

Гайнутдинов Э.Р.®

Аспирант, кафедра факультетской терапии,
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Введение

Атеросклероз в настоящее время служит главной причиной смерти как в странах с высоким уровнем жизни, так и в государствах с развивающейся экономикой. Среди сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклеротическим поражением, ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт [1,78]. Понимание причин развития атеросклероза и факторов, влияющих на характер протекания этого процесса имеет важное значение для профилактической медицины.

Одним из факторов риска развития атеросклероза считают эндотелиальную дисфункцию. В поддержании гомеостаза и функционирования эндотелия важную роль играет оксид азота. Помимо вазодилатирующей функции, оксид азота, выделяемый эндотелиальными клетками, оказывает также ряд других антиатеросклеротических эффектов, таких как уменьшение экспрессии молекул адгезии и снижение продукции провоспалительных цитокинов.

Субстратом для синтеза оксида азота выступает аминокислота L-аргинин. Одно из её метилированных производных, в частности асимметричный диметиларгинин (АДМА) служит конкурентным ингибитором синтазы оксида азота, нарушая связывание L-аргинина с энзимом. АДМА стимулирует многие процессы атерогенеза, такие как адгезия моноцитов [2,1040], экспрессия провоспалительных и хемотаксических цитокинов [3,2287], накопление окисленных ЛПНП в макрофагах [4,782]. Концентрация АДМА в плазме крови увеличена у пациентов с фактически каждым фактором риска атеросклероза, включая гиперхолестеринемию [5,1842], сахарный диабет [6,987], ожирение [7,1574] и гипергомоцистеинемию [8,933]. Содержание АДМА в плазме крови коррелирует с показателями субклинического атеросклероза, например, таким как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [9,490].

В настоящее время имеется незначительное количество научных работ по исследованию содержания АДМА и продуктов метаболизма оксида азота (нитратов и нитритов) у больных ИБС, в частности при нестабильном течении болезни.

Целью нашего исследования было изучение концентрации АДМА и продуктов метаболизма азота у больных различными формами ИБС до и после 2-недельного стационарного лечения и у здоровых лиц.

Материал и методы

Всего обследованы 72 человека: 20 больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST в возрасте от 46 до 73 лет, 22 пациента со стенокардией напряжения II–III функционального класса по Канадской классификации в возрасте от 47 до 68 лет и 30 лиц без атеросклеротического поражения сосудов.

Диагноз острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST и стенокардии напряжения выставлялся на основании клинических данных, результатов биохимических исследований (маркеры некроза миокарда), электрокардиографии, эхокардиографии и ангиографии коронарных сосудов. Все больные получали терапию в условиях стационара в соответствии со стандартами лечения данной нозологии.

Венозную кровь на определение содержания АДМА и продуктов метаболизма оксида азота (нитраты и нитриты) у больных ОКС с подъемом сегмента ST забирали при

□ Гайнутдинов Э.Р., 2009 г.

поступлении в стационар, у пациентов со стенокардией напряжения на следующее утро после поступления, а у лиц без ИБС утром натощак в день амбулаторного приема. Повторно кровь из вены у больных ИБС забирали утром натощак через 2 недели. После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре минус 20 С. Концентрацию АДМА в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов фирмы DLD Diagnostika GmbH [10,1377]. Содержание продуктов метаболизма оксида азота (нитраты и нитриты) определяли флуоресцирующим методом с использованием набора реактивов фирмы BioVision на аппарате Hitachi MPF-4.

Результаты исследования

У больных ОКС с подъемом сегмента ST было статистически достоверно увеличено содержание АДМА до лечения по сравнению как с больными стенокардией напряжения до лечения ($0,6 \pm 0,08$ мкмоль/л и $0,52 \pm 0,09$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,017$), так и с пациентами без ИБС ($0,6 \pm 0,08$ мкмоль/л и $0,39 \pm 0,08$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$). В свою очередь у больных стенокардией напряжения концентрация АДМА до лечения также была достоверно выше аналогичного показателя у лиц без ИБС ($0,52 \pm 0,09$ мкмоль/л и $0,39 \pm 0,08$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,01$).

