

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), НБУ ім. Вернадського, “Джерело” та до бази даних Всеросійського інституту наукової і технічної інформації Російської академії наук

ТОМ 21, № 1 (81)

2017

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,

Л.О. Безруков, О.Б. Беліков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,
О.І. Іващук (заступник редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,
І.Ф. Мецишен, В.П. Польовий, Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,
В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,
О.І. Федів (відповідальний секретар)

Наукові рецензенти:

проф. О.І. Волошин, проф. А.Г. Іфтодій, проф. І.Й. Сидорчук

Чернівці: БДМУ, 2017

Бібліотека
БДМУ

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків), А.І. Гоженко (Одеса),

В.М. Запорожан (Одеса),

В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),

В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),

Герхард Дамман (Швейцарія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет
рішенням вченої ради Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

(протокол № 8 від 23 лютого 2017 року)

Буковинський медичний вісник

(Бук. мед. вісник) –

науково-практичний журнал,

що рецензується

Bukovinian Medical Herald

(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.

Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997

Published four times annually

Мова видання: українська,

російська, англійська

Сфера розповсюдження
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну

реєстрацію:

серія КВ №15684-4156 ПР

від 21.09.2009

Наказом

Міністерства освіти і науки України

від 06 листопада 2014 року № 1279

журнал

“Буковинський медичний вісник”

включено до

Переліку наукових фахових

видань України

Адреса редакції: 58002, Чернівці,

пл. Театральна, 2

Тел.: (0372) 55-37-54,

52-40-78

Факс: (0372) 55-37-54

e-mail: bmvd@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії

журналу в Internet:

<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції

І.І. Павлунік

Тел.: (0372) 52-40-78

УДК 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-085.22:577.1

Д.В. Шорікова, Є.І. Шоріков

ВПЛИВ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ НА СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті розглядається вплив донатора оксиду азоту L-аргініну на стан коагуляційного гемостазу і фібринолітичну активність плазми крові у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2. Проведено проспективне дослідження з включенням 109 пацієнтів. Встановлено, що комплексна фармакотерапія з призначенням L-аргініну, як додаткового засобу, сприяла більш значному приросту активності антитромбіну III ($p < 0,05$), вірогідному зниженню рівня фібриногену ($p < 0,05$) та підвищенню ферментативної фібринолітичної активності наприкінці курсу стаціонарного лікування

порівняно з групою пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію.

Доведено, що L-аргінін, який проявляє свої метаболічні властивості шляхом впливу на маркери ендотеліальної дисфункції, може бути рекомендований як додатковий засіб лікування для корекції розладів плазматичного гемостазу та фібринолітичної активності крові у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет типу 2, L-аргінін, фібринолітична активність, плазміноген, антитромбін III, протеїн С.

Вступ. Найважливішою ланкою в ланцюзі механізмів, що ведуть до розвитку дефіциту NO та ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі (ГХ) та цукровому діабеті типу 2 (ЦД типу 2), є дефіцит концентрації L-аргініну [7].

L-аргінін є метаболічним амінокислотним препаратом із рядом специфічних властивостей. Наявністю в його структурі L-аргініну – молекули, яка є потенційним джерелом монооксиду нітрогену (NO), зумовлена увага до даного засобу в нашому дослідженні. Як відомо, синтез та виділення монооксиду нітрогену є однією із функцій ендотелію, що забезпечує регуляцію судинного тону, викликає дилатацію судин та запобігає їхній вазоконстрикції [10].

Дослідження ролі L-аргініну як ефективного препарату не обмежуються лише вивченням його впливу на стан ендотеліальної вазодилатації [11, 12]. Різноманітними та суперечливими є дані щодо здатності препаратів L-аргініну змінювати в різних напрямках тромботичний та фібринолітичний потенціал судинної стінки [8, 9].

Відомі спроби використовувати L-аргінін для хворих на ГХ, як донаторів монооксиду нітрогену, з метою підсилення та прискорення його утворення за встановленого дисбалансу [3, 6]. Проте питання про ефективність препарату, а також його ефективне дозування для відновлення синтезу монооксиду нітрогену, вплив на фібринолітичну функцію ендотелію лишається дотепер відкритим [4, 5].

