

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГАЛЯУТДИНОВ Геншат Саяхутдинович

ОСОБЕННОСТИ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА И КОРРЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Специальность 14.00.06 – кардиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск – 1982 г.

Работа выполнена в Оренбургском государственном медицинском институте Министерства здравоохранения РСФСР на кафедре госпитальной терапии.

Научный руководитель - доктор медицинских наук
профессор Я.И. Коц.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор П.Д. Сяницын;
доктор медицинских наук, профессор Н. А. Готов.

Ведущее учреждение: Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР.

Защита состоится 22 мая 1982 года в 13 час.
на заседании специализированного Ученого совета К-0841002
Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени
медицинского института (г.Свердловск, ул.Репина, 3).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В решениях 25 и 26 съездов КПСС, программных документах партии по народному здравоохранению особое значение придается борьбе с заболеваниями, наиболее опасными для человека, и прежде всего — с болезнями сердечно-сосудистой системы. Наиболее острой проблемой в сердечно-сосудистой патологии является ишемическая болезнь, от которой ежегодно в мире умирает не менее 2,5 млн. человек. До настоящего времени не существует этиотропного лечения этой патологии, однако возможности терапевтических вмешательств в отдельные звенья патогенеза ишемической болезни сердца постоянно расширяются.

Изучение способов и методов уменьшения величины ишемического повреждения миокарда с целью ограничения размеров инфаркта имеет большое клиническое значение, так как окончательные размеры очага поражения при некрозе сердечной мышцы определяют вероятность развития и тяжесть сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и других осложнений, которые значительно ухудшают жизненный и трудовой прогноз. (Е.И.Чазов, 1971; Л.Ф.Николаева и др., 1975, 1977; Ф.И.Жомаров, 1980; В.С.Гасилин и др., 1981; М.Я.Руда, 1981; Е.И.Чазов, О.М.Елисеев, 1981; Maroko, Braunvald, 1976; Schwartz, 1977).

За последние годы исследователи различных стран стали больше внимания уделять изучению метаболизма миокарда, а также методам активного воздействия на него с целью коррекции обменных нарушений. Использование фармакологических средств для метаболической защиты миокарда вышло за рамки экспериментальных исследований и стало применяться как в терапии патологических состояний сердечной мышцы, так и при хирургическом лечении болезней сердца.

Изучение азотистого обмена миокарда затруднено в силу сложностей реакций потребления и выделения метаболитов сердечной мышцей

в норме и патологии. Остаются нераскрытыми механизмы активации реакций детоксикации аммиака в инфарктном сердце, роль цикла синтеза мочевины в азотистом обмене повреждённого миокарда, а также особенности метаболического действия на сердце экзогенных аминокислот.

ЦЕЛЬЮ проведённого исследования явилось изучение возможности целенаправленной метаболической коррекции азотистых нарушений при инфаркте миокарда для уменьшения ишемического поражения сердечной мышцы. В связи с этим в диссертации поставлены следующие задачи:

- исследовать нарушения азотистого обмена при инфаркте миокарда в клинике и эксперименте;
- изучить влияние глутамата, аспарагината калия и магния на показатели азотистого обмена;
- на экспериментальной модели острого ишемического повреждения миокарда определить действие глутамата, L-аспартата, аспарагината калия и магния на реакции детоксикации аммиака в сердечной мышце;
- исследовать в условиях клиники возможность ограничения размеров инфаркта миокарда с помощью аминокислотных препаратов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА работы состоит в том, что в ней впервые показано, что глутамат, аспартат и его соли активируют процессы детоксикации аммиака в инфарктном сердце. С помощью объективных методов исследования величины и степени ишемического повреждения миокарда обоснована возможность ограничения очага поражения при инфаркте миокарда с помощью аминокислотных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ работы заключается в том, что она позволяет использовать в клинике методы целенаправленного воздействия на некоторые звенья азотистого метаболизма сердца с целью ограничения размеров инфаркта миокарда, улучшения течения и исходов

заболевания.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. С целью ограничения размеров инфаркта миокарда в остром периоде заболевания предложена схема лечения глутаминовой кислотой и аспарагинатом калия, магния, которая применяется в кардиологическом отделении Оренбургской городской клинической больницы № I МЗ РСФСР. Внедрены: метод регистрации множественных прекардиальных отведений ЭКГ, ферментативные тесты для диагностики инфаркта миокарда и оценки эффективности терапии по ограничению очага поражения в сердечной мышце аминокислотными препаратами. По результатам проведенного исследования подготовлены методические рекомендации для врачей г.Оренбурга и области "Применение глутаминовой кислоты при остром инфаркте миокарда".

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Десятом Конгрессе Международного Общества по Изучению Сердца (Москва, 1980), на Втором Всесоюзном съезде патофизиологов (Ташкент, 1976), на совещании Научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР по проблеме "Недостаточность кровообращения" (Оренбург, 1981), на межлабораторном семинаре ВКНЦ АМН СССР (Москва, 1979), на заседании Оренбургского областного отделения Всероссийского научно-медицинского общества терапевтов (Оренбург, 1980).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 9 работ.

СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, предложений, раздела "Внедрение в практику", указателя литературы. Содержит 164 страницы машинописного текста, в том числе 19 таблиц, 36 рисунков. Библиография включает 254 наименования, из них 121 отечественных и 133 иностранных.

НА ЗАЩИТУ ВНОСЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

I. Гипераммониемия является патогенетическим фактором в раз-

витии ишемического повреждения сердечной мышцы.

2. Глутаминовая кислота, калиевая и магниевая соли аспарагиновой кислоты ограничивают размеры очага поражения в сердечной мышце при остром инфаркте миокарда.

3. Коррекция нарушений азотистого обмена в миокарде аминокислотными препаратами может быть одним из факторов уменьшения величины и степени ишемического повреждения инфарктного сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 167 больных инфарктом миокарда различной локализации. В венозной крови определялось содержание аммиака (фенол-гипохлоритная реакция), мочевины (уреазная реакция), мочевоы кислоты (уриказная реакция), креатинина, креатина (реакция Яффе) с использованием стандартных наборов реактивов фирмы "Boehringer Mannheim", ФРГ. Сывороточная активность аргиназы исследовалась по И.Д.Мансуровой, Л.Г.Калеткиной (1969). Разделение и определение свободных аминокислот крови проводили методом электрофореза в сочетании с хроматографией в тонком слое, описанным Г.А.Валеевой и В.И.Баевым (1975). На 3, 7, 14, 21, 28, 35 дни болезни исследовали суточное выделение с мочой креатинина, мочевины, мочевоы кислоты указанными выше методами.

У 88 больных острым несложненным инфарктом миокарда изучена активность КФК крови методом Oliver (1955) в модификации Rowalki (1967) с помощью наборов реактивов фирмы "Calbiochem", США. По математической модели и машинной программе, предложенным Shell и соавт. (1971, 1973), Sobel и соавт. (1972), на ЭВМ HP2112 C (Хьюлетт-Паккард) рассчитывали в грамм-эквивалентах КФК (г-экв КФК) прогнозируемый и наблюдаемый размеры инфаркта миокарда, что позволило оценить эффективность лечебных мероприятий, направленных на ограничение размеров инфаркта.

Прекардиальное картирование сегмента ST и комплекса QS во множественных отведениях ЭКГ проводили по методу, описанному Магоко и соавт. (1973), Н.И.Афонской (1977), Г.В.Рябыкиной, З.З. Дорофеевой (1977).

Обследовано 95 больных неосложненным острым инфарктом миокарда, локализованным на передней или передне-боковой стенках левого желудочка. Вычисляли и анализировали площадь подъема сегмента ST над изолинией ($AST, \text{см}^2$), суммарный подъем сегмента ST ($\sum ST, \text{мм}$), индивидуальный подъем сегмента ST ($nST, \text{мм}$), площадь регистрации патологического комплекса QS ($AQS, \text{см}^2$) и коэффициент AST/AQS .

Первая - контрольная группа обследованных состояла из 52 больных, которым проводили обычное лечение инфаркта миокарда, состоящее из обезболивающих средств, коронаролитиков, при необходимости сердечных гликозидов и мочегонных.

Вторая группа - 66 больных, которые дополнительно лечились α -глутаматом. Препарат вводили в виде 1% раствора внутривенно капельно со скоростью 70 мг/мин в разовой дозе 25 мг/кг в течение первых семи дней заболевания.

Третья группа - 49 больных внутривенно капельно вводили аспирагинат калия и магния, 43 мг/кг ежедневно в течение первой недели заболевания.

В эксперименте у II2 собак вызывали острую ишемию миокарда перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Развитие ишемического повреждения подтверждали по изменениям ЭКГ в стандартных отведениях и морфологически. О величине ишемического повреждения судили по данным электрограмм, регистрируемых с 16 точек поверхности эпикарда передней стенки левого желудочка сердца. Для исследования азотистого метаболизма сердечной мышцы определяли концентрацию аммиака (Keller et al., 1967), мочевины (урезная реакция), глутамина (А.И.Силакова и др., 1962) в пробах кро-

ви, полученных из аорты и коронарного синуса. Артерио-венозную разницу указанных метаболитов определяли до коронарной окклюзии и через 30, 60, 480 минут от начала ишемии. В сердечной мышце (зона повреждения, задняя стенка левого желудочка) исследовали активность аргиназы (Ф.Шорм, В.Швейцар, 1955) и орнитинтранскарбамилазы (Reichard, 1957). Содержание мочевины в миокарде исследовали гистохимическим методом Фосса (В.Пирс, 1976) и количественно фенолгипохлоритной реакцией (С.Г.Гасанов, 1962).

