

*Ф. А. Волох, ассистент кафедры ЛФК, реабилитации и спортивной медицины  
Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)*

## **КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ИШЕМИЯМИ И ДИСЦИРКУЛЯТОРНЫМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ**

В работе изложены результаты исследований аргинина при комплексной терапии у больных с хроническими церебральными ишемиями и дисциркуляторными энцефалопатиями на клинические проявления в количественные показатели нитросоединений крови.

Установлена эффективность использования комбинированной терапии с включением аргинина, так как он может модифицировать уровень эндогенных сосудистых протекторов типа нитросоединений у больных с хроническими церебральными ишемиями и дисциркуляторными энцефалопатиями.

*Ключевые слова:* хронические церебральные ишемии; аргинин; нитраты/нитриты; эндотелиальная дисфункция

На современном этапе в Украине наблюдается прогрессирующее увеличение цереброваскулярной патологии, а экономическая возможность медицинской помощи весьма ограничена. В связи с этим перспективным направлением исследований следует считать усовершенствование метода лечения хронических церебральных ишемий (ХЦИ). Показано, что открытый более десяти лет назад эндотелиальный фактор с высокой вазомоторной активностью является маркером и предиктором развития и тяжести цереброваскулярной патологии.

Одним из важнейших патогенетических механизмов является уменьшение синтеза оксида азота, образующегося в эндотелии сосудов. Вследствие активации оксида азота цитозольной гуанилатциклазы гладкомышечных клеток сосудов и дальнейшего ее действия на циклический фосфат достигается вазодилатация. Аргинин является предшественником синтеза оксида азота. Показано, что у пациентов с гиперхолестеринемией введение аргинина восстанавливает сосудодвигательную функцию эндотелия, а у больных с атеросклерозом нормализует реакцию релаксации сосудов при проведении пробы с ацетилхолином [4].

Считается, что эндотелиозависимые механизмы аргинина состоит в том, что он включается в синтез оксида азота, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, уменьшает уровень эндотелина в крови, уменьшает эластичность артерий, восстанавливает эндотелиозависимую вазодилатацию при атеросклерозе [2, 4].

Особенно перспективным препаратом аргинина, который недавно появился на фармацевтическом рынке Украины, является отечественный препарат тивортин. По своему химическому составу это аргинин гидрохлорид, который оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное действие и проявляет себя как активный регулятор межклеточного обмена и процессов энергообеспечения клеток. Играет явную роль в поддержании гормонального баланса в организме. Он является субстратом для NO-синтазы, способствует увеличению концентрации оксида азота в сосудистом эндотелии, тормозит синтез эндотелина-1, уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов, угнетает синтез ассиметричного диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса, имеет иммуномодулирующие свойства [5].

Цель нашего исследования — изучить влияние аргинина при комплексной ХЦИ на клинические проявления и количественные показатели нитросоединений (нитраты и нитриты крови).

Исследование проводилось в двух вариантах терапии.

В первом варианте обследовано 15 больных с ХЦИ, которым назначалась базисная терапия. Базисная терапия включала гипотензивные, ноотропные и антисклеротические препараты, а также оптимизаторы мозгового кровотока. Средний возраст больных этой группы составлял  $52,2 \pm 5,2$  года.

Во втором варианте оценивалась эффективность комплексной терапии с включением аргинина в дозе 100 мл в/в первые 10 суток, а затем — прием водного раствора аргинина в дозе 12,6. Обследовано 32 больных, диагноз верифицирован в условиях неврологического отделения Чугуевской ЦРБ. Во всех случаях этиопатогенетическим механизмом являлось сочетание артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. В исследованной группе было 18 мужчин и 14 женщин. Средний возраст составлял  $52,3 \pm 3$  года. Все больные были обследованы, включая клинико-неврологические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Биохимическое исследование сыворотки крови включало: определение липидного спектра, определение концентрации нитратов и нитритов в сыворотке крови в модификации Мусина, Пинтюка, Азарова [2, 3]. Исследования проводили на 10 и 30 день.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, средний возраст  $20,1 \pm 1,1$  года, у которых был проанализирован уровень нитросоединений в крови.

Исследование показало, что содержание нитратов ( $\text{NO}_3$ ) и нитритов ( $\text{NO}_2$ ) у лиц контрольной группы отличалось значительными индивидуальными колебаниями, но в среднем (табл. 1) отмечалось преимущество нитратов над нитритами. У больных с ХЦИ до начала лечения (в обследование включили больных, которые не получали лечение нитропрепаратами), наблюдалось значительное повышение уровня нитратов и нитритов крови. Такое значительное повышение содержания нитратов и нитритов в крови у больных ХЦИ можно считать компенсаторным. Базисная курсовая фармакотерапия приводила к поступательному неуклонному уменьшению содержания нитросоединений на протяжении 30 дней (см. табл. 1), к уменьшению до 26,43 % для нитратов и до 23,16 % для нитритов от начального уровня. Такое влияние базисной терапии на динамику нитросоединений крови можно считать дополнительным негативным метаболическим эффектом, который может осуществлять некоторое влияние на церебральные сосудосуживающие фармакодинамические механизмы. Считаем такой результат в основном неблагоприятным (уменьшает уровень компенсаторных метаболических реакций церебральной сосудистой стенки), у больных с ХЦИ возникает необходимость нивелировать это влияние за счет сохранения оптимального уровня нитросоединений крови.