Матеріал і методи. У дослідження включено 109 хворих на ГХ та супутнім ЦД типу 2. Порівняння проводилося між групою хворих, що отримували тільки базисну терапію (група 1 - 45 осіб) та хворими, яким на фоні базисної терапії додатково призначався L-аргінін (група 2 – 64 особи). В обох групах перебіг та тяжкість ГХ були зіставними. У дослідження включено пацієнтів лише з легким ступенем тяжкості перебігу

ЦД типу 2 у фазі компенсації. Середня тривалість АГ у групах не перевищувала $14 \pm 2,2$ року, відповідно ЦД типу 2 – $5,3 \pm 1,7$ року. Обстежені пацієнти представлені 72 жінками та 37 чоловіками. Базисне лікування (БЛ) включало комбіновану антигіпертензивну терапію, яка містила препарати з груп інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та блокаторів кальцієвих каналів (БКК -раміприл у дозі 5 або 10 мг на добу та 1 з дигідропіридинової БКК : амлодипін (5 або 10 мг на добу), або ретардований ніфедипін (20 мг/добу), або лерканідипін (5 або 10 мг на добу)) та глюкозознижувальну терапію (метформін у добовай дозі від 1000-1700 мг на 2 або 3 прийоми). Добова доза L-аргініну в основній групі становила 4,2 г ($4,2\%$ 100 мл в/в за одне введення) та призначалась упродовж двох тижнів стаціонарного лікування.

Визначення фібриногену проводили за методом А. Claus'a [2]. Активність антитромбіну III визначали за часом згортання фібриногену при інкубації цитратної плазми зі стандартною кількістю тромбіну (%) [1]. В основу метода визначення активності Хагеман-залежного фібринолізу покладена здатність активованого коаїном фактору XII перетворювати плазміноген у плазмін. Фібринолітичну активність визначали за швидкістю лізису еуглобулінового згустку плазми крові (с) [1]. Активність протеїну С методом, заснованим на подовженні активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), яке виникає під впливом активації ендогенного протеїну С фракцією яду *Agkistrodon contortrix* [1].

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США). Статистичну різницю оцінювали за допомогою парного та звичайного t-критеріїв Стьюдента для зв'язаних та незалежних даних. При $p < 0,05$ різницю вважали статистично

вірогідною. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації 1975 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час лікування препарат було відмінено чотирьом хворим (6,25 %) внаслідок появи вираженого головного болю (2 особи, 3,13 %), нудоти (1 особа, 1,56 %), гострої гіпотензії (1 особа, 1,56 %). Таким чином, в основній групі лікування завершило обстеження 60 хворих. У порівняльному дослідженні оцінювали вплив короткотривалої в/в фармакотерапії препаратом на зміни наступних параметрів: активність протеїну С (ПрС) та антитромбіну III (АТIII), вміст XIII фактору та фібриногену, активність показників фібринолітичної активності плазми крові (потенційну активність плазміногена (ПАП), сумарну фібринолітичну активність (СФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА)).

Зокрема, у процесі лікування відзначено вірогідний приріст активності ПрС – антикоагулянту, дія якого пов'язана з функціональними властивостями судинної стінки – як у групі, де застосовувалось лише базисне лікування (з $0,78 \pm 0,21$) до $(0,96 \pm 0,11)$ нормалізованих одиниць активності (н.о.а.), $p < 0,05$, так і в групі, де додатково призначався L-аргінін (з $0,76 \pm 0,23$) до $(0,95 \pm 0,12)$ н.о.а, $p < 0,05$, (рис. 1).

У динаміці лікування продемонстровано вірогідне зростання іншого природного антикоагулянту – АТ III. Слід зазначити, що для визначення впливу лікування на стан АТ III відібрали хворих із низькою його активністю. Дані аналізу засвідчують зростання активності АТ III з $(94,5 \pm 6,5)$ до $(104,0 \pm 5,0)$ % ($p < 0,001$) у групі 1 та з $(89,0 \pm 9,5)$ до $(107,5 \pm 6,5)$ %, ($p < 0,001$) у групі 2. У даному випадку додавання L-аргініну до базисного лікування сприяло більш значимому приросту активності АТ III ($r_1 = 0,003$), (рис. 2). Зворотну закономірність виявлено за аналізу впливу комплексної терапії на функціональний стан субстратів, які є природними коагулянтами – XIII фактору (%) та фібриногену (г/л).