У 30 собак (27%) коронарная окклюзия привела к фибрилляции желудочков и остановке сердца уже в первые часы инфаркта миокарда. Эти опыты при статистической обработке результатов не анализировались. У 82 собак (63%) острое ишемическое повреждение миокарда было доказано электрокардиографически и морфологически через восемь часов от начала коронарной окклюзии.

В 17 контрольных опытах животные внутривенно капельно вводили физиологический раствор, 20 мл/кг со скоростью 10 мл/мин. В 25 опытах через 30 минут после коронарной окклюзии применяли 1% раствор d,l-глутамата, 200 мг/кг со скоростью 100 мг/мин. У 19 собак с 30 минуты ишемии внутривенно капельно использовали 0,5% раствор l-аспарагиновой кислоты по 50 мг/кг со скоростью 25 мг/мин. У 21 животного изучено влияние аспарагината калия и магния, 71,5 мг/кг, который вводился со скоростью 36 мг/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения азотистого обмена у больных инфарктом миокарда и их коррекция

Аммиак крови исследовали в динамике у 146 больных инфарктом миокарда. В контрольной группе обследованных уровень аммиака в сыворотке крови значительно повышался в остром периоде заболевания и несколько снижался в подостром. На 35 день у 16% больных гипер-

вмощения сохранялась.

Накопление свободного амиака в крови зависит от распространённости инфаркта миокарда. Более значительный подъём содержания амиака в крови наблюдался у пациентов с обширным инфарктом миокарда.

При обследовании больных инфарктом миокарда с признаками сердечной недостаточности обнаружено, что по мере прогрессирования гемодинамических расстройств концентрация свободного амиака в крови нарастала. Если при сердечной недостаточности I и II стадиях содержание амиака в сыворотке крови составляло, соответственно, 417 ± 8 мкмоль/л и 433 ± 11 мкмоль/л, то у больных инфарктом миокарда без признаков недостаточности кровообращения оно было достоверно меньше — 322 ± 12 мкмоль/л ($P < 0,001$).

У II больных кардиогенным шоком концентрация амиака в крови при поступлении в отделение равнялась 755 ± 21 мкмоль/л и возросла до 820 ± 16 мкмоль/л на второй день болезни. У 25 больных инфарктом миокарда амиак крови определяли в период развития отёка лёгких. Сывороточное содержание амиака равнялось 960 ± 44 мкмоль/л, причем в 17 случаях, которые закончились летально, концентрация амиака в крови превышала 1000 мкмоль/л.

У больных, леченных глутаминовой кислотой, после введения препарата содержание амиака в крови снизилось с 355 ± 88 мкмоль/л до 160 ± 41 мкмоль/л ($P > 0,05$) в I день болезни и с 187 ± 34 мкмоль/л до 100 ± 20 мкмоль/л ($P < 0,05$) на 7 день. Применение аспаргината калия и магния приводит к более равномерной динамике содержания амиака, уровень которого снижается с 420 ± 28 мкмоль/л в I день болезни до 145 ± 17 мкмоль/л на 7 день.

Исследование сывороточного содержания мочевины и её суточной экскреции с мочой у больных инфарктом миокарда показало, что в контрольной группе обследованных отмечалось снижение уровня мочевины крови в первые сутки заболевания до $3,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($P < 0,05$)

при норме $5,7 \pm 0,6$ ммоль/л. В дальнейшем, и в остром, и в подостром периоде инфаркта миокарда уровень мочевины в крови возрастал, однако на 28 и 35 день не превышал нормальных значений.

Под влиянием глутамата содержание мочевины в крови возросло с $4,2 \pm 0,2$ ммоль/л в I день заболевания до $6,8 \pm 1,1$ ммоль/л ($P > 0,05$) на 7 день. Наиболее значительно активирует синтез мочевины панангин. Концентрация мочевины у больных третьей группы после лечения аспарагинатом калия и магния на I, 3, 7 дни инфаркта миокарда составила, соответственно, $6,5 \pm 1,1$ ммоль/л ($P < 0,01$), $7,3 \pm 0,8$ ммоль/л ($P < 0,05$) и $7,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($P < 0,001$).

После курса лечения глутаминовой кислотой и панангином выделение мочевины с мочой не только не снижается, а даже повышается.

У больных инфарктом миокарда в остром периоде заболевания сывороточная активность аргиназы в 84% случаев выше нормы. Повышение активности аргиназы в сыворотке крови происходит через 8-20 часов от начала развития болевого синдрома, достигает максимума через 36-48 часов и снижается в течение 7-10 дней. Если в крови практически здоровых лиц активность аргиназы составляла 943 ± 117 мкг Арг/мл/час, то в остром периоде инфаркта миокарда она достигала 2357 ± 125 мкг Арг/мл/час ($P < 0,001$).

