

# Влияние L-аргинина и цитруллина на функцию эндотелия сосудов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца\*

A. Orea-Tejeda<sup>1,2</sup>, J.J. Orozco-Gutiérrez<sup>1</sup>, L. Castillo-Martínez<sup>1,2</sup>, C. Keirns-Davies<sup>4</sup>, P. Montano-Hernández<sup>1</sup>, O. Vázquez-Díaz<sup>1</sup>, A. Valdespino-Trejo<sup>1</sup>, O. Infante<sup>3</sup>, R. Martínez-Memije<sup>3</sup>

## Резюме

**Обоснование.** Целью исследования была оценка влияния L-аргинина и цитруллина на функцию эндотелия сосудов у пациентов со стабильным течением диастолической и правожелудочковой (ПЖ) сердечной недостаточности (СН) с помощью фотоплетизмографии.

**Методы.** Тридцати пациентам из клиники, специализирующейся на лечении СН (Heart Failure Clinic) при институте «Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ) выполнили фотоплетизмографию с использованием пробы с реактивной гиперемией. Оценку кровотока в указательном пальце проводили в исходном состоянии и в постшемической фазе каждые 30 с, определяя такие показатели, как время достижения максимальной амплитуды пульсовой волны (ВМАПВ) и общее время распространения пульсовой волны (ВРПВ), а также рассчитывали индекс, выраженный соотношением этих двух величин (индекс ВМАПВ/ВРПВ <30 — значения нормы) до и после применения L-аргинина (8 г/сут двукратно, n=15) или цитруллина (3 г/сут однократно, n=15) в течение 60 сут дополнительно к оптимальной фармакотерапии.

**Результаты.** Исходно (до начала применения аминокислот) оцениваемые показатели не имели статистически значимых различий в двух группах исследования. После фармакологического вмешательства индекс ВМАПВ/ВРПВ нормализовался у всех пациентов со статистически значимыми различиями в каждый оценочный период. В исходной фазе индекс ВМАПВ/ВРПВ составил: в группе применения L-аргинина до проведения терапии — 38,75±11,52 ед, после проведения терапии — 23,32±6,08 ед, p=0,007, а в группе применения цитруллина — 41,4±13,47 и 23,65±6,74 ед, p=0,007 соответственно, через 60–90 с. В постшемической фазе этот же показатель составил в группе применения L-аргинина до проведения терапии 36,60±11,51 ед, после проведения терапии — 18,81±15,13 ед, p=0,004, а в группе применения цитруллина — 49,51±15,17 и 27,13±7,87 ед, p=0,003 соответственно.

**Заключение.** Применение L-аргинина и цитруллина характеризуется благоприятным эффектом в отношении функции эндотелия сосудов, о чем свидетельствует нормализация индекса ВМАПВ/ВРПВ. Вероятно также, что применение этих аминокислот обеспечивает улучшение показателей системной и легочной гемодинамики, что может быть полезным в лечении диастолической СН.

## Введение

Застойная СН представляет собой мультисистемный клинический синдром, ассоциированный с большой частотой осложнений и высоким уровнем смертности. В основе патофизиологического процесса лежит взаимодействие множественных типов нарушений, включая ремоделирование желудочков сердца, гиперактивацию нейрогормональных систем и цитокинов, а также эндотелиальную дисфункцию [1].

Эндотелиальная дисфункция играет существенную роль в развитии различных патологических состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ) и СН. В настоящее время специфическая терапия для лечения нарушений функции эндотелия отсутствует [1].

Было установлено, что пероральное применение L-аргинина приводит к увеличению эндотелийзависимой вазодилатации посредством высвобождения оксида азота (NO) у пациентов с гиперхолестеролиемией. Также применение этого препарата ассоциировалось с улучшением клинического состояния у пациентов с атеросклеротическим поражением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии [2].

L-аргинин является частично заменимой аминокислотой, которая образуется из цитруллина, а цитруллин в свою очередь — из орнитина; эти аминокислоты являются главными промежуточными звеньями цикла мочевины (орнитинового цикла). Высвобождение NO из L-аргинина происходит под действием фермента NO-синтазы. L-аргинин непосредственно повышает уровень образования NO и опосредованно стимулирует секрецию гормона роста, который в свою очередь стимулирует образование инсулиноподобного фактора роста 1 [3]. Из L-аргинина также образуется промежуточный продукт агматин, который воздействует на α2-адренергические рецепторы. Все эти эффекты достигаются при пероральном приеме L-аргинина в диапазоне доз 5,6–12,6 г/сут (максимальная суточная доза — 30 г) [30].