Вміст XIII фактору згортання (фактору Флетчера) у хворих на АГ за поєднаного перебігу з ЦД типу 2 за застосування базисної терапії знизився з $(91,2 \pm 10,6)$ до $(85,8 \pm 11,2)$ % ($p = 0,02$), а на фоні комбінованого лікування з L-аргініном з $(93,1 \pm 9,1)$ до $(83,3 \pm 10,7)$ % ($p < 0,001$), (рис. 3).

Рівень фібриногену – фактору I каскаду згортання, знизився після проведеного лікування на 19,9 % (з $(3,38 \pm 0,51)$ г/л до $(3,19 \pm 0,22)$ г/л, $p = 0,025$) у групі, де призначалось базисне лікування і на 30,8 % ($(3,42 \pm 0,65)$ до $(3,07 \pm 0,35)$ г/л, $p < 0,001$) у групі, де додатково застосовувався L-аргінін (рис. 4).

Отримані результати засвідчують про значимий ефект додавання L-аргініну до терапії, що призначалася, для зниження рівня фібриногену наприкінці стаціонарного лікування ($r_1 = 0,034$).

Подальшою задачею дослідження було встановлення вірогідності змін фібринолітичного потенціалу плазми крові у хворих на АГ та ЦД типу 2 після додавання до комплексної терапії метаболічного засобу порівняно з базисним лікуванням. При зіставленні змін ПАП у динаміці лікування в обстежених хворих виявлено підвищення його активності з $(16,12 \pm 0,28)$ до $(16,4 \pm 0,34)$ хв у групі 1 ($p < 0,001$) та з $(16,15 \pm 0,52)$ до $(16,5 \pm 0,66)$ хв – у групі 2 ($p = 0,002$), (рис. 5).

Тобто, незважаючи на те, що в обох групах зміни ПАП у динаміці лікування були вірогідними, додаткове призначення засобу не спричиняло змін, які б призводили до більшої активації ПАП, ніж при базисній терапії ($r_1 > 0,05$).

Визначається підвищення рівня СФА з $(1,51 \pm 0,13)$ до $(1,62 \pm 0,19)$ мкмоль/мл*год, ($p = 0,002$) у групі базисного лікування та з $(1,48 \pm 0,24)$ до $(1,66 \pm 0,16)$ мкмоль/мл*год ($p < 0,001$) – у групі комбінованої терапії з L-аргініном, підвищення активності НФА з $(0,73 \pm 0,08)$ до $(0,79 \pm 0,11)$ мкмоль/мл*год ($p = 0,004$) у базисній групі та з $(0,71 \pm 0,22)$ до $(0,80 \pm 0,14)$ мкмоль/мл*год ($p = 0,009$) – у групі із застосуванням L-аргініну, а також значне зростання ФФА з $(0,78 \pm 0,07)$ до $(0,84 \pm 0,10)$ мкмоль/мл*год; ($p = 0,001$) та з $(0,76 \pm 0,14)$ до $(0,89 \pm 0,12)$ мкмоль/мл*год; ($p < 0,001$) відповідно (рис. 6).

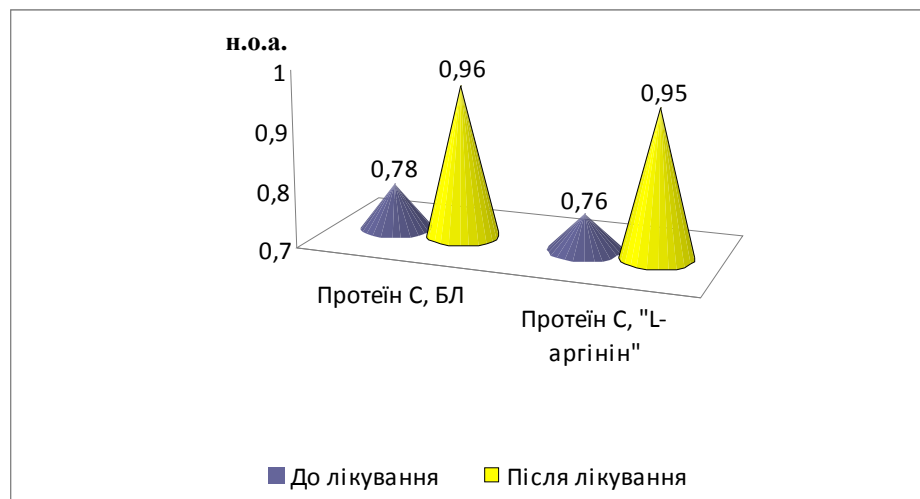


Рис. 1. Активність протеїну С у плазмі крові хворих на ГХ та ЦД типу 2 у динаміці лікування L-аргініном