У 61% обследованных больных в первые сутки инфаркта миокарда активность орнитинтранскарбамилазы повысилась в 2-2,5 раза, достигая максимума через 12-24 часа от начала заболевания, и постепенно снижалась в течение 3-5 суток.

При введении глутаминовой кислоты больным второй группы отмечается достоверное снижение аргиназной активности сыворотки крови с 2029 ± 116 мкг Арг/мл/час до 1340 ± 72 мкг Арг/мл/час на 7 день болезни ($P < 0,001$). У больных третьей групп, которым внутривенно вводили панангин, активность аргиназы снизилась с 2688 ± 53 мкг Арг/мл/час до 811 ± 145 мкг Арг/мл/час ($P < 0,01$).

Гиперкреатинемия развивалась на I, 3, 7 дни болезни. Мочевая экскреция креатинина достоверно снижалась только на 3 день инфаркта миокарда. При исследовании содержания в крови предшественника креатинина — креатина обнаружено, что в остром периоде инфаркта миокарда на I и 3 дни болезни сывороточный уровень креатина снижался.

При исследовании концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови выявлено, что в остром периоде инфаркта миокарда развивалась гиперурикемия, которая достигала $0,86 \pm 0,02$ ммоль/л при норме $0,34 \pm 0,07$ ммоль/л ($P < 0,01$). Несмотря на некоторое снижение сывороточной концентрации этого метаболита в подостром периоде и в стадии рубцевания, на 35 день болезни гиперурикемия сохранялась.

У больных, леченных панангином, на 3 и 7 дни инфаркта миокарда снижается уровень мочевой кислоты в сыворотке крови за счет усиления её выведения с мочой.

При исследовании содержания свободных аминокислот в крови отмечено снижение в I день инфаркта миокарда концентрации лизина, глицина, аргинина, глутамата, тирозина, глутамина. Содержание метионина, аспартата превышает значения, полученные в группе здоровых лиц. На 3, 7 день заболевания значительным становится дефицит в сыворотке глицина, серина, цистина, треонина, аланина; уровень метионина и аспартата остаётся высоким. С I4 дня начинается восстановление содержания свободных аминокислот.

В I день инфаркта миокарда происходит уменьшение внутриэритроцитарного содержания аспартата, а также глутамина и аланина, содержание глутамата было выше нормы. На 3 день концентрация глутамина в эритроцитах оказалась выше нормальных значений, уменьшился дефицит аспартата, аланина, снизилось содержание глутамата. На 7, I4, 2I, 28 дни отмечалась тенденция к повышению в эритроцитах содержания глутамина, глутамата и к снижению — аланина. Концентрация

аспартата на 14 день еще сохранялась достоверно ниже нормальных значений.

После недельного курса лечения глутаминовой кислотой сывороточное содержание аспартата и глутамата снизилось и составило $91,7 \pm 4,4$ мкмоль/л ($P < 0,01$) и $83,1 \pm 6,1$ мкмоль/л ($P > 0,05$), соответственно. Глутамин и аргинин сыворотки крови, как и в контрольной группе больных, после введения глутаминовой кислоты повышались. Лечение глутаминовой кислотой изменило метаболизм аланина: если у контрольных больных уровень аланина в сыворотке уменьшился с $277,2 \pm 5,6$ мкмоль/л до $243,2 \pm 9,5$ мкмоль/л ($P < 0,01$), то после введения глутамата он возрос с $211,5 \pm 16,2$ мкмоль/л до $272,3 \pm 14,6$ мкмоль/л ($P < 0,01$). В эритроцитах крови изменение содержания глутаминна, аланина соответствовало динамике этих аминокислот у контрольных больных. Обращает внимание достоверное повышение внутриэритроцитарной концентрации глутамата с $134,9 \pm 17,6$ мкмоль/л до $185,2 \pm 14,8$ мкмоль/л.

Таким образом, под действием глутамата и солей аспартата повышается усвоение в организме эндогенного аспартата, что проявляется снижением его сывороточного содержания и повышением концентрации в эритроцитах. Снижение сывороточного содержания аргинина подтверждает возможность потребления этой аминокислоты для реакций синтеза мочевины.

Особенности метаболизма аммиака в инфарктном сердце и активация механизмов его детоксикации аминокислотными препаратами

В контрольной серии опытов выявлено, что после перевязки коронарной артерии миокард выделяет свободный аммиак в кровоток. Резкое возрастание аммиака в крови коронарного синуса связано с его повышенным образованием в сердечной мышце, так как венозное содержание метаболита преобладает над артериальным (положительная артерио-венозная разница). В пробах крови, полученных из вены, содер-

вание аммиака возрастает с $52,9 \pm 12,4$ мкмоль/л до $194,1 \pm 16,5$ мкмоль/л ($P < 0,001$) к 480 минуте ишемии. Это сопровождается снижением содержания мочевины в артериальной крови.

