

Teresa WIDOMSKA-CZEKAJSKA

Aminoacyduria w zawale serca

Аминацидурия при инфаркте миокарда

Aminoaciduria in Myocardial Infarction

W przebiegu zawału serca, a zwłaszcza w jego ostrym okresie, stwierdza się liczne zaburzenia humoralne. Niektóre są bezpośrednim następstwem martwicy, inne należą do odczynów ogólnoustrojowych związanych z zaburzeniami hemodynamicznymi, niedotlenieniem tkanek i wskutek tego upośledzoną czynnością wielu narządów. Do typowych zaburzeń metabolicznych w zawale serca należą zmiany w zakresie substancji białkowych; zaliczyć do nich należy:

1. zmiany dotyczące frakcji białkowych surowicy, stwierdzane zarówno elektroforytycznie, jak i na drodze immunoelektroforezy, oraz zwiększenie poziomu fibrynogenu;

2. wystąpienie tzw. „odczynów ostrej fazy” oraz wzrost poziomu białek transportowych;

3. zmiany w zakresie białek złożonych oraz białek wchodzących w skład substancji podstawowej tkanki łącznej;

4. zaburzenia stanowiące wyraz katabolizmu białek tkankowych, jak podwyższenie poziomu azotu resztkowego w surowicy azotu aminokwasów i peptydów, poziomu mocznika oraz zwiększenie wydalania produktów azotowych w moczu.

W dostępnym piśmiennictwie obok dość licznych prac, dotyczących zachowania się azotu aminowego i aminokwasów w surowicy w zawale serca (1—4, 6, 10—12, 14, 15), znaleziono tylko jedną — dotyczącą aminoacydurii (4). Uważałam więc za celowe przebadanie wydalania azotu aminowego i aminokwasów w moczu u chorych z zawałem serca. Możliwość zmian ich zawartości w moczu sugerowały liczne zaburzenia białkowe, stwierdzone w zawale serca przez szereg autorów, a zwłaszcza zmiany poziomu azotu aminowego i aminokwasów w surowicy.

MATERIAŁ I METODY

Badania prowadzono u 55 chorych z zawałem serca w wieku 37—79 lat, w tym 49 mężczyzn i 15 kobiet. Elektrokardiograficznie stwierdzono zawał pełnościenny z „dziurą elektryczną” u 38 chorych, w tym pełnościenny rozległy (z zespołem QS

przynajmniej w 3 odprowadzeniach przedsercowych ekg) u 19. U 17 chorych zawał elektrokardiograficznie nie obejmował całej grubości ściany serca.

U wszystkich chorych prowadzono dobową zbiórkę moczu w lodówce w temp. 4°C. Próbki moczu aż do wykonania oznaczenia przechowywano w stanie zamrożenia. Badania wykonywano w 1, 2 i 3 dobie zawału (badanie I—III) oraz między 4—6, 10—12, 20—24 i 38—42 dniem choroby (badanie IV—VII). W czasie badań chorzy przebywali na diecie lekkostrawnej bezmięsnej, zawierającej do końca 3 tygodnia choroby ok. 50 g białka, później 70—80 g białka dobowo. Azot aminowy w moczu oznaczano metodą kompleksów miedziowych Pope i Stevensa, aminokwasy rozdzielano metodą elektrochromatografii (piśmiennictwo podano w poprzedniej pracy — 8).

WYNIKI

1. Wydalanie azotu aminowego

Za prawidłowe przyjęto wartości stwierdzone u 34 zdrowych osób (8) — tab. 1.

Tab. 1. Dobowe wydalanie azotu aminowego w moczu u chorych z zawałem serca i w grupie kontrolnej osób zdrowych