При изучении содержания продуктов метаболизма оксида азота была обнаружена противоположная ситуация: у больных ОКС этот показатель был достоверно снижен по сравнению с больными стенокардией напряжения ($20,59 \pm 8,53$ мкмоль/л и $33,62 \pm 11,53$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$) и лицами без ИБС ($20,59 \pm 8,53$ мкмоль/л и $42,24 \pm 6,9$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$), а у больных стенокардией напряжения достоверно ниже, чем у лиц без ИБС ($33,62 \pm 11,53$ мкмоль/л и $42,24 \pm 6,9$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$).

После лечения концентрация АДМА также достоверно различалась в исследуемых группах больных ИБС ($0,52 \pm 0,05$ мкмоль/л у больных стенокардией напряжения и $0,57 \pm 0,06$ мкмоль/л у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, $p < 0,05$), однако в группе больных с ОКС с подъемом сегмента ST после лечения обнаружено достоверное увеличение концентрации продуктов метаболизма оксида азота ($20,59 \pm 8,53$ мкмоль/л и $27,13 \pm 11,35$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Стоит отметить, что хотя у больных с ОКС с подъемом сегмента ST не было различий между концентрацией АДМА до и после лечения ($0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л соответственно, $p = 0,11$), однако этот показатель достоверно различался до и после лечения в подгруппе больных с ОКС с подъемом сегмента ST, не страдавших артериальной гипертензией ($0,63 \pm 0,03$ мкмоль/л и $0,52 \pm 0,05$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Обсуждение

Нами было проведено изучение содержания АДМА и продуктов метаболизма оксида азота у больных ИБС и здоровых лиц.

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST достоверно увеличена концентрация АДМА, что согласуется с данными других авторов [11,1846], которые обнаружили повышение уровня этого показателя при нестабильной стенокардии. В нашей работе мы также выявили более низкую концентрацию продуктов метаболизма оксида азота у больных с ОКС, что является отличием нашего исследования в отличие от других, поскольку совместного определения уровней АДМА и продуктов метаболизма оксида азота ранее не проводили.

Несмотря на то, что в целом в группе больных с ОКС имелась лишь недостоверная тенденция снижения концентрации АДМА, в подгруппе больных ОКС, не страдающих артериальной гипертензией, подобное снижение было достоверным. В работе южнокорейских авторов [12,729], в которой исследовали изменение содержания АДМА у

больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией до и после 2-недельного лечения, было установлено достоверное снижение АДМА. Причина подобной разницы, возможно, объясняется различной характеристикой больных, включенных в исследование.

Хотя непосредственно у больных ОКС с подъемом сегмента ST содержание продуктов метаболизма оксида азота не оценивали, существуют работы посвященные изучению этого показателя в целом у больных с ОКС [13,145, 14,274]. В этих исследованиях также как и в нашем обнаружено достоверное снижение содержания продуктов метаболизма оксида азота.

Заключение

1. У больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами со стенокардией напряжения и здоровыми лицами выявлено повышение концентрации АДМА и понижение концентрации продуктов метаболизма оксида азота.

2. После лечения содержание продуктов метаболизма оксида азота у больных ОКС достигает значения характерного для пациентов со стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Литература

1. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы. Терапевтический Архив 2001; 12: 78-82.
2. Chan J.R, Böger R.H. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1040–1046.
3. Böger RH. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2287–2295.
4. Smirnova I.V. Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H782–H789.
5. Szuba A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–1847.
6. Lin K.Y, Ito A. et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002; 106: 987–992.
7. Eid HM, Arnesen H. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. Metabolism 2004; 53: 1574–1579.
8. Stuhlinger M.C. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2003; 108: 933–938.
9. Zoccali C., Benedetto F.A. CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 490–496.
10. Schulze F. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. Clin Chem Lab Med 2004; 42(12): 1377–1383.
11. [Krempel T.K.](#) Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. [Eur Heart J](#) 2005; Sep; 26(18): 1846-51.
12. [Bae S.W.](#), [Stühlinger M.C.](#) et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. [Am J Cardiol](#) 2005; Mar 15;95(6): 729-33.
13. [Yazici M.](#) Association between nitric oxide levels on myocardial injury in non-ST elevation acute coronary syndromes. [J Thromb Thrombolysis](#) 2007; Oct;24(2): 145-51.
14. [Ruef J.](#), [März W.](#), [Winkelmann BR.](#) Markers for endothelial dysfunction, but not markers for oxidative stress correlate with classical risk factors and the severity of coronary artery disease.

(A subgroup analysis from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). [Scand Cardiovasc J](#) 2006; Oct; 40(5): 274-9.