В инфарктном сердце активизируется синтез мочевины, что проявляется положительной артерио-венозной разницей для этого соединения через 480 минут после коронарной окклюзии. Если сердце здоровых собак содержит мочевины $4,0 \pm 0,3$ мкмоль/г, то в зоне повреждения после коронарной окклюзии накапливается мочевины до $5,4 \pm 0,3$ мкмоль/г ($P < 0,05$). Гистохимически это характеризуется усиленным отложением кристаллов конангидролмочевины в мышце как передней, так и задней стенки левого желудочка.

Однако возрастание мочевинообразования в миокарде происходит при угнетении синтеза глутамина. В крови коронарного синуса концентрация глутамина снижается, причем, чем интенсивнее образование и выделение мочевины из сердца в кровь, тем меньшее количество аммиака связывается в виде глутамина. Коэффициент корреляции между артерио-венозной разницей по глутамину и мочеvine составил $-0,61 \pm 0,20$ ($P < 0,01$).

При внутривенном введении раствора глутамата обнаружено, что концентрация аммиака в притекающей и оттекающей от сердца крови уменьшается до $11,8 \pm 0,6$ мкмоль/л ($P < 0,001$) и $70,6 \pm 20,5$ мкмоль/л ($P > 0,05$), соответственно, но коронарная артерио-венозная разница для него на 60 минуте ишемии остаётся положительной. Содержание мочевины в артериальной крови через 480 минут оказалось выше, чем в контрольной серии опытов.

Несмотря на то, что после введения глутаминовой кислоты к сердцу притекает большее количество мочевины, её уровень в оттекающей крови, по сравнению с опытами без введения аминокислот, остаётся достаточно высоким, а коронарная артерио-венозная разница по мочеvine на 480 минуте ишемии становится положительной ($P < 0,01$),

т.е. в сердечной мышце синтезируется мочевины. Гистохимически введение глутамата проявляется усилением отложения кристаллов ксантогидролмочевины как в зоне ишемии, так и в "интактном" миокарде задней стенки левого желудочка. Количественное содержание мочевины в участках ишемического повреждения составило $7,1 \pm 0,4$ мкмоль/г, а в ткани задней стенки левого желудочка $4,7 \pm 0,5$ мкмоль/л. Это достоверно больше, чем в опытах без введения глутаминовой кислоты ($3,2 \pm 0,3$ мкмоль/г). Восполнение дефицита глутамата в сердечной мышце приводит к вовлечению его в реакции синтеза глутамина. На 60 минуте ишемии миокарда артерио-венозная разница по глутамину становится положительной, а в крови коронарного синуса концентрация глутамина повышается с $1,0 \pm 0,1$ ммоль/л до $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($P < 0,001$). При парном корреляционном анализе выявлена достаточно сильная обратная связь ($r = -0,72 \pm 0,14$, $P < 0,001$) между коронарной артерио-венозной разницей по глутамину и аммиаку: чем больше глутамина синтезируется и выделяется миокардом, тем меньше свободного аммиака поступает из сердца в кровь.

В опытах с внутривенным введением L-аспарагиновой кислоты и панангина обнаружено, что концентрация аммиака после коронарной окклюзии в оттекающей от сердца крови уменьшается. Венозное содержание цитотоксического метаболита оказалось несколько ниже, чем артериальное, т.е. под влиянием аспартата сердечная мышца потребляет аммиак для синтеза азотсодержащих соединений. Одним из таких соединений может быть мочевины. На 60 и 480 минутах ишемии миокарда артерио-венозная разница по мочевины становится положительной, а её содержание в крови коронарного синуса достоверно повышается. Чем больше мочевины синтезируется и выделяется сердцем в кровь, тем меньше образуется свободного аммиака.

Исследование артерио-венозного содержания азотистых метаболитов подтверждается определением тканевой активности ферментов ор-

нитинового цикла. В сердечной мышце здоровых половозрелых собак активность аргиназы составляет $154,0 \pm 0,12$ мг N/100 г /час, а орнитинтранскарбамилазы — $5,7 \pm 1,3$ мг N/100 г /час. В контрольной серии опытов в зоне ишемического повреждения активность аргиназы повышается до 205 ± 8 мг N/100 г /час ($P < 0,05$), а орнитинтранскарбамилазы — до $14,0 \pm 2,4$ мг N/100 г /час ($P < 0,05$). Для миокарда задней стенки левого желудочка характерно достоверное повышение активности орнитинтранскарбамилазы. После введения глутаминовой кислоты в зоне повреждения активность аргиназы возрастает до 251 ± 13 мг N /100 г /час ($P < 0,01$), а орнитинтранскарбамилазы до $22,9 \pm 1,6$ мг N /100 г /час ($P < 0,01$). Изменение активности ферментов в миокарде задней стенки левого желудочка сердца было недостоверным. У 16 животных исследовано действие L-аспарагиновой кислоты на миокардиальную активность аргиназы и орнитинтранскарбамилазы. Выявлено, что активность аргиназы в зоне ишемического повреждения повышается до 274 ± 15 мг N/100 г /час ($P < 0,01$), а в мышце задней стенки левого желудочка до 210 ± 19 мг N/100 г /час ($P > 0,05$). Тканевая активность орнитинтранскарбамилазы возросла до $25,6 \pm 2,9$ мг N/100 г /час ($P < 0,01$) в зоне поражения, а в "интактном" миокарде задней стенки левого желудочка несколько снизилась ($12,4 \pm 3,3$ мг N/100 г /час , $P > 0,05$). Применение аспарагината калия и магния повышает тканевую активность аргиназы и орнитинтранскарбамилазы в передней стенке левого желудочка. Повышение активности ферментов в миокарде задней стенки левого желудочка было недостоверным.