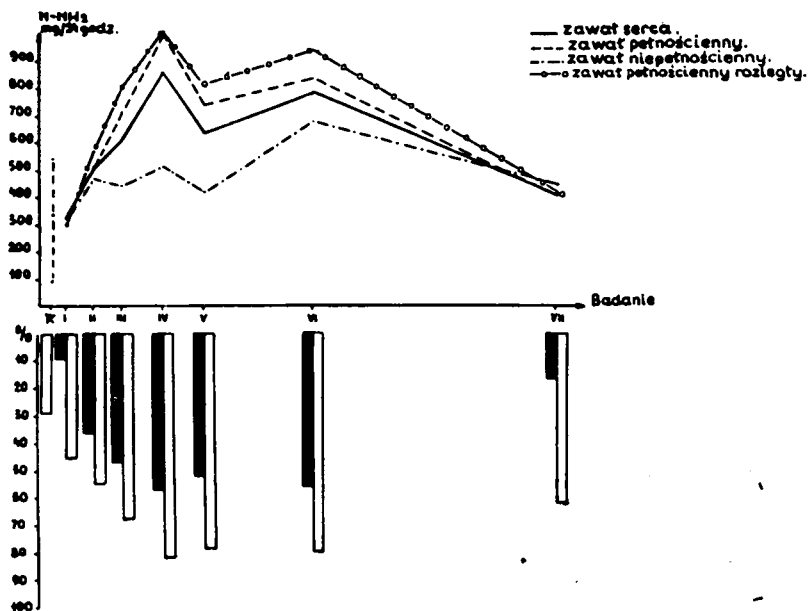
Urinary excretion of amino nitrogen in patients with myocardial infarction and in normal control subjects

Grupa	Badanie	Ilość przyp. *)	Azot aminowy mg/24 godz.			Odsetek przyp. z wartościami przewyższającymi	
			od	do	średnio	śr. kontr.	max kontr.
zawał serca	I	22	63	726	324,5	45,5	9,1
	II	49	100	1802	503,2	55,1	36,7
	III	51	122	1840	618,4	68,6	47,1
	IV	53	170	3740	862,0	83,0	58,5
	V	52	139	1966	642,6	80,8	53,8
	VI	49	126	3016	792,0	81,9	57,1
	VII	47	71	819	418,5	63,8	17,0
zdrowi		34	92	543	329,6	29,0	—

*) U części chorych nie wykonano wszystkich zaplanowanych badań.

Zachowanie się wydalania azotu aminowego w moczu u chorych z zawałem serca przedstawiono w tab. 1 i na ryc. 1. Stwierdzono, że w ostrym okresie zawału występuje zwiększenie wydalania azotu aminowego, największe przy końcu pierwszego tego dnia choroby. I tak w 1 dniu zawału (badanie I) wydalanie azotu aminowego wynosiło średnio 324,5 mg dobowo. W następnych dniach obserwowano stopniowy wzrost wartości i w 4—6 dniu zawału (badanie IV) wynosiło ono średnio 862,0 mg do-

bowo. W badaniu tym wartości przekraczające średnią normę stwierdzono u 83,0% chorych, a przekraczające górną granicę normy u 58,5%. W 10—12 dniu choroby (badanie V) nastąpiło już zmniejszenie wydalania azotu aminowego do 642,6 mg dobowo, ale wartości podwyższone występowały nadal w 54% przypadków.



Ryc. 1. Średnie wydalanie azotu aminowego (N-NH₂) u chorych z zawałem serca. (K-zasięg wartości u osób zdrowych, % — odsetek przyp. z wartościami powyżej średniej normy — □ i górnej granicy normy — ■)
Average amino nitrogen excretion (N-NH₂) in patients with myocardial infarction. (K-range of values in normal control subjects, % — percentage of cases with values above mean normal □ and maximum normal ■)

W 20—24 dniu zawału (badanie VI) stwierdzono powtórny wzrost wydalania azotu aminowego; wynosiło ono średnio 792 mg dobowo. Wartości przekraczające średnią normę występowały u 81,6% chorych, wartości podwyższone u 57,1%. Na podwyższenie wydalania azotu aminowego w moczu w badaniu VI w porównaniu z V miało zapewne wpływ zwiększenie przy końcu 3 tygodnia obserwacji zawartości białka w diecie.

W 38—42 dniu choroby (badanie VII) nastąpiło wyraźne zmniejszenie wydalania azotu aminowego; wynosiło ono bowiem średnio 418,5 mg dobowo, ale wartości podwyższone obserwowano jeszcze w 17% przypadków.

Aby wykluczyć wpływ dużego rozrzutu wartości w kolejnych bada-

niach i znacznej zmienności międzysobniczej, które mogły zadecydować o zachowaniu się wartości średnich, przeanalizowano kierunek zmian wydalania azotu aminowego w omówionych okresach (jako kierunek określam zwiększenie lub zmniejszenie danej wartości). Wyniki analizy podano w tab. 2.