Таблиця 1

Динамика уровня нитратов/нитритов в крови при базисной терапии у больных с ХЦИ

Группы обследованных	Нитраты в крови (мкг/мг)			Нитриты в крови (мкг/мг)		
	до лечения	через 10 дней	через 30 дней	до лечения	через 10 дней	через 30 дней
Больные с ХЦИ	1,68 ± 0,81	0,512 ± 0,71 (P < 0,01)	0,301 ± 0,06 (P < 0,01)	0,849 ± 0,109	0,211 ± 0,51 (P < 0,01)	0,091 ± 0,014 (P < 0,01)
Здоровые лица	0,333 ± 0,6			0,068 ± 0,012		

В другом варианте обследования использовали комбинированную терапию: базисная плюс аргинин, по приведенной выше схеме. Клиническая динамика, которую можно было наблюдать во время нахождения больных в стационаре в течение 13—14 дней, свидетельствовала о позитивных субъективных тенденциях: уменьшились цефалгии, головокружение, общая слабость. В неврологическом статусе уменьшилась степень мозжечково-атактического и астенического синдромов. Продолжение наблюдения в амбулаторных условиях подтвердило еще и позитивную биохимическую динамику (табл. 2). Достоверно не наблюдалось

такого значительного падения концентрации нитросоединений в сравнении с базисной терапией. Дополнительное назначение аргинина увеличивает их уровень почти вдвое. За первые 10 дней вместо снижения нитратов до 26,3 % произошло снижение лишь до 42,1 %, а нитритов вместо 23,16 % лишь до 6 %. По окончании комбинированной терапии к 30 дню аналогичная разница сохраняется. Уровень нитритов сохранился до 4,5 %, а при комбинированной терапии — до 11,8 %. Такой результат можно считать обусловленным защитным действием аргинина в отношении эндотелиальной дисфункции.

Таблиця 2

Динамика уровня нитратов/нитритов в крови при комплексной терапии с включением препаратов аргинина

Группы обследованных	Нитраты в крови (мкг/мг)			Нитриты в крови (мкг/мг)		
	До лечения	В/в введение тиварина — через 10 дней	Прием аргинина по 3 р./день через 30 дней	До лечения	В/в введение тиварина — через 10 дней	Прием аргинина по 3 р./день через 30 дней
Больные с ХЦИ	1,18 ± 0,3	0,51 ± 0,6 (P < 0,01)	0,15 ± 0,06 (P < 0,01)	1,19 ± 0,22 (P < 0,01)	0,51 ± 0,05 (P < 0,01)	0,14 ± 0,03 (P < 0,01)

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что аргинин способен модифицировать уровни эндогенных сосудистых протекторов типа нитросоединений у больных с ХЦИ. Это позволяет считать комбинированную терапию с включением аргинина более эффективной для коррекции течения и прогноза ХЦИ.

Базисная терапия у больных с ХЦИ способствовала улучшению клинического состояния, но вызвала, по сути, скрытый метаболический дисбаланс эндотелиальной функции, что на биохимическом уровне сопровождается значительным уменьшением уровня вазодилатационных нитросоединений в крови у больных. Включение в комплексную терапию аргинина на протяжении 30 дней наблюдения уменьшило биохимические потери нитросоединений крови больных почти вдвое, что позволяет рекомендовать такой комбинированный вариант терапии как более оптимальный, с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с ХЦИ.

Список литературы

1. Волошин, П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. — Харьков: Изд-во «Тарбут Лаам», 2007. — 136 с.
2. Проблема оксида азота в неврологии / [В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя, В. С. Лычко и др.]. — СумДМУ им. А. С. Макаренко, 2004. — 241 с.
3. Малахов, В. А. Начальные стадии хронических церебральных ишемий (патогенез, клиника, лечение, профилактика) / В. А. Малахов, 2004. — 228 с.
4. Малая, Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балкова. — Х.: Торсинг, 2000. — 432 с.
5. Лисенко, В. И. Ишемический инсульт — особенности патогенеза и алгоритм базисной терапии / В. И. Лисенко, Н. В. Дьолог // Украинський хіміотерапевтичний журнал. — 2008. — № 1—2 (22). — С. 356—359 с.
6. Prithard, K. A. Native low-density lipoprotein endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion / K. A. Prithard, L. Groszek, D. M. Smalley // *Circ. Res.* — 1995. — Vol. 77. — P. 510—518.

Надійшла до редакції 27.01.2011 р.

Ф. О. Волох

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

**Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих з хронічними церебральними ішеміями і дисциркуляторними енцефалопатіями**

У роботі викладені результати досліджень впливу аргініну при комплексній терапії у хворих з хронічними церебральними ішеміями і дисциркуляторними енцефалопатіями на клінічні прояви і кількісні показники нітросполук крові.

Встановлена ефективність використання комбінованої терапії з включенням аргініну, тому що він здатен модифікувати рівні ендогенних судинних протекторів типу нітросполук у хворих з хронічними церебральними ішеміями і дисциркуляторними енцефалопатіями.

*Ключові слова:* хронічні церебральні ішемії, аргінін, нітрати/нітри, ендотеліальна дисфункція.

F. A. Voloh

Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)

**Correction of endothelial dysfunction of chronic cerebral ischemia and dyscirculatory encephalopathy patients**

This work contained the results of impact arginine under complex therapy of chronic cerebral ischemia on clinic quantitative indices nitrocompounds blood.

It has been established the efficiency of using complex therapy including arginine in order to modify the levels of endogenous vessel typonitronic protectors of chronic cerebral ischemia and dyscirculatory encephalopathy patients.

*Keywords:* chronic cerebral ischemia, arginine, nitrates/nitrites, endothelial dysfunction.