Возрастание тканевой активности аргиназы и орнитинтранскарбамилазы свидетельствует о том, что в инфарктном сердце усиливаются процессы мочевинообразования. Введение глутамата, аспартата и его солей приводит к значительному увеличению синтеза мочевины за счет включения аминокислот в орнитиновый цикл миокарда. Это подтверждается гистохимически появлением большого количества кристаллов

ксантгидролмочевины в повреждённых и неповреждённых участках сердечной мышцы.

Влияние аминокислотных препаратов на величину ишемического повреждения сердечной мышцы в клинике и эксперименте

Прогнозируемая по первым 5-7-часовым результатам кривая активности фермента и наблюдаемая (реальная) серийная активность КФК у 28 больных контрольной группы достоверно друг от друга не отличались. Рассчитанный на ЭВМ прогнозируемый размер инфаркта составил $70,5 \pm 4,8$ г-экв КФК, а наблюдаемый - $73,2 \pm 4,1$ г-экв КФК ($P > 0,05$).

Для исследования влияния аминокислотных препаратов на размеры инфаркта миокарда внутривенно вводили глутамат или панангин через 17 и 21 час от начала болевого синдрома в первоначальной дозе 25 мг/кг и 43 мг/кг, соответственно, и повторной, вдвое меньшей дозе.

Оказалось, что в 63,3% случаев происходит достоверное уменьшение активности КФК в сыворотке крови в течение 30 - 60 минут после введения глутамата. Это происходило вследствие снижения выделения креатинфосфокиназы из инфарктного сердца и на кумулятивной кривой активности КФК проявлялось снижением "плато" суммарной активности фермента. Наблюдаемый размер инфаркта миокарда составил $63,7 \pm 2,6$ г-экв КФК, что меньше чем прогнозируемый размер инфаркта миокарда - $76,1 \pm 5,3$ г-экв КФК ($P < 0,05$).

У больных третьей группы внутривенное введение панангина в 93% случаев достоверно снижает сывороточную активность креатинфосфокиназы. Рассчитанный по суммарной активности выхода КФК из инфарктного сердца наблюдаемый размер очага поражения равнялся $54,6 \pm 2,2$ г-экв КФК, что меньше прогнозируемого размера - $69,5 \pm 3,4$ г-экв КФК ($P < 0,001$).

При регистрации множественных прекардиальных отведений ЭКГ в

первые 10 часов от начала заболевания выявлено, что рассматриваемые группы больных являются достаточно сопоставимыми, так как исходные средние величины $\sum ST$, NST, AST, AQS в обследованных группах достоверно друг от друга не отличаются.

У больных, которым вводили глутаминовую кислоту, величина NST на всех сроках исследования имела более низкие значения, чем в контрольной группе, а показатель $\sum ST$ был достоверно меньше на 3 и 7 дни болезни. Площадь регистрации подъема сегмента ST (AST) на 3 день составила $25,8 \pm 1,3 \text{ см}^2$ ($P < 0,01$), на 7 день - $22,3 \pm 1,1 \text{ см}^2$ ($P < 0,01$), а на 35 день - $17,1 \pm 1,2 \text{ см}^2$ ($P > 0,05$). У 22 больных острым инфарктом миокарда на 1, 3, 7 дни болезни регистрировали ЭКГ во множественных прекардиальных отведениях ЭКГ до внутривенного введения раствора глутамата и сразу после. Применение глутамата в дозе 25 мг/кг уменьшает значения $\sum ST$, NST, AST на всех сроках исследования.

При внутривенном введении раствора панангина больным третьей группы обнаружено, что на 3, 7, 14 дни болезни уменьшаются величины суммарного и среднего подъема сегмента ST над изолинией и площадь регистрации подъема сегмента ST. Значения $\sum ST$, NST на 21 и 28 дни были также достоверно меньше, чем у больных контрольной группы. Под действием панангина показатель AST снизился до $17,1 \pm 0,5 \text{ см}^2$ на 21 день ($P < 0,05$), до $12,6 \pm 0,3 \text{ см}^2$ на 28 день ($P < 0,001$), а на 35 день AST составил $11,4 \pm 0,3 \text{ см}^2$ ($P < 0,001$).