Tab. 2. Analiza kierunku zmian wydalania azotu aminowego w moczu w przebiegu zawału serca

Direction analysis of changes in urinary amino nitrogen excretion in myocardial infarction

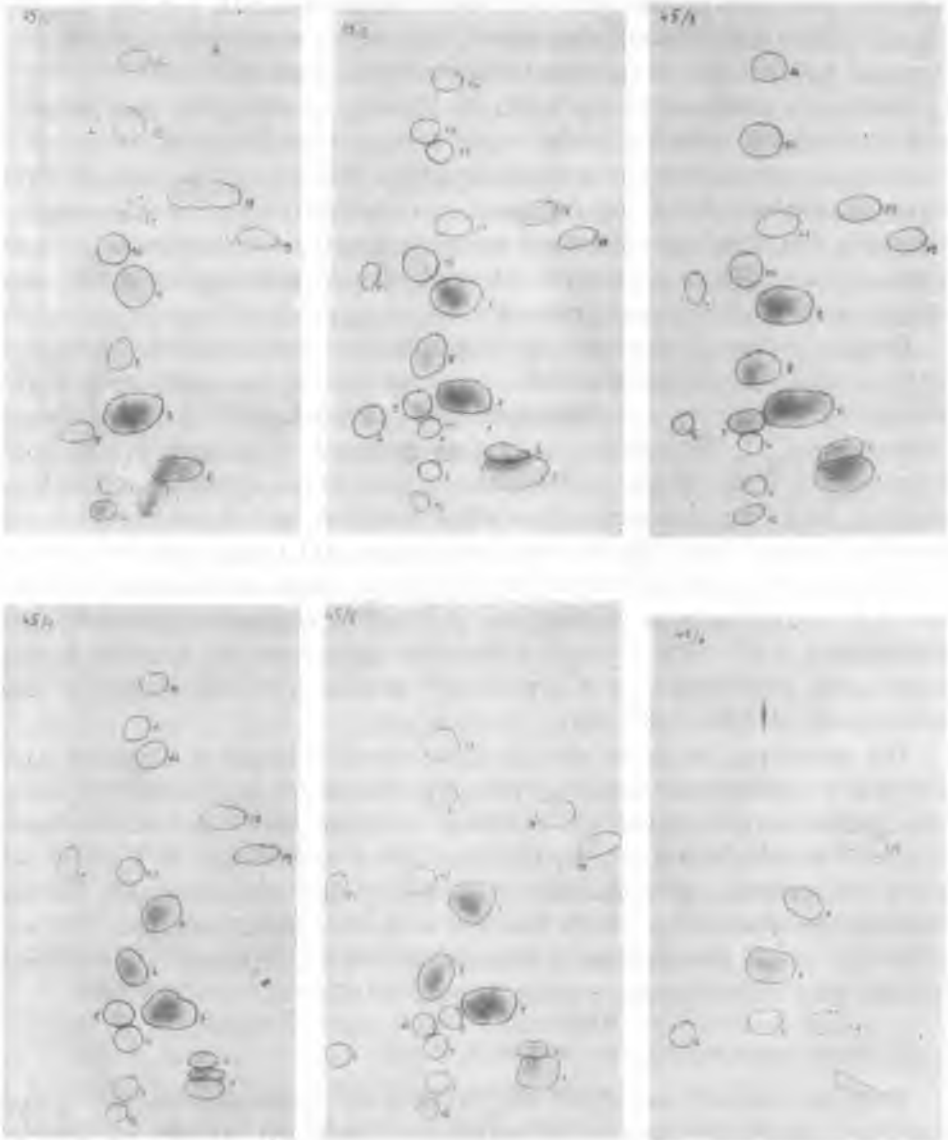
Porównywane badania	Ilość przyp.	Kierunek zmian w % przyp.			Istotność zmian	
		bez zmian	wzrost	spadek	χ^2	P
I—II	22	4,5	68,2	27,3	3,587	$\leq 0,05$
I—III	22	0	81,8	18,2	8,909	0,003
II—III	49	2,0	63,3	34,7	4,083	$\leq 0,05$
II—IV	46	8,7	67,4	23,9	9,524	0,002
III—IV	49	0	59,2	40,8	1,653	0,20
IV—V	51	0	35,3	64,7	4,412	0,04
V—VI	49	0	61,2	38,8	2,469	0,12
IV—VI	48	0	50,0	50,0	—	—
VI—VII	47	0	14,9	85,1	23,170	$< 0,0001$

