (ИКДО, ИКСО), с одной стороны, и уровня нитрит-нитрат-анионов и нитрат-анионов – с другой.

4. У больных с эссенциальной гипертензией, вошедших в исследование, не обнаружено статистически значимых корреляционных связей между показателями эндотелиальной дисфункции и состояния инсулинорезистентности.

5. Длительная терапия эналаприлом и лозартаном у больных с эссенциальной гипертензией при эквивалентном эффективном контроле уровня артериального давления сопровождается нормализацией вазодилатирующей функции эндотелия и процессов выработки NO в одинаковой степени. По результатам эхокардиографии выраженность гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка уменьшалась более значительно при лечении лозартаном.

6. При изучении корреляционных зависимостей степени снижения индекса массы миокарда левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки у больных с эссенциальной гипертензией через 24 нед лечения лозартаном были получены статистически значимые коэффициенты взаимосвязи со степенью снижения общего количества нитрит-нитрат-анионов и нитрат-анионов, соответственно, для индекса массы миокарда левого желудочка – $r=0,5$, $r=0,56$, $P<0,01$; для толщины межжелудочковой перегородки – $r=0,51$, $r=0,52$, $P<0,01$.

7. На фоне длительного лечения эналаприлом и лозартаном отмечают позитивные изменения углеводного обмена и состояния инсулинорезистентности, более выраженные для лозартана: после 24 нед терапии уровень НОМА уменьшился на 33 % ($P=0,004$).

Литература

1. Гарматина Ю.О., Ткаченко М.Н., Мойбенко А.А. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 645-659.
2. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 21-26.
3. Дзяк В.Г., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оксид азота и сердечная недостаточность // Терапевт. арх. – 2005. – № 11. – С. 62-68.
5. Ковалева О.Н., Беловол А.Н., Заика М.В. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии (обзор литературы) // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 660-670.
6. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Титова А.Ю. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6. – С. 49-53.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 2003. – 336 с.
8. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 73-84.
9. Марков Х.М. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца // Вестник Российской АМН. – 2009. – № 2. – С. 40-46.
10. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В. и др. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101-104.
11. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. – № 6. – С. 202-205.
12. Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. Оксид азота и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиолог. наук. – 2007. – Т. 38. – № 4. – С. 39-58.
13. 2007 Guidelines for the Management of the 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) // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
14. Anderson E.A., Mark A.L. The vasodilator action of insulin: implication for the insulin hypothesis of hypertension // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – P. 136-141.
 15. Asmi M.H., Walsh M.J. A practice guide to echocardiography. – London: Chapman&Hall Medical, 1995. – 260 p.
 16. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // Diabetes, Obesity & Metab. – 1999. – Vol. 1 (Suppl. 1). – P. 23-31.
 17. Bloch W., Fleishmann B., Lorke D. et al. Nitric oxide synthase expression and role during cardiomyogenesis // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43. – P. 675-684.
 18. Chen K., Glass D., Chiou C. et al. Adverse effects and reason for switch reported by patients on antihypertensive therapy // Amer. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 102.
 19. Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S. et al. Insulin as vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular diseases // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – Vol. 25 (3-4). – P. 175-184.
 20. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Amer. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 41-6.
 21. Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43. – P. 148-155.
 22. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.
 23. Lind L., Granstman S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review // Blood Press. – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 4-15.
 24. Lippincott W. Insulin, nitric oxide and sympathetic nervous system: at the crossroad of metabolic and cardiovascular regulation // Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 1517-1525.
 25. Naruse M., Tanabe A., Takagi S. et al. Insulin resistance and vascular function // Nippon. Rinsho. – 2000. – Vol. 52 (2). – P. 344-347.
 26. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1507-1520.
 27. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and Abuse of HOMA modeling // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1487-1495.
 28. Wang C.C. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2735-2740.

Поступила 04.10.2010 г.

Nitric oxide metabolism and insulin resistance in patients with essential hypertension with signs of left ventricular remodeling under the influence of antihypertensive drug therapy

V.A. Bobrov, V.I. Zaytseva, I.G. Firsova

The aim of study was to determine the blood level of NO metabolites and insulin resistance index (IR), their relation to the structural-functional parameters of the left ventricle in patients with essential hypertension (EH) with signs of left ventricular remodeling under therapy with enalapril and losartan; to conduct the comparative analysis of influence of treatment these drugs on the above-mentioned indexes. 40 patients (25 men and 15 women) with mild and moderate EH were examined, mean age 53.63 ± 5.58 years, anamnesis of EH – 7.67 ± 2.5 years. The body mass index (BMI) averaged 30.11 ± 3.38 kg/m². Patients received losartan (50–100 mg daily), n=21, or enalapril (10–40 mg daily), n=19. Baseline and after 24 weeks of treatment patients underwent clinical investigation, 24-hour blood pressure monitoring, Doppler echocardiography, duplex scanning of carotid arteries with determination of intima-media thickness (IMT). Brachial artery diameter during reactive hyperemia was used to test endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) according to D.S. Celermajer. The examination also included the determination of NO stable metabolites, insulin levels in the blood serum, glucose, total cholesterol, triglycerides (TG). Insulin resistance (IR) was estimated with the use of HOMA-IR criterion. Long-term therapy with enalapril or losartan in patients with EH at equivalent effective control of BP was accompanied by the improvement of EDVD and limitation of NO hyperproducts at equal degree. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction diminished more under the influence of losartan. Under long-term treatment with enalapril and losartan, positive changes of insulin resistance were noted, more expressed for losartan: after 24 weeks of therapy level of HOMA-IR decreased by 33 % (P=0.004).