Фотоплетизмография — это простой, недорогой оптический метод, который позволяет оценить состояние функции сосудов

посредством выявления изменений со стороны кровотока и пульса в микрососудистом ложе тканей [6]. Этот метод дает возможность провести непрямую оценку функции сосудистого эндотелия посредством определения вазодилатации в указательном пальце. Изменение амплитуды пальцевой пульсовой волны является результатом потокзависимой вазодилатации, которая происходит в ответ на высвобождение NO [7], при этом увеличение пульсовой амплитуды рассматривается в качестве комплексной реакции на ишемию. Эта реакция выражена изменениями пульсовой волны в микроциркуляторной части сосудистого русла, в данном случае в концевых фалангах пальцев, и отражает состояние эндотелиальной функции [8]. В некоторых исследованиях также установлена связь между изменениями пульсовой амплитуды как реакции на потокзависимую вазодилатацию и нарушением функции сосудистого эндотелия в коронарных артериях [9–11].

Данное исследование было спланировано с целью оценить влияние L-аргинина или цитруллина малата на функцию эндотелия сосудов (потокзависимую вазодилатацию) с помощью фотоплетизмографии у пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса (СНСФВ) левого желудочка сердца (ЛЖ).

## МЕТОДЫ

### Популяция исследования

В период с января по декабрь 2008 г. в исследование набирали амбулаторных больных, обращавшихся в специализированную клинику по лечению СН при институте INCMNSZ. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, мужчин и небеременных женщин с подтвержденным диагнозом СНСФВ ЛЖ, которая была определена на основании характерных симптомов и признаков, а также данных эхо-кардиографии (эхоКГ), в том числе следующих показателей: фракции выброса (ФВ) ЛЖ ≥45%, фракции укорочения ≥28%, переднезаднего размера левого предсердия (ЛП) >45 мм, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) >12 мм и толщины задней

\* Перепечатано с разрешения компании Via Medica из журнала Cardiology Journal, 2010, v. 17, № 5, p. 464–470. Orea-Tejeda A., Orozco-Gutiérrez J.J., Castillo-Martínez L., et al. The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. Copyright © 2010 Via Medica (Прим. ред.). Печатается с сокращениями.

<sup>1</sup> Heart Failure Clinic, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup> Cardiology Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Mexico City, Mexico.

<sup>3</sup> Instrumentation Department, Instituto Nacional de Cardiología «Ch», Mexico City, México.

<sup>4</sup> Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) >12 мм, диастолической дисфункции ЛЖ, определяемой посредством доплер-эхоКГ трансмитрального кровотока: нарушенной релаксации, псевдонормального или рестриктивного типа [12]; нарушения функции правого желудочка сердца (ПЖ) с ФВ ПЖ ≤35% по данным радиоизотопной вентрикулографии [13, 14]. Состояние пациентов оценивали как стабильное, при этом у всех больных диагностировали I–III функциональный класс СН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA (New York Heart Association). Из исследования исключали пациентов, которые поступали в лечебное учреждение с ишемией миокарда, устраненной посредством мероприятий реваскуляризации, пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), нестабильной стенокардией или пациентов, которым планировали проведение реваскуляризации миокарда, включая чрескожную транслюминальную ангиопластику коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование. К другим критериям исключения относились наличие цереброваскулярных событий в течение последних 3 мес, дисфункции искусственного клапана сердца, обструктивной или неструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии, неустраненных врожденных пороков сердца, миокардита в активной фазе, а также проведение реанимационных мероприятий при внезапной коронарной смерти в анамнезе и наличие аритмий тяжелой степени.

Все пациенты получали стандартную терапию для лечения застойной СН, в том числе диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы рецепторов альдостерона, дигиталис и блокаторы β-адренорецепторов.

Пациентов последовательно рандомизировали в группу перорального применения L-аргинина (8 г в виде порошка в сутки, n=15) или группу перорального приема цитруллина малата (по 3 г в виде порошка в сутки, n=15). Продолжительность приема препаратов и наблюдения составила 2 мес.

Данное исследование было одобрено этическим комитетом по биомедицинским исследованиям у человека при институте INCMNSZ. Все пациенты были осведомлены в отношении цели исследования и подписали информированное согласие.