Statystycznie istotne było zwiększenie wydalania azotu aminowego stwierdzone od 2 do 4—6 dnia choroby ($P < 0,05—0,002$) oraz zmniejszenie wydalania, obserwowane w badaniu końcowym (VII), w porównaniu z wynikami z badania po 3 tygodniach choroby (VI) ($P < 0,0001$).

Średnie zwiększenie wydalania azotu aminowego w badaniu III w porównaniu z I wynosiło 258,6 mg i było statystycznie wysoce istotne ($P < 0,001$). Wysoce istotne było również zmniejszenie wydalania po 6 tygodniach w porównaniu z wartościami po 3 tygodniach choroby, wynoszące 393,8 mg ($P < 0,0001$).

Analiza wpływu grubości martwicy mięśnia serca na wielkość wydalania azotu aminowego wykazała, że u chorych z zawałem pełnościennym było ono wyższe niż u chorych z zawałem nie obejmującym całej grubości ściany od 2 do 20—24 dnia choroby (ryc. 1). U chorych z zawałem pełnościennym wynosiło ono bowiem w badaniach II—VI kolejno 518,2, 718,3, 1012,4, 749,0 i 845,0 mg dobowo; zaś u chorych z zawałem niepełnościennym odpowiednio 469,5, 445,8, 514,3, 423,4 i 683,0 mg dobowo.

Wzrostowy kierunek zmian wydalania azotu aminowego w pierwszym tygodniu choroby był w grupie chorych z zawałem pełnościennym istotny



Ryc. 2. Elektrochromatogramy moczu chorego O.A. (1—3 badanie I—III, 4—6 badanie V—VII)

Electrochromatograms of urine patients O.A. 1—3) investigations I—III, 4—6 invest. V—VII)

1. liz, 2. "his", 3. aspNH₂, 4. gluNH₂, 5. ser, 6. tau, 7. gli, 8. "glu", 9. ala, 10. tyr, 11. NH₂ But, 12. "wal", 13. fen, 14. "leu", 15. asp, 16. (cys)₂, 18. etanolamina, "X" i 19 niezidentyfikowane plamy

statystycznie przy porównaniu wartości z badania I z II, I z III, II z III i II z IV ($P = 0,02-0,002$), natomiast u chorych z zawałem niepełnościennym nie był istotny w żadnym z omawianych badań.

Różnice w zachowaniu się azotu aminowego w moczu w obu podgrupach zanikają w ostatnim badaniu po 6 tygodniach choroby. U chorych z zawałem pełnościennym wydalanie azotu aminowego w badaniu VII wynosiło średnio 402,6 mg dobowo, a u chorych z zawałem niepełnościennym 449,0 mg. Zmniejszenie wydalania azotu aminowego w porównaniu z wartościami z badania VI stwierdzono podobnie często w obu podgrupach (84 i 88% przypadków).

Badając wpływ rozległości martwicy mięśnia serca na dobowe wydalanie azotu aminowego stwierdzono, że było ono wyższe u chorych z zawałem pełnościennym niż rozległym ograniczonym od 2 do 20—24 dnia choroby (ryc. 1). Największe różnice stwierdzono w badaniu IV. W podgrupie chorych z zawałem pełnościennym rozległym wynosiło ono w tym badaniu 1094,7 mg dobowo, u chorych z zawałem ograniczonym 683,6 mg dobowo. Różnica średnich wartości, wynosząca 411,1 mg, była statystycznie istotna ($P = 0,05$). Podwyższone wydalanie azotu aminowego w okresie od II do VI badania stwierdzono u 50—75% chorych z zawałem rozległym oraz u 26—62% chorych z zawałem ograniczonym. Średnio wydalanie azotu aminowego po 6 tygodniach zawału było identyczne w obu podgrupach (418,0 i 418,9 mg).

