

Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н., Винникова А. А.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Волгоград, Россия

Высокая частота распространения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета 2 типа (СД-2), плохой прогноз и низкое качество жизни больных определяют целесообразность разработки оптимальной терапии. Важнейшим направлением лечения данной категории больных является коррекция эндотелиальной дисфункции и обменных нарушений, лежащих в основе развития и прогрессирования ХСН и СД: липидо- и глюкозотоксичности, инсулинорезистентности (ИР).

Цель. Изучить эффекты применения таурина в составе комбинированной терапии ХСН и СД-2 с учетом его влияния на эндотелиальную дисфункцию.

Материал и методы. Включены 60 пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) от 6 до 12 мес. назад с ХСН I-III функционального класса и сопутствующим СД-2, они были разделены на две группы по 30 человек: 1 (контрольная группа) — пациенты, получающие терапию ХСН в постинфарктном периоде и пероральные сахароснижающие средства, и 2 (опытная группа) — пациенты, принимающие дополнительно к основному лечению ХСН и СД-2 таурин в дозе 500 мг 2 раза в сут. Обследование пациентов включало тест 6-минутной ходьбы, определение в крови уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), эхокардиографию, сосудистые компоненты функции эндотелия, плазменные факторы эндотелиальной функции (концентрации метаболитов оксида азота (NO) и эндотелина (ЭТ-1) в сыворотке крови), содержание глюко-

зы, инсулина с расчетом индекса ИР, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов.

Результаты. Показано, что таурин обладает эндотелиопротекторными свойствами при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД-2, которые определялись как на уровне микроциркуляторного русла (достоверно при спастическом типе нарушений), а также артерий эластического типа. На фоне приема таурина отмечалось статистически значимое увеличение уровня NO в крови и одновременное снижение секреции ЭТ-1.

Заключение. Положительные эндотелиопротекторные свойства таурина в составе комбинированной терапии сопровождались достоверным уменьшением тяжести ХСН по данным оценки уровня NT-proBNP и статистически значимым гиполлипидемическим эффектом, снижением ИР.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, таурин, эндотелиальная дисфункция, углеводный и липидный обмен, инсулинорезистентность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 38–44
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-38-44>

Поступила 15/03-2016

Принята к публикации 06/04-2016

Endothelium protecting properties of taurin in chronic heart failure with type 2 diabetes

Stacenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N., Vinnikova A. A.
Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

High prevalence of chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes (DM2), poor prognosis and low life quality determine the aim for optimum treatment strategy invention. Cornerstone of the treatment in this category of patients is correction of endothelial dysfunction and metabolism disorders that underlie development and progression of CHF and DM2: lipid- and glucose toxicity, insulin resistance (IR).

Aim. To study the effects of taurin treatment as part of combination therapy for CHF with DM2, taking its influence on endothelial dysfunction.

Material and methods. Totally, 60 patients included, after myocardial infarction (MI) lasting 6-12 months, with CHF I-III functional class and comorbid DM2. They were selected to 2 groups: 1st (controls) — patients receiving CHF treatment in postinfarction period and oral glucose lowering drugs, and 2nd (experimental) — patients also taking taurin 500 mg b.i.d. together with CHF and DM2 treatment. Assessment included 6-minute walking test, measurement of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in blood, echocardiography, vascular components of

endothelium functioning, plasmatic factors of endothelial function (NO metabolites concentration and endotheline-1 in serum), glucose level, insulin with IR-index, glycosilated hemoglobine, total cholesterol, low density and high density lipoproteides, triglycerides.

Results. It is found, that taurin shows endothelium protecting properties when used as part of combination therapy for CHF and DM2. These properties were noted on microcirculatory (significant in spastic pattern of disorder) level and in elastic arteries. While taking taurin, there was statistically significant increase of NO level in blood and decrease of endotheline-1.

Conclusion. Positive endothelium protecting properties of taurin as part of combination therapy of CHF with DM2 were followed by significant decrease of CHF severity by NT-proBNP levels dynamics, and significant hypolipidemic effect, decrease of IR.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus 2 type, taurin, endothelial dysfunction, carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: mestatsenko@rambler.ru

[Стаценко М. Е.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Туркина С. В. — д.м.н., профессор кафедры, Шилина Н. Н. — к.м.н., ассистент кафедры, Винникова А. А. — аспирант].

