

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. Ю. Лишневецкая, Ж. С. Бутинец

ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины им. Д. Ф. Чеботарева», Киев

Резюме. В статье анализируются результаты изучения функционального состояния эндотелия, а также уровень аутоантител к eNOS у больных пожилого возраста с сердечной недостаточностью ишемического генеза до и после терапии L-аргинином. Было обследовано 68 пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функциональный класс. СН II-A — II-B ст.

Доказано, что у 56 % больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью наблюдается патологические изменения титра аутоантител к eNOS. Применение L-аргинина на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста приводит к нормализации титра аутоантител к eNOS, ANCA, Tr-03, плазминогену, а также увеличивает прирост показателя микроциркуляции при проведении парной пробы с реактивной гиперемией.

Ключевые слова: функциональное состояние эндотелия, аутоантитела, L-аргинин, сердечная недостаточность, стенокардия напряжения.

ВПЛИВ L-АРГІНИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

В. Ю. Лішневецька, Ж. С. Бутинець

Резюме. У статті аналізуються результати вивчення функціонального стану ендотелію, а також рівень аутоантитіл до eNOS у хворих літнього віку із серцевою недостатністю ішемічного генезу до й після терапії L-аргініном. Було обстежено 68 пацієнтів з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруги II-III функціональний клас. СН II-A — II-B ст.

Доведено, що в 56 % хворих літнього віку із хронічною серцевою недостатністю спостерігаються патологічні зміни титру аутоантитіл до eNOS. Застосування L-аргініну на тлі стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих літнього віку призводить до нормалізації титру аутоантитіл до eNOS, ANCA, Tr-03, плазміногену, а також збільшує приріст показника мікроциркуляції при проведенні парної проби з реактивною гіперемією.

Ключові слова: функціональний стан ендотелію, аутоантитіла, L-аргінін, серцева недостатність, стенокардія напруги.

EFFECT OF L-ARGININE ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

V. Y. Lishnevskaiya, G. S. Butinets

Summary. The paper analyzes the results of a study of endothelial function and the level of antibodies against eNOS in elderly patients with heart failure of ischemic origin before and after treatment with L-arginine. Were examined 68 patients with coronary artery disease: stable stenocardia II-III functional class. СН II-A — II-B Art.

Proved that 56 % of elderly patients with chronic heart failure observed abnormal titer autoantibodies to eNOS. The use of L-arginine on the standard therapy of chronic heart failure in the elderly leads to normalization titer of auto-antibodies to eNOS, ANCA, Tr-03, plasminogen, and increases the growth rate of microcirculation during steam reactive hyperemia.

Keywords: endothelial functionality, autoantibodies, L-arginine, heart failure, stenocardia.

Адрес для переписки: *Лишневецкая Виктория Юрьевна
д-р мед. наук, профессор
ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины
им. Д. Ф. Чеботарева»
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — доминирующая хроническая патология в большинстве стран мира, являющаяся основной причиной смерти и инвалидности населения (World Health Organization, 2008).

На сегодняшний день патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии ни у кого не вызывает сомнений. Целостность

и физиологическая функция эндотелия сосудов являются основой здоровья сердечно-сосудистой системы. Именно эндотелиальная функция находится под влиянием сосудистых факторов риска [1]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) сосудов является ранним патофизиологическим признаком неблагоприятного прогноза при ССЗ [2]. Проведено немало исследований, данные которых подтверждают негативное прогностическое значение наруше-

ния функционального состояния эндотелия (ФСЭ) и в течении сердечной недостаточности (СН). Вместе с тем, подход к восстановлению основных протекторных свойств эндотелия, прежде всего связанных с его недостаточной NO-синтезирующей функцией, зачастую достаточно формален и не учитывает механизма развития дефицита NO.

При этом следует помнить, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патологическое состояние по сути являющееся деструктивным исходом предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Длительное прогрессирующее течение, дестабилизация и декомпенсация основного патологического процесса, приведшего к истощению сократительных резервов миокарда, отражают сущность всех происходящих при этом в организме изменений — истощение энергетических субстратов, ферментных систем, репаративных процессов и т.д. Весомым компонентом развивающейся тотальной СН является истощение субстратов для синтеза различных структурно-функциональных компонентов, обеспечивающих нормальное функционирование органов и систем организма человека.

Это положение в достаточной мере отражает и процессы, происходящие в эндотелии: длительная стимуляция компенсаторных возможностей эндотелия с целью восполнения недостатка в первую очередь NO, приводит к истощению субстрата для синтеза данной молекулы — условнозаменимой аминокислоты L-аргинина. В условиях дефицита L-аргинина дальнейшая стимуляция фермента для синтеза NO — eNOS становится малоэффективной и приводит к разрушению последнего.

С целью обоснования данного положения, нами было изучено ФСЭ, а также уровень аутоантител к eNOS у больных пожилого возраста с СН ишемического генеза до и после терапии L-аргином.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 68 пациентов пожилого возраста с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функциональный класс. СН II-A — II-B ст.