Dla określenia, w jakim stopniu upośledzenie filtracji w kłębkach nerkowych w następstwie zaburzeń hemodynamicznych we wczesnym okresie zawału serca wpływa na wielkość aminoacydurii, przeanalizowano zależność między diurezą i wydalaniem azotu aminowego w 2 dobie zawału. Stwierdzono, że wydalanie azotu aminowego przekraczające 400 mg dobowo występowało u 70,4% chorych z diurezą przekraczającą 500 ml, a tylko u 13,3% przypadków z diurezą do 500 ml. Stwierdzona współzależność jest statystycznie wysoce istotna ($P < 0,001$, $r = +0,547$).

2. Aminokwasy w moczu

Przy stosowanej metodyce nie uzyskiwano rozdziału leucyny i izoleucyny („leucyna”), waliny i metioniny („walina”), kwasu glutaminowego i treoniny („kwas glutaminowy”) oraz histydyny i argininy („histydyna”). Zachowanie aminokwasów w moczu chorych z zawałem serca oceniano na podstawie: 1) częstości ich występowania na chromatogramach w porównaniu z chromatogramami grupy kontrolnej oraz 2) zmian intensywności zabarwienia plam aminokwasów w kolejnych badaniach w porównaniu z chromatogramami z końcowego badania (jako wzrost oceniano zwiększenie intensywności zabarwienia lub zwiększenie pola plamy oraz pojawienie się plamy, której poprzednio nie było).

Na podstawie częstości występowania plam aminokwasów na chromatogramach stwierdzono w zawale serca zwiększone wydalanie kwasu alfa-aminomasłowego, beta-aminoizomasłowego, „leucyny”, seryny i „waliny”, a także etanolaminy. Od IV do VI badania stwierdzono również zwiększone wydalanie kwasu asparaginowego i tauryny. Obniżone było natomiast wydalanie cystyny, a od I do III badania także glutaminy.

Oceniając zmiany intensywności zabarwienia plam aminokwasów na 195 chromatogramach 37 chorych stwierdzono, że w okresie od 2 do 20—24 dnia zawału zwiększone jest zwykle w porównaniu z badaniem końcowym wydalanie alaniny, kwasu alfa-aminomasłowego, kwasu asparaginowego, fenyloalaniny (bad. I—IV), glicyny, „leucyny”, lizyny, seryny, tyrozyny i „waliny”. Od 10—12 do 20—24 dnia zawału stwierdzono zwiększone wydalanie „kwasu glutaminowego”.

Zaznaczyć należy, że wzrost intensywności zabarwienia plam aminokwasowych na chromatogramach nie zmieniał się proporcjonalnie do wzrostu azotu aminowego, choć zmiany te zachodziły równolegle. Przemasza to za interferencją w oznaczaniu azotu aminowego metodą kompleksów miedziowych innych substancji nie reagujących z ninhydryną, a występujących w moczu badanych chorych w dość wysokim stężeniu.

OMÓWIENIE

Z przedstawionych badań wynika, że w przebiegu zawału serca występuje znaczne i długotrwałe zwiększenie wydalania azotu aminowego i aminokwasów w moczu. Nie odzwierciedlają one jednak dokładnie zachowania się badanych substancji w przebiegu choroby. Oznaczenia rozpoczęto bowiem w kilka czy kilkanaście godzin po wystąpieniu ostrych objawów choroby, a wartości przed zachorowaniem nie były znane. Wyniki powyższych badań potwierdzają istnienie znacznych zaburzeń gospodarki białkowej w przebiegu zawału serca. Zaburzenia te znajdują swoje odbicie także w zachowaniu się związków będących zarówno prekursorami, jak i produktami rozpadu białek — aminokwasów i peptydów.

Zmiany wydalania azotu aminowego i aminokwasów w moczu w przebiegu zawału serca mogą być uzależnione od szeregu czynników. W pierwszych dniach choroby największą rolę odgrywa niewątpliwie stress. Do czynników dodatkowych należą zaburzenia hemodynamiczne, hipoksja tkanek i zmieniona czynność wielu narządów.