А — амплитуда, Ад — дыхательный компонент тонуса сосудов, Ам — миогенный компонент тонуса сосудов, Ан — нейрогенный компонент тонуса сосудов, Аэ — эндотелиальный компонент тонуса сосудов, ГТМ — гемодинамические типы микроциркуляции, ИДП — индекс дыхательной пробы, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — инсулинорезистентность, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, ОП — окклюзионная проба, ОХС — общий холестерин, ПМ — показатель микроциркуляции, РКК — резервный капиллярный кровоток, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКО — среднеквадратическое отклонение, СРПВм — скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗКТ — эндотелий-зависимый компонент тонуса сосудов, ЭТ-1 — эндотелин 1, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, Kv — коэффициент вариации, NO — оксид азота, Nt-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид.

Введение

Патология сердечно-сосудистой системы продолжает занимать основное место в структуре заболеваемости, смертности и первичной инвалидизации, являясь причиной уменьшения общей продолжительности жизни пациентов во всем мире. Согласно современным представлениям, в патогенезе возникновения и прогрессирования многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарном диабете 2 типа (СД-2) — одну из основных ролей играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) [1]. ЭД является фактором прогрессирования и неблагоприятного прогноза ХСН [2], всех неблагоприятных событий при ХСН, независимым предиктором смертности от нее [3, 4]; степень выраженности ЭД коррелирует с тяжестью и функциональным классом (ФК) ХСН [5]. ЭД является одним из самых ранних признаков поражения сосудов у больных СД-2, и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания [6]. Считают, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех микро- и макрососудистых осложнений СД. Важная роль в патогенезе ЭД принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, имеющему место как при ХСН, так и СД-2, поэтому представляется перспективным включение в комплексную терапию этих пациентов препаратов, обладающих антиокислительными свойствами, имеющими доказательную базу в лечении ССЗ при их применении *per os*. К таким перспективным лекарственным средствам можно отнести таурин (Дибикор, “ПИК-ФАРМА”, Россия) — препарат метаболического действия, физиологическую роль которого трудно переоценить; совокупность имеющихся в настоящее время данных доказывает условную незаменимость этой аминокислоты [7].

Активно обсуждаются потенциальные возможности таурина в профилактике и лечении осложнений СД [8], а также возможность влияния на сосудистый тонус, степень выраженности ЭД [9], в т.ч. у пациентов с СД [10]. В эксперименте продемонстрировано положительное влияние таурина при окислительном стрессе и на тяжесть кардиальной дисфункции у мышей с СД [11], протективная роль его на повреждение эндотелиальных клеток, опосредованная высоким содержанием глюкозы и окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [12].

Целью исследования было изучение влияния таурина в составе базисной терапии ХСН и СД-2 на тяжесть сердечной недостаточности, состояние эндотелиальной функции, инсулинорезистентность (ИР), углеводный и липидный обмен.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 больных СД-2 обоего пола, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) от 6 до 12 мес. назад, с ХСН I–III ФК по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) 2002. Критериями исключения из исследования были: ХСН IV ФК, неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия, прогрессирующая стенокардия, состояние после аортокоронарного шунтирования и стентирования, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, СД-1, ожирение III степени, тяжелые заболевания эндокринной системы, помимо СД, терапия инсулином, клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом. Пациенты были распределены методом простой рандомизации в 2 группы (по $n=30$): I (контрольная) — пациенты, получающие терапию ХСН и сахароснижающее лечение; и II группа (основная) — пациенты, принимающие дополнительно к основному лечению ХСН и СД таурин (Дибикор) в дозе 500 мг 2 раза в сут. Все пациенты получали эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, аторвастатин, при необходимости спиронолактон, диуретики, нитраты, пероральные сахароснижающие препараты: метформин (802,5±63,5 мг/сут.) и/или глибенкламид (9,8±2,0 мг/сут.), а пациенты с ХСН III ФК вместо глибенкламида принимали гликлазид МВ (72±15,8 мг/сут.). Средние дозы препаратов, применяемых для лечения ХСН и СД-2, статистически достоверно не различались между группами. Обе группы не имели достоверных различий по возрасту, полу, тяжести СД-2, перенесенного ИМ и ХСН (таблица 1). Длительность исследования — 16 нед.