На начальном этапе обследования у всех пациентов было изучено функциональное состояние эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-2 (Россия) путем проведения парной окклюзионной пробы. Оценивали объемную скорость кожного кровотока в области средней трети внутренней поверхности предпле-

чья в исходном состоянии, а также после проведения функциональной пробы с созданием реактивной гиперемии, которая характеризует способность эндотелия к синтезу эндотелиальных факторов релаксации. Реактивную гиперемию создавали путем пережатия сосудов плеча в течение 30 сек для определения капиллярного резерва и 3 мин с давлением в манжете, который на 50 мм рт. ст. превышал уровень систолического артериального давления для определения уровня функции эндотелия. Оценивали уровень максимальной объемной скорости кровотока после пережатия, время его наступления и время восстановления показателей.

В группе обследованных больных был изучен уровень аутоантител к eNOS, а также аутоантител к ANCA, TrM-03, плазминогену, косвенно характеризующих ФСЭ, (набор АНКOP-тест, «Иммункукус», Россия) на ИФА-анализаторе StatFax 2100 (USA) иммуноферментным методом.

Согласно дизайну обследования пациентам с повышенным титром антител к eNOS стандартную терапию ХСН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, блокаторы рецепторов ангиотензина II [4]) дополнили назначением препарата L-аргинина — Тивортин аспарат («Юрия-Фарм», Украина) — в дозе 1,5 г раствора для перорального применения в течение 14 дней.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «Statistic», версия 8,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе индивидуальных средних колебаний титра кардиотропных аутоантител у обследованных пациентов отмечались выходящие за рамки нормальных значений колебания титра аутоантител, характеризующих ФСЭ и системы гемоваскулярного гемостаза: у 56 % пациентов был повышен титр антител к e-NOS, у 62 % — к плазминогену, у 42 % — к TrM-03 и ANCA.

При изучении вазодилатирующей активности эндотелия у пациентов с повышенным титром антител к eNOS наблюдается достоверно более низкий прирост показателя микроциркуляции (%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем антител (табл. 1).

При повторном обследовании после 2-х недельной терапии L-аргином больных ХСН с исходным повышенным титром аутоантител к eNOS было выявлено улучшение вазодилатирующей активности эндотелия, о чем свидетельствовало до-

Таблица 1
Функциональное состояние эндотелия (по данным ЛДФ) у больных ХСН с нормальным и повышенным титром антител к eNOS

Показатель	Группа лиц пожилого возраста с нормальным титром антител к eNOS	Группа лиц пожилого возраста с повышенным титром антител к eNOS
Прирост показателя микроциркуляции, %	167,51 ± 6,35	143,81 ± 2,44*

Примечание. * — достоверность различий показателей в группе с нормальным и повышенным титром аутоантител к eNOS, p < 0,05.

стоверное повышение прироста максимального показателя микроциркуляции при проведении парной пробы с реактивной гиперемией и нормализация титра аутоантител к eNOS у 87 % пациентов (табл. 2).

Таблица 2
Динамика изменения процента прироста показателя микроциркуляции и уровня аутоантител к eNOS на фоне лечения L-аргинином у пожилых больных ХСН

Показатель	До лечения	После лечения
Прирост показателя микроциркуляции, %	155,32 ± 5,34	186,38 ± 7,08*
Аутоантитела к eNOS	-25,12 ± 2,36	9,6 ± 0,43*

Примечание. *— достоверность различий показателей в динамике лечения, $p < 0,05$.

Одновременно наблюдалось уменьшение титра аутоантител к плазминогену и ANCA, а также аутоантител к мембранам тромбоцитов (Tr-03). Следует отметить, что положительная динамика уровня указанных аутоантител при терапии L-аргинином вполне закономерна, поскольку увеличение уровня синтезируемого NO приводит к повышению не только вазодилатирующей, но и фибринолитической и противовоспалительной активности эндотелия, а также способствует уменьшению агрегационной активности тромбоцитов.

Одновременно с улучшением ФЭС имело место улучшение клинического состояния пациентов, о чем свидетельствовало уменьшение частоты и длительности приступов стенокардии, увеличилась продолжительность теста с шестиминутной ходьбой.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности коррекции ФЭС у больных с ХСН ишемического генеза с повышенным титром антител к eNOS, а также подтверждают возможность использования маркерных аутоантител для индивидуального выбора наиболее оптималь-

ного способа воздействия на вызванные патологическим процессом изменения отдельных структурно-функциональных показателей сердца и сосудов, а также свидетельствуют о важности дифференцированного индивидуализированного подхода (в рамках имеющихся общих рекомендаций) к лечению пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС.

Выводы

1. У 56 % больных с ХСН пожилого возраста наблюдается патологические изменения титра аутоантител к eNOS.

2. У больных ХСН пожилого возраста с повышенным титром антител к eNOS достоверно более низкий уровень прироста показателя микроциркуляции при проведении пробы с реактивной гиперемией по сравнению с больными ХСН с нормальным уровнем указанных антител.

3. Применение L-аргинина на фоне стандартной терапии ХСН у больных пожилого возраста приводит к нормализации титра аутоантител к eNOS, ANCA, Tr-03, плазминогена, а также увеличивает прирост показателя микроциркуляции при проведении парной пробы с реактивной гиперемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трещинская М. А. (2011) Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии. Укр. мед. часопис. 5(85): 97-109.
2. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Andriantsitohaina R. (2006) Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. Free Radic. Res., 40: 1054-1065.
3. Бувальцев В. И. (2001) Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный мед. Журнал 3: 13-19.
4. Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины с лечения ХСН у взрослых (пересмотр 2011)