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ

### Фотоплетизмография

Исходную пульсовую волну посредством фотоплетизмографии регистрировали с концевой фаланги указательного пальца в течение 30 с. Затем с помощью сфигмоманометрической манжеты сдавливали предплечье в течение 5 мин, достигая давления на 30 мм рт. ст. выше установленного уровня систолического артериального давления (АД) (ишемическая фаза). После этого манжету снимали и посредством фотоплетизмографии регистрировали пульсовую волну на том же пальце в течение 120 с. Далее полученную пульсовую волну анализировали, предварительно разделив запись на 30-секундные интервалы для сравнения с исходными значениями. Из записей всех интервалов выбирали наиболее характерные пульсовые волны и оценивали показатели ВМАПВ и ВРПВ для того, чтобы затем рассчитать индекс ВМАПВ/ВРПВ. Индекс ВМАПВ/ВРПВ <30 рассматривали как нормальный, как это было предложено в других исследованиях [9, 15].

Все измерения выполнял врач-кардиолог, не осведомленный о порядке распределения пациентов по группам, в начале исследования и через 2 мес после начала применения аминокислот.

### Статистический анализ

Непрерывные переменные были представлены значением среднего ± стандартное отклонение, а дискретные переменные — как абсолютные значения и относительные частоты. При проведении сравнения данных двух групп в исходный период для дискретных переменных использовали критерий χ<sup>2</sup> или точный критерий Фишера, для анализа непрерывных переменных — U-критерий Манна – Уитни. При сравнении изменений исходных показателей через 2 мес (то есть в конце исследования) для анализа непрерывных переменных использовали знаковый ранговый критерий Уилкоксона. Р-значения <0,05 считали статистически значимыми. Все виды анализа выполняли с помощью стандартных пакетов статистических программ (SPSS для Windows, версия 10.0 1999 Chicago: SPSS Inc.).

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов исследования

| Переменные                        | Группа L-аргинина (n=15) | Группа цитруллина (n=15) | p-значение |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| Возраст, лет                      | 63,07±14,5               | 66,80±10,7               | 0,30       |
| Женщины                           | 7 (46,7%)                | 6 (40%)                  | 0,78       |
| Мужчины                           | 8 (53,3%)                | 9 (60%)                  | –          |
| NYHA I                            | 8 (53,3%)                | 4 (26,7%)                | 0,14       |
| NYHA II                           | 6 (40%)                  | 11 (73,7%)               | 0,14       |
| NYHA III                          | 1 (6,7%)                 | 0 (0%)                   | 0,14       |
| ПЖ СН                             | 14 (93,3%)               | 10 (66,7%)               | 0,08       |
| ИМ в анамнезе                     | 1 (6,7%)                 | 6 (40%)                  | 0,04       |
| Ишемическая болезнь сердца        | 6 (40%)                  | 7 (46%)                  | 0,71       |
| СД                                | 8 (53,3%)                | 8 (53,3%)                | 0,64       |
| АГ                                | 14 (93,3%)               | 13 (86,7%)               | 0,54       |
| ХОБЛ                              | 1 (6,7%)                 | 1 (6,7%)                 | 0,75       |
| Фибрилляция предсердий            | 3 (20%)                  | 3 (20%)                  | 0,67       |
| Легочная артериальная гипертензия | 10 (71,4%)               | 13 (86,7%)               | 0,29       |
| Обструктивное апноэ сна           | 4 (30,8%)                | 1 (8,3%)                 | 0,18       |
| Гипотиреоз                        | 4 (26,7%)                | 6 (40%)                  | 0,35       |
| Дислипидемия                      | 7 (70%)                  | 5 (50%)                  | 0,32       |
| Ингибитор АПФ                     | 2 (13,3%)                | 6 (40%)                  | 0,49       |
| БРА                               | 12 (80%)                 | 9 (60%)                  | 0,06       |
| Ацетилсалициловая кислота         | 6 (40%)                  | 5 (33,3%)                | 0,50       |
| Тиазидный диуретик                | 6 (40%)                  | 3 (20%)                  | 0,21       |
| Петлевой диуретик                 | 4 (26,7%)                | 5 (33,3%)                | 0,07       |
| Нитраты                           | 2 (13,3%)                | 4 (26,7%)                | 0,07       |
| Статины                           | 3 (20%)                  | 5 (33,3%)                | 0,002      |
| Фибраты                           | 2 (13,3%)                | 3 (20%)                  | 0,62       |
| Спиринолактон                     | 13 (86,7%)               | 10 (66,7%)               | 0,27       |
| Бета-адреноблокатор               | 12 (80%)                 | 12 (80%)                 | 0,07       |
| Амиодарон                         | 1 (6,7%)                 | 3 (20%)                  | 0,45       |
| Дигиталис                         | 5 (33,3%)                | 3 (20%)                  | 0,34       |