Для решения поставленных задач проводилось клиническое обследование пациентов с оценкой ФК ХСН пациента по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки проявлений ХСН определяли уровень мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Biomedica (Словакия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия).

Для оценки сосудистого компонента функции эндотелия исследовали состояние микроциркуляторного русла (МЦР) и реактивность крупных артерий после проведения окклюзионной пробы (ОП).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с ХСН и СД-2, включенных в исследование (M±σ)

Параметры	I группа (базисная терапия ХСН и СД)	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)
Число больных, человек	30	30
Возраст, лет	54,3±2,2	55,1±2,8
Мужчины, n (%)	16 (53,3)	13 (43,3)
Женщины, n (%)	14 (46,7)	17 (56,7)
Q-ИМ/ неQ-ИМ, n (%)	23 (76,7)/7 (23,3)	20 (66,7)/10 (33,3)
ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	13 (43,3%)	16 (53,3%)
Ожирение I степени, n (%)	9(30%)	13 (43,3%)
Курение, n (%)	2 (6,7%)	6 (20%)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе, n (%)	28 (93,3)/2 (6,7)	29 (96,7)/1 (3,3)
Анамнез СД, годы	4,5±2,2	5,6±3,1
ФВ, %	50,7±6,1	49,8±5,9
ФК ХСН, балл	2,1±0,7	2,2±0,7
Nt-proBNP (пг/мл)	1940,29±340,2	2160,28±430,6
Эналаприл, мг/сут.	19,6±1,7	21,3±1,2
Бисопролол, мг/сут.	5,1±1,1	5,6±1,3
Аторвастатин, мг/сут.	20	20
Спиронолактон, мг/сут.	34,1±5,8	32, 2±6,4
Торасемид, мг/сут.	5,77±1,5	5,85±1,27
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут.	125	125
Клопидогрел, мг/сут.	75	75

Примечание: Q-ИМ — ИМ с зубцами Q, неQ-ИМ — ИМ без зубцов Q, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ФВ — фракция выброса.

Состояние МЦР пациентов оценивали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия): определяли среднюю величину перфузии в МЦР в исследуемом участке за определенный промежуток времени (M), показатель микроциркуляции (ПМ) и его коэффициент вариации (Kv), изучали вклад эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов. Величину изменчивости кровотока характеризовали с помощью среднеквадратического отклонения (СКО) ПМ.

Для оценки ритмических компонентов эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, дыхательного ритма использовалось соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к СКО: Аэ/СКО, Ан/СКО, Ам/СКО, Ад/СКО, что позволило исключить влияние нестандартных условий проведения исследований, т.к. увеличение или уменьшение амплитуды (А) и СКО происходит однонаправлено. Резервные возможности МКЦ с оценкой резервного капиллярного кровотока (РКК) изучали с помощью ОП. Для оценки артериоло-веноулярного рефлекса проводили дыхательную пробу — индекс дыхательной пробы (ИДП). ЭД оценивали с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ), который зависит от СКО, среднего уровня перфузии, амплитуды эндотелиальных колебаний и среднего уровня артериального давления. С учетом параметров МКЦ на исходной лазерной доплеровской флоу-программе и значении РКК при ОП были выявлены нормальные и патологические гемодинамические (ГТМ) типы микроциркуляции (МЦ) [13].

Реактивность крупных артерий оценивали после проведения ОП в течение 3 мин в стандартных условиях

с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе “Поли-Спектр-8/Е” (Россия). Изучали зависимость от эндотелия вазодилатацию путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВм) на фоне реактивной гиперемии. Нормальной пробой считали снижение СРПВм на 15-20%, сниженной — 10-14,9%, низкой — 5-9,9%, парадоксальной — повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое [14].

Плазменный фактор эндотелиальной функции изучали по концентрации метаболитов оксида азота (NO) и эндотелина (ЭТ-1) в сыворотке крови. Продукты метаболизма NO (совокупность NO³⁻ и NO²⁻) определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса (“R&D Systems”, США, Канада); уровень ЭТ-1 в сыворотке крови — при помощи иммуноферментного анализа (“R&D Systems”, США, Канада).