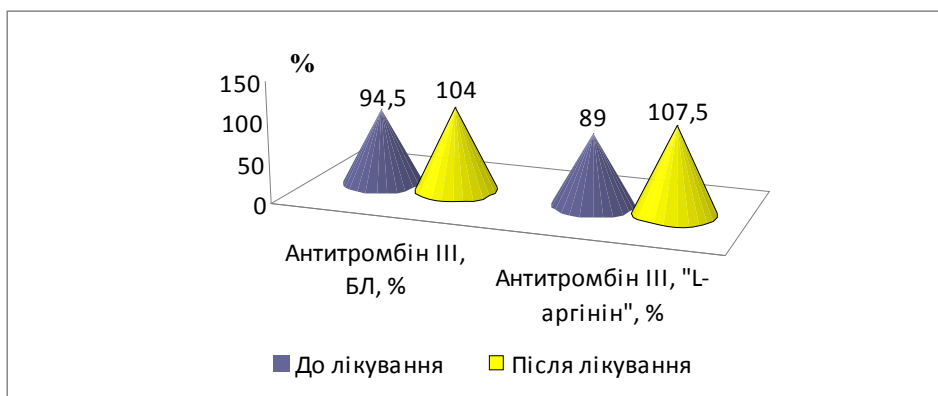


Рис. 2. Активність антитромбіну III у крові хворих на ГХ та ЦД типу 2 у динаміці лікування L-аргініном

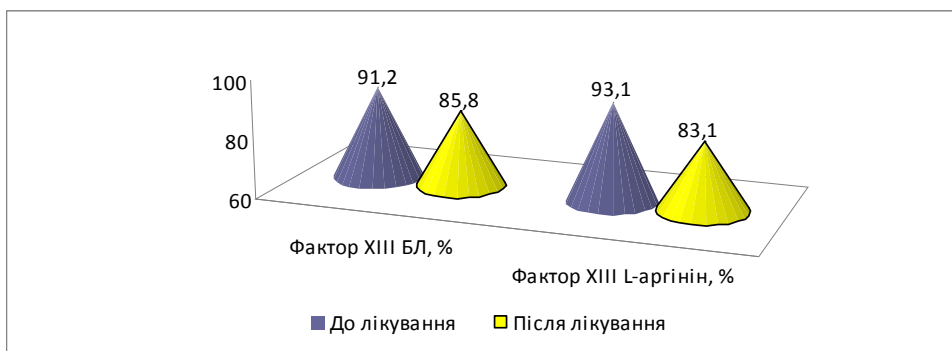


Рис. 3. Вміст XIII фактору в крові хворих на ГХ та ЦД типу 2 у динаміці лікування L-аргініном

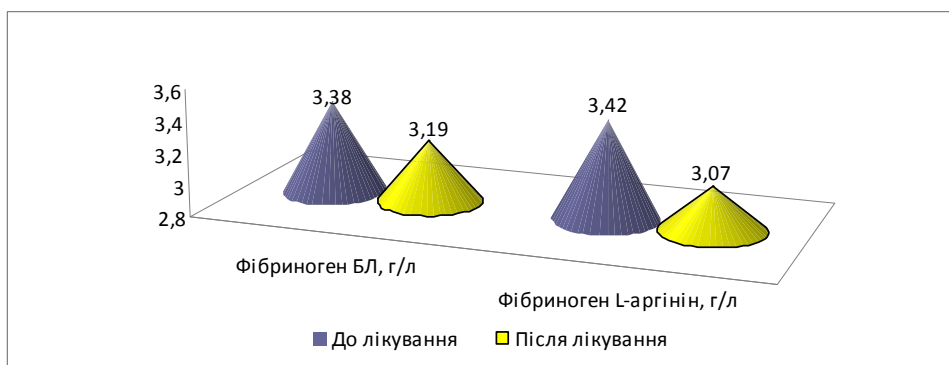


Рис. 4. Рівень фібриногену в крові хворих на ГХ та ЦД типу 2 у динаміці лікування L-аргініном