Прекардиальное картирование сегмента ST и комплекса QS проводилось у 17 больных до и сразу после капельного введения панангина на 1, 3 и 7 дни инфаркта миокарда. Выявлено, что под действием препарата происходит выраженная положительная динамика $\sum ST$, NST, AST на 1 и 3 дни заболевания.

Уменьшение очага повреждения, обнаруженное после введения аминокислотных препаратов, должно иметь своим следствием снижение

тяжести течения заболевания, уменьшение частоты развития и выраженности сердечной недостаточности, снижение летальности. В анализируемой группе больных, леченных аспарагинатом калия и магния, отмечается тенденция к снижению летальности на стационарном этапе наблюдения. Лица, прошедшие курс лечения глутаминовой кислотой, имели более благоприятный отдалённый прогноз. Однако для получения достоверных результатов по снижению смертности, частоты и тяжести развития осложнений инфаркта миокарда, необходимы дальнейшие исследования на больших группах больных.

По результатам серийного анализа сывороточной активности креатинфосфокиназы крови и прекардиального картирования выявлено, что под действием глутамата и панангина из инфарктного сердца выделяется меньшее количество КФК, чем рассчитанное по математической модели Шелл, Собел. Это связано с сохранением обратимо изменённых мышечных волокон перинекротической зоны и проявляется улучшением фазы реполяризации на ЭКГ.

Для подтверждения полученных данных исследовали величину ишемического повреждения сердечной мышцы у собак с острой коронарной окклюзией методом эпикардиальной электрографии. О степени повреждения миокарда судили по величине суммарного подъёма сегмента ST над изолинией в 16 точках ($\sum ST$) и числу информативных отведений (N_1), т.е. отведений с элевацией ST выше 2 мв.

В контрольных исследованиях после внутривенного введения физиологического раствора значения $\sum ST$, N_1 практически не изменились.

Наиболее значительные изменения эпикардиальных электрограмм произошли после применения панангина. Величина $\sum ST$ снизилась с 183 ± 12 мв до 76 ± 15 мв ($P < 0,01$), а N_1 - с $11,1 \pm 1,5$ до $5,5 \pm 1,1$ ($P < 0,01$). Однако аминокислотная часть препарата также влияет на развитие ишемического повреждения миокарда. Так при введе-

нии чистой L-аспарагиновой кислоты в дозе 50 мг/кг уменьшается величина суммарного подъёма сегмента ST над изолинией со 127 ± 25 мВ до 61 ± 9 мВ ($P < 0,05$). Число отведений с влечащей ST свыше 2 мВ до введения препарата составляло $13,8 \pm 2,2$, а после введения — $5,7 \pm 1,3$ ($P < 0,01$). Аналогичное действие оказывает глутаминовая кислота в дозе 200 мг/кг.

Внутривенное введение глутаминовой, аспарагиновой кислот, аспарагината калия и магния уменьшает величину ишемического повреждения миокарда. Одним из механизмов защитного действия аминокислотных препаратов является коррекция азотистых нарушений в сердечной мышце. Применение глутамата, аспартата и его солей ведёт к уменьшению накопления аммиака в ткани сердца в результате усиления реакций его нейтрализации. Это подтверждается выделением мочевины в кровь коронарного синуса, активацией ферментов орнитинового цикла в миокарде и повышенном тканевом содержании мочевины.

ВЫВОДЫ

1. У больных инфарктом миокарда повышается содержание аммиака в крови, уровень которого зависит от величины некроза и выраженности гемодинамических расстройств. Степень гипераммониемии определяется угнетением мочевинообразования в печени и возрастает по мере прогрессирования сердечной недостаточности.

2. Острое ишемическое повреждение приводит к перестройке азотистого метаболизма миокарда по пути блокирования глутаминсинтетазной реакции и активации цикла синтеза мочевины. Усиление мочевинообразования в сердце является компенсаторной реакцией, направленной на нейтрализацию и выведение аммиака. Активация орнитинового цикла происходит как в зоне поражения, так и в неповреждённых участках миокарда.

3. При инфаркте миокарда развивается дисбаланс свободных ами-

нокислот крови. В первый день заболевания в сыворотке крови снижается концентрация аргинина, глицина, глутамата, глутамина, лизина, тирозина. Сывороточная концентрация аспартата, метионина повышается при снижении внутриэритроцитарного содержания аспартата, глутамина и повышении концентрации глутамата. С четырнадцатого дня инфаркта миокарда начинается восстановление уровня свободных аминокислот в крови, однако содержание аспарагиновой кислоты в эритроцитах остаётся высоким.

4. Лечение острого инфаркта миокарда глутаминовой кислотой, аспарагинатом калия и магния ведёт к активации процессов детоксикации аммиака в организме. Под действием глутаминовой кислоты усиливается синтез мочевины и аланина в печени. Аспарагинат калия и магния активирует орнитинный цикл, что сопровождается усвоением эндогенного аспартата.