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение или n (%). ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

**Таблица 2.** Исходные эхоКГ-данные пациентов исследования

| Показатель                        | Группа L-аргинина (n=15) | Группа цитруллина (n=15) | p-значение |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| ФВ ЛЖ, %                          | 60,2±8,09                | 60,0±9,49                | 0,18       |
| Тип диастолической дисфункции ЛЖ: | –                        | –                        | 0,35       |
| Нарушенной релаксации             | 7 (50%)                  | 8 (57,1%)                | –          |
| Псевдонормальный                  | 3 (21,4%)                | 2 (14,3%)                | –          |
| Рестриктивный                     | 2 (14,3%)                | 0 (0%)                   | –          |
| КСР ЛЖ, мм                        | 31,2±5,57                | 32,1±6,37                | 0,88       |
| КДР ЛЖ, мм                        | 47,8±6,34                | 41,8±10,32               | 0,92       |
| Передне-задний размер ЛП, мм      | 41±9,33                  | 37,9±7,62                | 0,34       |
| Толщина МЖП, мм                   | 11,6±2,16                | 12,6±2,38                | 0,11       |
| Толщина ЗСЛЖ, мм                  | 10,6±1,84                | 11,6±2,02                | 0,71       |
| СДЛА, мм рт. ст.                  | 57,2±19,89               | 53,7±8,40                | 0,86       |
| АД:                               |                          |                          |            |
| Систолическое, мм рт. ст.         | 137,5±20,05              | 138,1±16,0               | 0,92       |
| Диастолическое, мм рт. ст.        | 86,0±14,3                | 81,82±10,78              | 0,41       |

Данные представлены в виде среднего±стандартное отклонение или n (%). КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

**Результаты**

Из 30 пациентов, включенных в исследование, 2 пациента группы L-аргинина были исключены. У одного развились симптомы со стороны пищеварительного тракта, другой пациент был госпитализирован по причине, не связанной с сердечно-сосудистой патологией. Одному пациенту из группы цитруллина провели хирургическое вмешательство по поводу, не связанному с сердечно-сосудистой патологией. Таким образом, были проанализированы данные 13 пациентов в группе L-аргинина и 14 пациентов в группе цитруллина. За исключением пациента с непереносимостью терапии, которая проявлялась симптомами со стороны пищеварительного тракта, применение аминокислот пациенты переносили хорошо.

В табл. 1 приведены исходные клинические характеристики пациентов исследования. Из приведенных данных следует, что основными сопутствующими заболеваниями были АГ, ожирение и сахарный диабет (СД). Исходно статистически значимые различия между двумя группами исследования отсутствовали. Данные эхоКГ в двух группах пациентов также были сходными (табл. 2).

Основными эхоКГ-изменениями, отмеченными спустя 2 мес терапии аминокислотами, были статистически значимое снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), а также уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ПЖ и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ. Эти изменения были более выраженными в группе L-аргинина, достигнув статистической значимости (табл. 3).

Изменения со стороны функции эндотелия сосудов, обнаруженные с помощью фотоплетизмографии, представлены в табл. 4. Статистически значимое снижение показателей ВМАПВ и ВРПВ, а также ВМАПВ/ВРПВ отмечено для каждого оцениваемого интервала в обеих группах. Индекс ВМАПВ/ВРПВ достиг нормальных значений в конце периода лечения также в обеих группах (см. табл. 4).

**Обсуждение**

Тщательно документированный процесс постепенного ухудшения работы сердца при застойной СН объясняют действием нескольких причин [16]. На функциональном уровне у пациентов с застойной СН обнаружено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации

**Таблица 3.** Сравнение данных эхоКГ двух групп в динамике исследования

| Показатель                     | Группа L-аргинина (n=13) | p-значение | Группа цитруллина (n=14) | p-значение |
|--------------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|
| ФВ ЛЖ, %:                      |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 60,6±8,62                | 0,74       | 60,0±10,3                | 0,61       |
| Через 2 мес                    | 61,32±7,67               |            | 58,0±9,76                |            |
| КСР ЛЖ, мм:                    |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 30,8±5,45                | 0,07       | 30,3±5,41                | 0,20       |
| Через 2 мес                    | 29,0±5,90                |            | 28,7±5,45                |            |
| Толщина МЖП, мм:               |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 11,86±2,23               | 0,32       | 12,4±2,27                | 0,26       |
| Через 2 мес                    | 12,28±1,98               |            | 13,02±1,82               |            |
| Толщина ЗСЛЖ, мм:              |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 11,27±1,85               | 0,31       | 12,4±2,27                | 0,12       |
| Через 2 мес                    | 10,86±1,55               |            | 11,0±1,56                |            |
| КДР ПЖ, мм:                    |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 41,0±7,29                | 0,07       | 42,17±6,43               | 0,18       |
| Через 2 мес                    | 37,8±5,83                |            | 40,33±6,59               |            |
| СДЛА, мм рт. ст.:              |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 56,33±9,98               | 0,02       | 56,67±7,96               | 0,02       |
| Через 2 мес                    | 44,07±16,49              |            | 47,67±8,59               |            |
| Систолическое АД, мм рт. ст.:  |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 137,5±20,05              | 0,002      | 138,1±16,0               | 0,006      |
| Через 2 мес                    | 117,8±10,87              |            | 122,9±19,0               |            |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.: |                          |            |                          |            |
| Исходный период                | 86±14,3                  | 0,005      | 81,82±10,78              | 0,05       |
| Через 2 мес                    | 70,5±10,37               |            | 74,36±7,03               |            |

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

**Таблица 4.** Сравнение показателей эндотелиальной функции двух групп, оцениваемых в начале и в конце исследования

| Фотоплетизмографический индекс                                | Группа L-аргинина (n=15) | p-значение | Группа цитруллина (n=15) | p-значение |
|---|--------------------------|------------|--------------------------|------------|
| Индекс ВМАПВ/ВРПВ, предишемическая фаза:                      |                          |            |                          |            |
| Исходный период   | 38,75±11,52              | 0,007      | 41,4±13,47               | 0,007      |
| Через 2 мес   | 23,32±6,08               |            | 23,65±6,74               |            |
| Индекс ВМАПВ/ ВРПВ, постишемическая фаза, 0–30 с:             |                          |            |                          |            |
| Исходный период   | 38,91±9,31               | 0,005      | 40,90±9,27               | 0,001      |
| Через 2 мес   | 21,32±16,43              |            | 32,10±6,45               |            |
| Индекс ВМАПВ/ВРПВ, постишемическая фаза, 30–60 с:             |                          |            |                          |            |
| Исходный период   | 39,86±12,47              | 0,004      | 42,96±8,82               | 0,003      |
| Через 2 мес   | 21,32±16,43              |            | 32,10±6,45               |            |
| Индекс ВМАПВ/ВРПВ, постишемическая фаза, 60–90 с:             |                          |            |                          |            |
| Исходный период   | 36,60±11,51              | 0,004      | 49,51±15,17              | 0,003      |
| Через 2 мес   | 18,81±15,13              |            | 27,13±7,87               |            |
| Индекс ВМАПВ/ВРПВ, постишемическая фаза, 90–120 с:            |                          |            |                          |            |
| Исходный период   | 33,47±7,67               | 0,018      | 49,82±18,39              | 0,047      |
| Через 2 мес   | 14,74±17,67              |            | 25,60±4,65               |            |
| Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. |                          |            |                          |            |

коронарных артерий [17]. Следствием эндотелиальной дисфункции является неспособность сосуда расширяться в ответ на физиологические стимулы, такие как увеличение кровотока, что свидетельствует о нарушении потокзависимой эндотелийопосредованной вазодилатации [18].

В исследованиях по изучению эндотелиальной функции в периферических и коронарных сосудах при застойной СН с использованием экспериментальных моделей и в клинических условиях последовательно получены данные, которые свидетельствуют о снижении функции эндотелийзависимой вазодилатации при данной патологии [19]. Ввиду того, что состояние функции эндотелийопосредованной вазодилатации влияет на уровень тканевой перфузии, уменьшение высвобождения NO в ответ на физическую нагрузку может обуславливать снижение толерантности к физической нагрузке при хронической СН, приводя к более тяжелой симптоматике [20].

Нарушение потокзависимой вазодилатации при СН носит генерализованный характер, проявляясь в периферических и коронарных сосудах, и возникает, по-видимому, в результате уменьшения количества NO [21]. Эндотелиальная дисфункция также ассоциируется с усиленным прогрессированием СН [20]. Для пациентов с застойной СН и эндотелиальной дисфункцией более тяжелой степени характерна большая частота госпитализаций по поводу декомпенсированной застойной СН, необходимости трансплантации сердца или сердечной смерти по сравнению с теми, у кого нарушение этой функции менее выражено [20].