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы крови натощак определяемому унифицированным калориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы “Lachema” (Чехия). Для определения базального инсулина использовали иммуноферментный анализ в сыворотке крови (DRG INSULIN ELISA EIA 2935 U.S.) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом аффинной хроматографии гликозилированной и негликозилированной фракции гемоглобина в гемолизате крови (Диабет-Тест. HbA_{1c}” (ООО “ФОСФОСОРБ” Россия). Рассчитывался индекс ИР — индекс НОМА-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance). Для оценки состояния липидного обмена крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛНП, липопротеидов высокой плотности (ЛВП) фермен-

Таблица 2

Динамика показателей МЦ у больных с ХСН и СД-2 (M±σ)

Г	Показатель	I группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)		Δ, %	p'
		Исходно	16 нед		Исходно	16 нед		
Гиперемический тип МЦ	ПМ, перф. ед.	26,83±3,36	25,43±2,82	-5,2	24,36±2,41	25,34±1,94	4,0	НД
	Kv	12,24±0,92	12,30±0,81	0,5	8,20±0,73	7,65±0,94*	-6,7	0,07
	Ан/СКО	0,45±0,06	0,47±0,07	4,4	0,46±0,09	0,50±0,07	8,7	НД
	Ам/СКО	0,35±0,09	0,37±0,08	5,7	0,03±0,12	0,32±0,08	6,7	НД
	Аэ/СКО	0,48±0,09	0,45±0,09	-6,2	0,45±0,06	0,46±0,07	2,2	НД
	ИДП	53,60±8,79	49,44±7,60*	-7,8	52,20±10,44	45,64±4,60*	-12,6	НД
	РКК	109,45±14,6	110,36±12,37	0,8	100,15±18,7	107,41±19,8	7,2	0,08
	ЭЗКТ	13,2±3,1	13,9±2,2	5,3	13,4±2,9	14,3±2,7	6,7	НД
Спастический тип МЦ	ПМ, перф. ед.	9,87±1,56	10,22±2,17	3,5	11,03±1,56	14,63±2,59*	32,6	0,001
	Kv	10,36±2,40	9,51±1,90	-8,2	12,50±2,10	9,20±2,40*	-26,4	0,02
	Ан/СКО	0,43±0,07	0,42±0,05	-2,3	0,40±0,05	0,45±0,06*	12,5	0,05
	Ам/СКО	0,40±0,07	0,42±0,06	5,0	0,38±0,09	0,42±0,04	10,5	НД
	Аэ/СКО	0,56±0,08	0,52±0,09	-7,1	0,58±0,15	0,48±0,11*	-17,2	НД
	ИДП	45,50±16,31	43,70±7,62	-3,9	37,78±19,17	43,01±10,32	13,8	0,08
	РКК	266,44±25,17	257,12±12,71	-3,5	233,12±24,4	178,37±28,8*	-23,5	0,001
	ЭЗКТ	14,8±4,2	15,3±3,2	3,4	15,4±3,1	20,7±3,8	34,4	0,001
Нормоциркуляторный тип МЦ	ПМ, перф. ед.	16,90±3,16	18,06±3,71	6,9	18,69±4,07	18,71±2,69	0,1	0,03
	Kv	7,42±0,70	7,81±1,02	5,3	6,30±0,35	6,6±0,36	4,8	НД
	Ан/СКО	0,51±0,10	0,52±0,09	2,0	0,53±0,17	0,50±0,09	-5,7	НД
	Ам/СКО	0,35±0,07	0,37±0,11	5,7	0,33±0,04	0,36±0,09*	9,1	НД
	Аэ/СКО	0,39±0,09	0,45±0,12*	15,4	0,54±0,09	0,48±0,04*	-11,1	НД
	ИДП	49,17±10,10	51,67±8,28	5,1	53,55±13,05	51,27±6,64	-4,3	НД
	РКК	156,43±26,80	161,36±13,20	3,2	140,56±23,5	135,71±9,01	-3,5	НД
	ЭЗКТ	16,3±3,1	16,9±2,8	3,7	16,1±2,4	17,8±2,9	10,6	НД

Примечание: * — достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при p<0,05, p' — достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп, НД — не достоверно.

тативным методом с помощью наборов “ASSEL” (Италия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия) с расчетом индекса атерогенности (ИА).