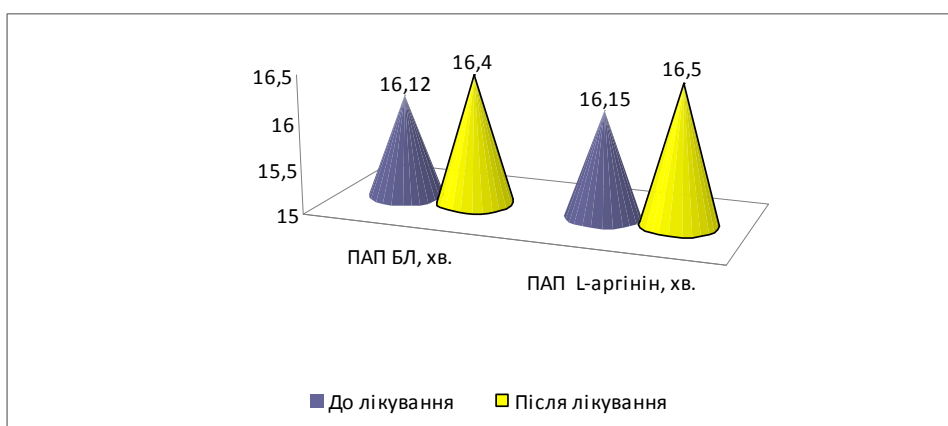


Рис. 5. Потенційна активність плазміногена у крові хворих на ГХ та ЦД типу 2 у динаміці лікування L-аргініном

Як бачимо, в обох групах отримано вірогідне підвищення фібринолітичної активності як за рівнем ФФА, так і НФА СФА у динаміці лікуван-

ня, проте достовірна перевага комплексної терапії перед базисною визначається лише за аналізу змін ФФА ($p_1=0,026$).

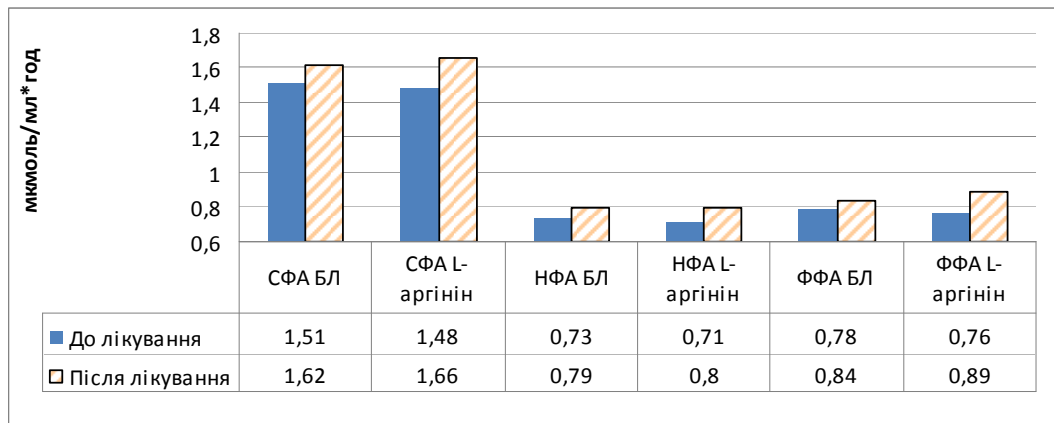


Рис. 6. Зміни фібринолітичної активності у крові хворих на ГХ та ЦД типу 2 у динаміці лікування L-аргініном

Висновки

1. Призначення L-аргініну як додаткового засобу до базисного лікування сприяло більш значному приросту активності антитромбіну III порівняно ($p < 0,05$).

2. Додавання L-аргініну до основного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2 спричиняло вірогідне зниження рівня фібриногену ($p < 0,05$) наприкінці курсу стаціонарного лікування порівняно з групою пацієнтів, які не отримували донатора оксиду азоту.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2, які додатково отримували L-аргінін ($p < 0,05$), отримано вірогідне підвищення ферментативної фібринолітичної активності з істотною її активацією.

4. L-аргінін проявляє свої метаболічні властивості шляхом впливу на маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2 та може бути рекомендований як додатковий засіб лікування для корекції розладів плазмового гемостазу в даних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому перспективним є вивчення впливу донатора оксиду азоту L-аргініну на параметри, що характеризують судинне та серцеве ремоделювання, а також фактори віддаленого прогнозу в осіб високого кардіоваскулярного ризику.

