

УДК 616.15-018.74-02:616.127-005.8-036.11]-085.224

ВЛИЯНИЕ L- АРГИНИНА НА КОЛИЧЕСТВО ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Гребеник М.В., Микуляк В.Р.

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», Тернополь, Украина

Проведено исследование влияния L- аргинина на эндотелиальную функцию, определенную путем учета количества циркулирующих эндотелиоцитов крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. Установлено, что введение L- аргинина в стандартную схему лечения острого инфаркта миокарда приводило к стойкому уменьшению количества циркулирующих эндотелиоцитов на первой неделе с последующей нивелировкой разницы с группой здоровых лиц к концу второй недели, что свидетельствует о более быстром восстановлении функции эндотелия.

Ключевые слова: циркулирующие эндотелиоциты, оксид азота, инфаркт миокарда, L- аргинин.

Введение

Одним из основных патофизиологических механизмов развития самой ранней стадии атеросклероза, лежащего в основе ишемической болезни сердца, является дисфункция сосудистого эндотелия [1,7]. В работе S. Fichtlscherer и соавт. [8] было указано на зависимость между выраженностью дисфункции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) и конечными точками (повторный ИМ, повторная госпитализация по поводу реваскуляризации, смерть).

В основе эндотелиальной дисфункции лежит потеря равновесия между вазоконстрикторными и вазодилататорными механизмами за счет нарушений синтеза оксида азота, роста уровня эндотелина, ангиотензина II, тромбосана A2, повышения тромбогенных свойств стенки сосудов [10]. При этом ведущую роль в возникновении эндотелиальной дисфункции играет нарушение синтеза оксида азота [4]. Потому, на наш взгляд, перспективным подходом лечения острого ИМ является применение L-аргинина – полунезаменимой аминокислоты, являющейся предшественником и субстратом для синтеза оксида азота. Преобразование L- аргинина в оксид азота является ключевым моментом в поддержании нормального функционирования эндотелия.

Исследованиями последних лет доказано, что морфологическим субстратом эндотелиальной дисфункции является повышение количества циркулирующих эндотелиальных клеток крови [3,6]. Группой американских ученых из Исследовательского института Скриппса (Калифорния) сделан вывод, что увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток может считаться достаточно точным предиктором возникновения ИМ [5]. Вероятно, что концентрация циркулирующих эндотелиальных клеток периферической крови отображает степень повреждения эндотелия и может использоваться для оценки эндотелиальной функции у больных с острым ИМ.

Целью нашего исследования было оценить влияние L-аргинина на эндотелиальную функцию, определенную путем учета количества циркулирующих эндотелиоцитов крови у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Обследовано 54 больных с острым ИМ, находящихся на стационарном лечении в Тернопольском городском кардиологическом центре. Диагноз ИМ устанавливали

согласно рекомендаций ESC, 2008.

Пациенты были распределены методом случайной выборки на 2 группы: контрольную, в которой применялась лишь стандартная терапия, согласно действующих протоколов (низкомолекулярный гепарин - эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела, антиагрегганты препараты: ацетилсалициловая кислота - 75 мг/сутки, клопидогрель - 75 мг/сутки, в-адреноблокатор (метопролол сукцинат/бисопролол) и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (рамиприл/периндоприл), доза последних определялась частотой сердечных сокращений и показателями артериального давления, нитраты (ситуативно), статины (симвастатин/аторвастатин 40-80 мг/сутки) и основную, в которой пациентам дополнительно к стандартной терапии назначался донатор оксида азота L- аргинин (Тивортин, «Юрия-Фарм»). Параллельно было обследовано 20 здоровых лиц.

Согласно дизайну исследования проводилось комбинированное применение инфузионной и пероральной формы L- аргинина. В первую неделю острого ИМ проводилось внутривенное введение 100 мл 4,2% раствора L- аргинина гидрохлорида (доза 4,2 г) один раз в день в течение 5 дней со следующим переходом на пероральный прием L- аргинина аспартата в суточной дозе 6 г.

В соответствии с разработанным протоколом клинико-функционального исследования всем пациентам проводилось определение количества циркулирующих эндотелиоцитов в цитратной венозной крови по методике J. Hladovec в модификации Сивак В.В. и соавторов [2, 9] на 1, 7 и 14 сутки острого ИМ.

Статистическую обработку результатов проводили после создания базы данных в системе Microsoft Excel с помощью программы Statsoft Statistica 6.0. Для описания количественных признаков использовали значение средней арифметической величины (M) и ошибки средней арифметической величины (m). Статистическая оценка значимости разницы между средними величинами определялась по непараметрическим критериям (тест непараметрического сравнения двух независимых выборок U- тест Манна-Уитни). Критический уровень значимости принимали меньшим 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил 58,7±0,9 лет. По половому признаку больные распределились следующим образом: мужчин было 34, что составило 62,9 %,

женщин – 20 (37,1 %). У всех больных был диагностирован Q-инфаркт миокарда, у 68 % пациентов наблюдался инфаркт передней стенки, а у 32 % - задней стенки левого желудочка.

Как правило, введение донатора оксида азота L-аргинина в стандартную схему лечения хорошо переносилось пациентами, лишь у 3 пациентов мы наблюдали кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений и 2 пациентов отметили тошноту в первый день после введения данного препарата. В дальнейшем нежелательных реакций не наблюдали.

На фоне комбинированной терапии отмечено уменьшение субъективной симптоматики: сокращение длительности и интенсивности болевого синдрома, уменьшение вегетативных проявлений некро-резорбтивного синдрома. Анализ полученных результатов показал, что в группе больных, получавших L-аргинин, не было зарегистрировано ни одного случая рецидива ИМ, тогда как у 7,4 % пациентов контрольной группы на 5 и 8 сутки заболевания наступил рецидив ИМ.