Для статистической обработки результатов использовали функции Microsoft Excel 2010 и пакет статистических программ Statistica 6.0. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Вычисляли среднее значение исследуемых величин (M), среднее квадратическое отклонение (σ) для каждого показателя. Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Качественные величины сравнивали с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05. При сравнении распределений пациентов по ГТМ использовался критерий χ². В зависимости от результатов теста Шапиро-Уилка на нормальность, для проверки гипотезы о принадлежности выборок к одной генеральной совокупности привлекали либо гетеродактический тест Стьюдента, либо тест Манна-Уитни. Аналогично при оценке эффекта лечения использовался либо парный t-тест, либо тест Вилконсона.

Результаты и обсуждение

В конце 4-месячной терапии толерантность к физическим нагрузкам, по результатам ТШХ, у пациентов достоверно увеличилась в обеих груп-

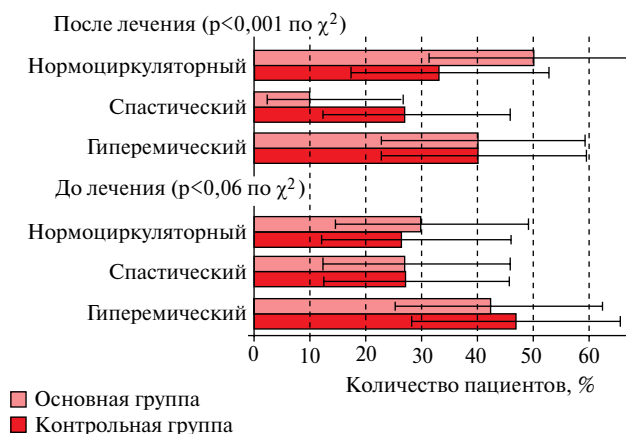


Рис. 1 Распределение ГТМ в основной и контрольной группах больных с ХСН и СД-2.

пах: на 38,5% — с 346, 51±86,3 м до 480,02±120,8 м (p<0,05) в основной и на 24,8% в контрольной группе — с 355,04±110,1 до 443,03±130,1 м (p<0,05), в то время как ФК тяжести ХСН снизился на 18,2% и 16,1%, соответственно. Достоверные различия между группами отсутствовали. В конце исследова-

Таблица 3

Динамика реактивности магистральных сосудов у больных с ХСН и СД-2 при проведении ОП (M±σ)

Показатель	I группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)		Δ, %	p'
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Нормальная проба, %	10	10	0	6	13	117	0,001
Сниженная проба, %	13	13	0	10	16	60	0,01
Низкая проба, %	10	13	30	10	16	60	0,01
Парадоксальная проба, %	66	63	-4,5	73	56*	-23,3	0,01

Примечание: * — достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$, p' — достоверность различий между процентными долями показателей I и II групп.

Таблица 4

Динамика показателей углеводного и липидного обменов у больных с ХСН и СД-2 (M±σ)

Показатель	I группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	II группа (базисная терапия + таурин ХСН и СД)		Δ, %	p'
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,7±0,3	8,4±0,3	-3,4	9,25±1,2	7,34±0,9*	-20,6	<0,01
HbA _{1c} , %	9,6±1,2	8,7±1,4	-9,4	10,1±1,8	8,20±1,0*	-18,8	нд
Индекс НОМА, у.е.	5,05±1,1	4,92±0,8	-2,6	5,62±0,8	4,96±0,6*	-11,7	нд
ОХС, ммоль/л	5,70±1,0	5,5±0,8	-3,5	5,87±0,9	5,63±0,6	-4,1	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	4,33±0,6	3,71±0,4*	-14,3	4,26±0,7	3,52±0,4*	-17,4	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,3	0,96±0,3	-14,3	0,98±0,3	1,11±0,3	13,3	нд
ТГ, ммоль/л	2,96±0,5	2,87±0,6	-3,0	3,20±0,4	2,68±0,4*	-16,3	<0,05
ИА, у.е.	3,18±0,9	2,98±0,7	-6,3	3,65±0,8	3,21±0,6*	-12,1	нд

Примечание: ИА — индекс атерогенности, * — достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$, p' — достоверность различий между процентными долями показателей I и II групп, нд — недостоверно.