В своем исследовании F.A. Recchia et al. [22] в экспериментальной модели застойной СН у собак, которым проводили ускоренную электростимуляцию сердца, обнаружили снижение выработки NO в сердце в процессе развития СН.

В экспериментальных исследованиях с подавлением активности NO-синтазы или удалением эндокарда наблюдают нарушение диастолического расслабления миокарда [23], которое часто обнаруживают при застойной СН. Многими исследователями установлено, что в условиях уменьшения количества L-аргинина, NO-синтаза способна образовывать супероксидные радикалы [24], и существуют данные о том, что угнетение NO-синтазы приводит к нарушению перфузии миокарда во время индуцированной аденозином гиперемии. Это свидетельствует о том, что образуемый в эндотелии NO играет важную роль в регуляции перфузии миокарда [25], а также способствует повышению толерантности к нагрузке после физических упражнений у пациентов с застойной СН [26].

Дефицит эндогенного L-аргинина у пациентов в нашем исследовании подтверждался значениями индекса ВМАПВ/ВРПВ, полученными с помощью фотоплетизмографии, поскольку до проведения вмешательства они превышали нормальные значения, как было описано в других исследованиях [6, 15]. В соответствии с данными, полученными другими исследователями [23], у пациентов с СНСФВ ЛЖ подтверждено наличие эндотелиальной дисфункции [27], поскольку исходные значения АД и СДЛА повышены даже на фоне антигипертензивной терапии.

Такие изменения со стороны сосудистой системы влияют на физиологию сердца и приводят к ухудшению его функции, при этом наблюдается снижение ФВ ЛЖ и увеличение его КДР. Вероятно, ФВ ЛЖ поддерживается в пределах нормальных значений, по крайней мере временно, поскольку ЛЖ наполняется небольшими объемами крови.

Имеются данные о снижении АД и СДЛА на фоне применения аргинина и цитруллина [28, 29]. В нашем исследовании также отмечено статистически значимое снижение этих показателей, что поддерживает концепцию об улучшении эндотелиальной функции благодаря наличию большего количества NO. Эти изменения, вероятно, привели к снижению постнагрузки ЛЖ, обуславливая тем самым увеличение его ФВ согласно данным радиоизотопной вентрикулографии, которую проводили после выполнения физических упражнений. Кроме того, данные эхоКГ свидетельствовали об уменьшении КДР ЛЖ с тенденцией приближения этих значений к уровню статистической значимости.

Таким образом, можно предположить, что нормализация индекса ВМАПВ/ВРПВ у пациентов с СНСФВ ЛЖ и ЛЖ СН является признаком улучшения потокзависимой вазодилатации и что применение изученных в данном исследовании аминокислот в качестве дополнения к стандартной терапии СН может оптимизировать работу сердца с наиболее выраженным благоприятным эффектом в состоянии после физической нагрузки.

#### Ограничения исследования

В этом исследовании отсутствовала контрольная группа, а выборка была малой. Однако примечательно то, что, несмотря на малый размер выборки, полученные результаты сравнения данных пациентов до проведения терапии и после ее окончания являлись статистически значимыми.

Мы также понимаем, что период применения терапии был коротким и что, вероятно, в случае более продолжительного времени наблюдения некоторые переменные могли бы быть сходными с таковыми, полученными для ЛЖ СН, достигая статистической значимости.

#### Заключение

Применение аргинина и/или цитруллина у пациентов с СНСФВ ЛЖ приводит к улучшению функции эндотелия сосудов, оказывая влияние на потокзависимую вазодилатацию (индекс ВМАПВ/ВРПВ в постишемической фазе).

Уровни снижения систолического и диастолического АД, а также СДЛА после применения аргинина или цитруллина были статистически значимы, что приводило к уменьшению КДР ЛЖ.

Для подтверждения этих эффектов у большего числа пациентов, а также для их изучения у пациентов со сниженной систолической функцией сердца необходимо проведение дополнительных исследований.

#### Благодарности

Авторы данной статьи выражают признательность компании Pronat Laboratories, и в частности инженеру S. Becerril и лицензиату F. López, за их поддержку и отзывчивость в предоставлении оригинальных материалов для проведения исследования, а также ассоциации Mexican Association for the Prevention of Heart Failure A.C. (AMEPHC) за предоставление оборудования для проведения фотоплетизмографии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы находится в редакции