В результате проведенного исследования установлено, что при назначении L-аргинина наблюдалась более быстрая позитивная динамика ЭКГ в виде уменьшения зоны некроза (по глубине и ширине патологического зубца Q) и зоны повреждения (по динамике элевации сегмента ST). В целом, по данным ЭКГ расчетная масса некроза у пациентов I группы оказалась на $6,17 \pm 0,92$ % меньше, нежели во II группе ($p < 0,05$) при прочих равных условиях (локализация ИМ, пол, возраст).

Всем пациентам с острым ИМ проведено количественное определение циркулирующих эндотелиоцитов в венозной крови (таблица). Установлено повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов в первые сутки острого ИМ в сравнении со здоровыми лицами; разница между I и II группами была недостоверной.

Существенное повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов в крови, вероятно, свидетельствует о нестабильности атеросклеротической бляшки и поражении эндотелия.

Таблица - Динамика циркулирующих эндотелиоцитов крови у больных с острым инфарктом миокарда (M+m)

Показатель	Сутки	Здоровые (n=20)	I группа (n=27) (стандартная терапия + L-аргинин)	II группа (n=27) (стандартная терапия)	p-11
Количество циркулирующих эндотелиоцитов	1	3,20±0,17	12,96±0,39	13,22±0,34	нд.
	7	3,30±0,21	7,48±0,33 *	9,11±0,34 *	< 0,05
	14	3,25±0,16	3,96±0,16 *	5,63±0,23 *	< 0,05
Примечание. * - $p < 0,05$ в пределах одной группы в сравнении с исходным значением.					

При анализе изменений показателя циркулирующих эндотелиоцитов у пациентов с острым ИМ в зависимости от пола установлено, что у мужчин средний уровень циркулирующих эндотелиоцитов был $11,87 \pm 0,12 \cdot 10^4/\text{л}$, в группе больных женщин - $14,17 \pm 0,32 \cdot 10^4/\text{л}$, что указывает на более тяжелые нарушения эндотелиальной функции у последних ($p < 0,05$).

В динамике у пациентов обеих групп наблюдали постепенное уменьшение количества циркулирующих эндотелиоцитов. Однако, во II группе достоверное снижение данного показателя наблюдали лишь на 8 - 9 сутки.

Динамика количества циркулирующих эндотелиоцитов в острый период ИМ у пациентов, дополнительно получавших L-аргинин, характеризовалась стойким уменьшением на первой неделе с нивелировкой разницы в сравнении с контролем на 14 сутки от начала инфаркта миокарда, что может указывать на улучшение функции эндотелия на фоне применения донатора оксида азота L-аргинина.

Выводы

1. У пациентов с инфарктом миокарда наблюдается существенное повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов в крови в острый период, что может свидетельствовать о выраженных нарушениях функции эндотелия при развитии данного заболевания.

2. Включение L-аргинина в стандартный протокол лечения инфаркта миокарда приводило к существенному уменьшению количества циркулирующих эндотелиоцитов крови в первую неделю острого периода с последующей нивелировкой разницы с группой здоровых лиц к концу второй недели, что свидетельствует о более быстром восстановлении функции эндотелия.

Заключение

Количественное определение циркулирующих эндотелиоцитов в острый период инфаркта миокарда может служить маркером повреждения эндотелия. Учитывая полученные результаты, считаем целесообразным дальнейшее изучение влияния L-аргинина при остром инфаркте миокарда и сопоставление полученных данных с данными классических лабораторных и инструментальных методик определения эндотелиальной дисфункции (уровень оксида азота, нитритов, нитратов, концентрация эндотелина-1, оценка активности eNOS, проба с реактивной гиперемией) с целью разработки алгоритма использования имеющихся методик оценки функции эндотелия от более простых и недорогостоящих к более специфическим и чувствительным.

Литература

1. Рябцев О.В. Функція ендотелію у літніх хворих на гострий інфаркт міокарда з зубцем Q і її зміни в процесі лікування з уведенням різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту // Серце і судини. – 2004. – № 4. – С. 56 - 62.
2. Сівак В.В. і співавт. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові. Патент No u 2007 02080 (Україна) 25012 U МПК G01N33/55. Бюл. No11. – 2 с.
3. Boos CJ, Soor SK, Kang D, Lip GY. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. –1092–1101.
4. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14. – P. 1-18.
5. Damani S, Bacconi A, Libiger O, Chourasia A. et al. Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction // Sci Transl. Med. – 2012. – Vol. 4 (126).
6. Dignat George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept // Eur J Haematol. – 2000. – Vol. 65. – P. 215–220.
7. Esper R.J., Nordaby R.A., Paragano A. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 23. – P. 45–49.
8. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary

syndromes further evidence for the existence of the “Vulnerable” Patient // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1926-1932.
9. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall

lesions// *Physiol. Bohemoslov* –1978. – Vol. 27. – P. 140–144.
10. Kinley S., Libby P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease // *Cur. Opin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 383–389.

INFLUENCE OF L- ARGININE ON THE AMOUNT OF BLOOD CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Grebenik M.V., Mikulyak V.R.

State Higher Educational Establishment “I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine”, Ukraine, Ternopil

The influence of L - arginine on endothelial function determined with regard to the blood circulating endothelial cells in patients with acute myocardial infarction was analyzed. It was determined that additional introduction of L-arginine to the standard treatment resulted in stable reduction of the amount of blood circulating endothelial cells on the 7th day followed by leveling of difference as compared to the group of healthy persons on the 14th day, which proves more rapid restoration of endothelial function.

Key words: *circulating endothelial cells, nitric oxide, myocardial infarction, L – arginine.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: mykulyak@gmail.com

Поступила 21.06.2013