ния во II группе пациентов, принимавших таурин, достоверно снизился уровень Nt-proBNP, отражающий степень тяжести ХСН у обследованных больных, — на 28,9% vs 13,7% в I группе — с 2160,28±430,6 пг/мл до 1535,2±297,5 пг/мл, ($p < 0,05$) vs с 1940,29±340,2 пг/мл до 1674,6±280,7 пг/мл ($p > 0,05$), соответственно. Различие между группами по данному показателю на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$).

Исследование состояния МЦ показало, что большинство пациентов ХСН и СД-2, включенных в исследование, имели гиперемический тип МЦ: 43% во II группе и 37% в I. Спастический и нормоциркуляторный типы выявлены у 27% и 30% больных во II группе и у 27% и 33% исследуемых в I группе, соответственно (рисунок 1). Через 16 нед. лечения отмечено перераспределение типов МЦ среди пациентов II группы, принимающих в дополнение к терапии ХСН и СД-2 таурин: статистически значимо уменьшилось количество больных со спастическим ГТМ на 17%, при этом возросло количество пациентов с нормоциркуляторным ГТМ (рисунок 1).

Параметры МЦ, а также влияние на них терапии таурином изучались внутри каждого ГТМ (таблица 2). Установлено, что эффективность применения таурина отличалась в зависимости от ГТМ. Анализируя динамику ЭЗКТ, было выявлено, что

назначение таурина в дополнение к базисной терапии ХСН и СД-2 статистически значимо увеличивает величину ЭЗКТ при спастическом типе ГТМ, что свидетельствует о достоверном уменьшении сосудистого компонента ЭД.

Исходные показатели МЦ между группами достоверно не отличались. Через 16 нед. лечения у пациентов с ХСН, сопутствующим СД-2 и гиперемическим типом МЦ отмечалось статистически значимое снижение ИДП по сравнению с исходными данными на 12,5% в основной группе, что свидетельствует об уменьшении реактивности сосудистой стенки. Обращает на себя внимание снижение Kv на 6,7% только во II группе больных.

Наибольшие изменения наблюдались у пациентов ХСН и СД-2 со спастическим типом МЦ. Установлено увеличение ПМ на 32,6% ($p < 0,01$) и снижение РКК на 23,5% ($p < 0,01$), что соответствует параметрам нормоциркуляции. Отношение Ан/СКО достоверно увеличилось на 13% через 16 нед. терапии таурином. Различия при сравнении динамики данных показателей между группами пациентов было статистически значимыми.

Среди пациентов с нормоциркуляторным ГТМ через 16 нед. терапии ХСН и СД-2 произошло статистически значимое снижение отношения Аэ/СКО на 13% в I группе и на 12% ($p < 0,05$) в II, а показатель

Ам/СКО достоверно увеличился на 9% только в группе больных ХСН и СД-2, принимавших дополнительно таурин.

Анализ сосудистого компонента ЭД на фоне терапии больных ХСН и СД-2 с включением таурина выявил не только статистически значимое перераспределение больных по типам МЦ, но и по результатам ОП с расчетом реактивности крупных артерий (таблица 3).

По данным исходных показателей пробы с реактивной гиперемией у пациентов обеих групп отмечена патологическая вазоконстрикция, что отражает выраженное нарушение эндотелиальной функции у пациентов ХСН и СД-2 [15]. Установлено, что через 16 нед. базисной терапии ХСН и СД-2 только в группе при добавлении таурина достоверно снизилось число парадоксальных проб, что свидетельствовало о благоприятном влиянии таурина на эластические свойства магистральных сосудов при лечении больных ХСН с СД-2.

При оценке плазменного компонента эндотелиальной функции сосудов у пациентов II группы, принимавших 4 мес. дополнительно таурин, наблюдалось достоверное увеличение уровня NO в крови с $23,8 \pm 2,3$ до $39,3 \pm 4,3$ мкмоль/л ($\Delta\% = 65,1$), и одновременно уменьшалась секреция ЭТ-1 в сыворотке крови с $1,9 \pm 0,06$ до $1,4 \pm 0,02$ пг/мл ($\Delta\% = -26,3$). Это свидетельствует о тенденции к нормализации баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами на фоне приема таурина.