5. Под действием панангина у больных острым инфарктом миокарда снижается степень гиперурикемии вследствие повышения экскреции с мочой мочевой кислоты.

6. Глутаминовая кислота, аспарагинат калия и магния уменьшают величину ишемического повреждения сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда. Ограничение очага поражения характеризуется снижением выделения креатинфосфокиназы из инфарктного сердца. Аминокислотные препараты ограничивают размеры инфаркта миокарда и перинфарктную зону.

7. Одним из механизмов защитного действия глутаминовой кислоты на ишемизированный миокард является активация синтеза глутамина и мочевины в сердечной мышце.

8. Ограничение размеров инфаркта миокарда под влиянием аспарагината калия и магния, в определённой степени, обусловлено действием аминокислотной части препарата. Аспарагиновая кислота зна-

чительно усиливает мочевинообразование в мышце сердца вследствие активации орнитинового цикла миокарда.

9. Глутаминовая кислота, аспарагинат калия и магния рекомендуются для клинического применения при инфаркте миокарда с целью коррекции азотистых нарушений в организме, метаболической защиты сердечной мышцы, ограничения размеров зоны некроза и перинекротической зоны в остром периоде заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение аргиназной активности сыворотки крови может служить одним из дополнительных ферментативных показателей для диагностики инфаркта миокарда на протяжении I—10 дня заболевания.

2. С целью ограничения размеров инфаркта миокарда и ликвидации нарушений азотистого обмена рекомендуется применение глутаминовой кислоты в дозе 25 мг/кг внутривенно капельно в виде 1% водного раствора и внутривенное введение аспарагината калия и магния в дозе 43 мг/кг на 100—150 мл физиологического раствора ежедневно, в течение первых семи дней заболевания.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Галляутдинов Г.С. Коррекция нарушений азотистого обмена в миокарде при экспериментальной ишемии. В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. Тезисы докладов 2-го Всесоюзного съезда патофизиологов.— Ташкент, 1976, т. I, с.85—86 (совместно с Я.И.Коз, В.В.Приходько, С.В.Байдуковым).

2. Галляутдинов Г.С. Нарушение азотистого обмена при сердечной недостаточности. Тезисы докладов республиканской научной конференции. — Оренбург, 1978, с.81—83 (совместно с К.Н.Иванченко).

3. Галляутдинов Г.С. Влияние некоторых аминокислотных препаратов на азотистый обмен при острой ишемической болезни сердца. —

Тезисы докладов 5-й научной конференции молодых учёных Оренбургского медицинского института, посвященной 60-летию ВЛКСМ.- Оренбург, 1978, с.18-19.

4. Галляутдинов Г.С. Коррекция нарушений азотистого обмена при остром инфаркте миокарда в клинике и эксперименте. Тезисы докладов I-й республиканской научно-практической конференции кардиологов.- Уфа, 1979, с.71-72 (совместно с В.В.Приходько).

5. Галляутдинов Г.С. Коррекция нарушений азотистого обмена в миокарде при его в экспериментальной ишемии. - Кардиология, 1980, т.20, № 8, с.100-103.

6. Galiautdinov G.S. Protection of ischemic myocardium with glutamic acid.- Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1980, vol.12, suppl.1, p.80. - Материалы Десятого Конгресса Международного Общества по Изучению Сердца. - Москва, 1980 (совместно с Я.И.Коц).

7. Галляутдинов Г.С. Влияние аспарагиновой и глутаминовой кислот на азотистый метаболизм ишемизированного миокарда собак. - В кн.: Фармакологические пути решения актуальных клинических проблем. Тезисы докладов 8-й Уральской научной конференции фармакологов. - Пермь, 1980, с.54 (совместно с Я.И.Коц).

8. Галляутдинов Г.С. Применение прекардиального картирования и серийного определения креатинфосфокиназы крови для оценки лечения больных инфарктом миокарда. - В кн.: Функциональная диагностика в пульмонологии и кардиологии. - Тезисы докладов 6-й Поволжской конференции терапевтов, посвященной 150-летию со дня рождения профессора Н.А.Виноградова,- Казань, 1981, ч.2, с.86-87 (совместно с Я.И.Коц, Э.А.Черновой, Ю.А.Поповым, И.А.Лонской).

9. Галляутдинов Г.С. Применение прекардиального картирования и серийного анализа креатинфосфокиназы крови для оценки показаний к

хирургическому лечению острого инфаркта миокарда. Тезисы докладов I Всесоюзной конференции молодых ученых и специалистов по проблеме "Диагностика и хирургическое лечение заболеваний сердца и сосудов" с участием специалистов стран-членов СЭВ.- Москва, 1981, с.93.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Галляутдинов Г.С. Электрод для эпикардиальной электрографии/
Удостоверение на рационализаторское предложение № 787, принятое
Оренбургским государственным медицинским институтом 02.03.1982 г.