Література

1. Веремесенко К.Н. Протеоліз у нормі та при патології / К.Н. Веремесенко, О.П. Голобородько, А.І. Кізім. – К.: Здоров'я, 1988. – С. 177-179.
2. Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза / [Козлов А.А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л. и др.] – М.: ПЕНАМ, 2010. – 41 с.

3. ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population / C. Baum, S.S. Johannsen, T. Zeller [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 244. – P. 149-156.
4. Asymmetric dimethylarginine impairs fibrinolytic activity in human umbilical vein endothelial cells via p38 MAPK and NF- κ B pathways / Q. Zhang, N. Chen, W. Qiu [et al.] // *Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 128, № 1. – P. 42-46.
5. Calabrò R.S. L-Arginine and vascular diseases: lights and pitfalls! / R.S. Calabrò, G. Gervasi, P. Bramanti // *Acta Biomed.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 222-228.
6. Changes in ADMA and TAFI levels after stenting in coronary artery disease patients / N.M. Khalifa, M.Z. Gad, A.A. Hataba [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 855-859.
7. Charytan D.M. Association of circulating angiogenesis inhibitors and asymmetric dimethyl arginine with coronary plaque burden / D.M. Charytan, A. Cinelli, E.M. Zeisberg // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2015. – Vol. 8. – P. 13.
8. Couris R.R. Vitamins and minerals that affect hemostasis and antithrombotic therapies / R.R. Couris // *Thromb. Res.* – 2005. – Vol. 117, № 1-2. – P. 25-31; discussion P. 39-42.
9. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging / K.S. Heffernan, C.A. Fahs, S.M. Ranadive [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 17-23.
10. Nitric oxide synthesis capacity, ambulatory blood pressure and end organ damage in a black and white population: the SABPA study / C.M. Mels, I. Loots, E. Schwedhelm [et al.] // *Amino Acids*. – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 801-810.
11. Oral L-arginine administration does not inhibit thrombosis on an experimental model of arterial thrombosis: the effect on the apyrase activity of the arterial wall / G.R. Iturry-Yamamoto, A.M. Battastini, N.L. Martins [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 437-444.
12. Thrombin induces endothelial arginase through AP-1 activation / W. Zhu, U.M. Chandrasekharan, S. Bandyopadhyay [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 4. – P. C952-C960.

ВЛИЯНИЕ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА НА ПАРАМЕТРЫ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Д.В. Шорикова, Е.И. Шориков

Резюме. В статье изучено влияние донатора оксида азота L-аргинина на состояние плазменного гемостаза и уровень фибринолитической активности плазмы крови при сочетанном течении гипертонической болезни и сахарного диабета типа 2. Проведено проспективное исследование с включением 109 пациентов. Установлено, что ком-

плексная фармакотерапия с использованием L-аргинина как дополнительного метаболического компонента индуцировала более значительный прирост активности антитромбина III ($p < 0,05$), достоверное снижение уровня фибриногена ($p < 0,05$), а также повышение ферментативной фибринолитической активности при стационарном лечении пациентов в сравнении с группой, которая получала только базисное лечение.

Доказано, что L-аргинин, который проявляет свои метаболические свойства путем изменения активности маркеров дисфункции эндотелия, может быть рекомендован как дополнительный метод коррекции нарушений плазменного гемостаза и фибринолитической активности у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет типа 2, L-аргинин, фибринолитическая активность, плазминоген, антитромбин III, протеин C.

INFLUENCE OF NITROGEN OXIDE DONOR ON COAGULATION AND FIBRINOLYTIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

D.V. Shorikova, E.I. Shorikov

Abstract. The article presents a study of plasma coagulation and level of fibrinolytic activity in patients with hypertension and type 2 diabetes when the nitric oxide donor L-arginine is added to the basic treatment. We have conducted an open prospective study including 109 patients. It was found significantly more substantial increasing of antithrombin III level ($p < 0,05$), reliable decline of fibrinogen level ($p < 0,05$), and also an increase of fibrinolytic activity ($p < 0,05$) in the group which received L-arginine in addition to the basic treatment.

It was proved that L-arginine which manifests its metabolic properties by changing the endothelial markers activity, could be recommended as an additional method of correction of plasma hemostasis and fibrinolytic activity in patients with hypertension and type 2 diabetes.

Key words: hypertension, diabetes mellitus type 2, L-arginine, fibrinolytic activity, plasminogen, antithrombin III, protein C.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 186-190

Надійшла до редакції 03.01.2017 року