В I (контрольной) группе пациентов в конце 16 нед. терапии также произошло увеличение уровня NO в крови с $25,1 \pm 2,2$ до $29,2 \pm 4,8$ мкмоль/л ($\Delta\% = 16,3$), и уменьшалась секреция ЭТ-1 в сыворотке крови с $1,7 \pm 0,04$ до $1,5 \pm 0,02$ пг/мл ($\Delta\% = -11,8$), различия недостоверны.

У больных II группы на фоне включения в комбинированную терапию таурина отмечено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы крови натощак и HbA_{1c} , а достоверное снижение индекса НОМА свидетельствует о клинически значимом уменьшении ИР (таблица 4).

При изучении липидного обмена обнаружено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП ($\Delta 17\%$), ТГ ($\Delta 16\%$) и ИА ($\Delta 12\%$) в группе пациентов, принимавших таурин в дополнение к базисной терапии ХСН и СД-2. Целевых уровней ХС ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л) не достиг ни один из включенных в исследование пациентов, однако снижение ХС ЛНП на 50% от исходного уровня [16] было отмечено у 40% больных, принимавших таурин в дополнение к терапии ХСН и СД-2 vs 10% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Отмеченные изменения концентраций NO и ЭТ-1 в крови статистически значимо коррелировали со снижением выраженности ИР по данным

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



- улучшает функцию миокарда
- улучшает липидный и углеводный обмены
- оптимизирует артериальное давление



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК "Кардиоваскулярная профилактика"

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

оценки индекса НОМА в основной группе пациентов. Обнаружены статистически значимые корреляции между индексом НОМА и концентрацией NO в крови ($r=-0,45$) и ЭТ-1 в крови ($r=-0,56$), соответственно.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эндотелиопротекторных свойствах таурина при его назначении в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД-2, которые обна-

руживали как на уровне МЦР (достоверно при спастическом типе нарушений), а также артерий эластического типа. На фоне приема таурина отмечалось статистически значимое увеличение уровня NO в крови и одновременное снижение секреции ЭТ-1.

Эндотелиопротекторные свойства таурина в составе комбинированной терапии сопровождались достоверным уменьшением тяжести ХСН по данным оценки уровня Nt-proBNP и статистически значимым гиполипидемическим эффектом, снижением ИР.

Литература

1. Carolin SP, Lam MS, Brutsaert MD. Endothelial Dysfunction. A Pathophysiologic Factor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC* 2012; 60(18):1787-9.
2. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, et al. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1174-9.
3. de Berrazuela JR, Guerra-Ruiz A, Garcia-Unzueta MT, et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 477-83.
4. Shechter M, Matetzky S, Arad M, et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 588-93.
5. Meyer B, Mortl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *JACC* 2005; 46: 1011-8.
6. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction — A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease* 2013; 1832 (12): 2216-31.
7. Ripps H, Shen W. Review: Taurine: A "very essential" amino acid. *Molecular Vision* 2012; 18: 2673-86.
8. Takashi I, Schaffer S, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids* 2012; 42 (5): 1529-39.
9. Abebe W, Mozaffari MS. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1(3): 293-311.
10. Moloney MA, Casey RG, Donnell DH, et al. Two weeks taurine supplementation reverses endothelial dysfunction in young male type 1 diabetics. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2010; 7(4): 300-10.
11. Guo-guang Wang, Wei Li, Xiao-hua Lu, et al. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats. *Croat Med J* 2013; 54: 171-9.
12. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Vetter H, Bionde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low-density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007; 46: 431-8.
13. Krupatkin AI, Sidorov VV. *Laser Doppler flowmetry blood microcirculation*. Moscow, 2005. 256 p. Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва, 2005. 256 с).
14. Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, Kalganova EL, et al. The pulse wave velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *J Heart Failure* 2005; 1: 16-8. Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Ж Сердечная недостаточность* 2005; 1: 16-8).
15. Statsenko ME, Vinnikova AA, Ronskaya AM, Shilina NN. Taurine in the treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes: the impact on microcirculation and elastic properties of the great vessels. *J Heart Failure* 2013; 14; 6(80):347-53. Russian (Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов. *Ж Сердечная недостаточность* 2013; 14; 6 (80): 347-53).
16. Standards of specialized diabetes care. *Clinical Guidelines*. Ed. Dedov II, Shestakova MV. 7th Edition. M. 2015, p. 112. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. Москва, 2015, с. 112).