Stressory, jak ból, martwica, wstrząs czy zaburzenia rytmu serca, powodują pobudzenie czynności kory nadnerczy. Jednym z typowych objawów nadmiaru glikokortykoidów jest zwiększenie poziomu azotu aminowego i aminokwasów w surowicy i podwyższone ich wydalanie

z moczem (5, 7—8, 13). Ten typ hiperaminoacydemii i hiperaminoacydurii jest następstwem głównie katabolizmu białek i ich degradacji do aminokwasów, w mniejszym stopniu również działaniem antyanabolicznym.

Inny mechanizm kierować musi utrzymywaniem się podwyższonego wydalania azotu aminowego w dalszym okresie zawału serca.

Poiawienie się martwicy mięśnia serca powoduje uwalnianie się produktów jego destrukcji do krwiobiegu. Fagocytoza martwych włókien mięsnych rozpoczyna się w drugim tygodniu zawału i trwa długo. Białka rozpadłych włókien mięsnych, ulegając stopniowej degradacji pod wpływem enzymów proteolitycznych, wpływać mogą na podwyższenie azotu aminowego w surowicy i zwiększone jego wydalanie z moczem. Wydaje się jednak, że sam rozpad niewielkiego odcinka mięśnia serca nie powinien powodować tak znacznej i długotrwałej aminoacydurii. Być może należy ona do odczynów ogólnoustrojowych, powstałych w odpowiedzi na stress, martwicę mięśnia serca oraz hipoksję tkanek i narządów. Hiperaminoacyduria byłaby w tym ujęciu jeszcze jednym odczynem niespecyficznym w zawale serca.

Takiemu ujęciu nie przeczy ani charakter aminoacydurii (zwiększenie wydalania dotyczy większości aminokwasów), ani stwierdzenie zależności między głębokością i rozległością martwicy a wydalaniem azotu aminowego. Bowiem zawał pełnościenny, a zwłaszcza pełnościenny rozległy, powoduje większe zaburzenia ogólnoustrojowe niż martwica o małym zasięgu. Toteż na podstawie uzyskanych wyników niemożliwe jest stwierdzenie, w jakim stopniu wydalane aminokwasy są produktami katabolizmu białek mięśnia serca, a w jakim innych białek tkankowych. Nie można również wykluczyć roli procesów reparacyjnych, a także upośledzenia syntezy białek z aminokwasów, których nadmiar jest wydalany z moczem.

Stwierdzone podwyższenie wydalania azotu aminowego i aminokwasów w moczu w przebiegu zawału serca jest sprzeczne z wynikami Kekki i Halonena (4), którzy nie obserwowali żadnych zmian aminoacydurii w przebiegu tej choroby.

WNIOSKI

1. W przebiegu zawału serca występuje podwyższenie wydalania azotu aminowego i aminokwasów w moczu, utrzymujące się od 2 do 20—24 dnia choroby.

2. Większe wydalanie azotu aminowego występuje u chorych z zawałem pełnościennym, a zwłaszcza pełnościennym rozległym, niż u chorych z martwicą o małym zasięgu.

3. Hiperaminoacyduria dotyczy większości wydalanych z moczem aminokwasów, co przemawia za jej niespecyficznym charakterem oraz zależnością od szeregu różnych czynników.

4. Przyczyna hiperaminoacydurii jest prawdopodobnie złożoną; odgrywają tu rolę obok martwicy mięśnia serca zapewne zaburzenia ogólnoustrojowe, będące następstwem hipoksji i stresu cechującego się nadmierną produkcją glikokortykoidów i zwiększonym katabolizmem białek.

PIŚMIENICTWO

1. Altschule M. D., Rosenfeld F. M.: Arch. Int. Med. 80, 74—80, 1947.
2. Bober S., Dąbrowski A., Kruze D., Zadrożyńska E.: Pol. Arch. Med. Wewn. 36, 449—453, 1966.
3. Efimowa L. G.: Cor et Vasa 5, 30—36, 1963.
4. Kekki M., Halonen P. J.: Acta Med. Scand. 168, 133—139, 1960.
5. Kopolcova J.: Sbornik Lek. 52, 90—93, 1950.
6. Krzeczowska I., Czerniak Z., Burzyński S.: Pol. Arch. Med. Wewn. 41, 361—368, 1968.
7. Martin E., Milhaud G., Doret J. P.: Exp. Med. Surg. 12, 249—251, 1954.
8. Milhaud G., Doret J. P.: Schw. Med. Wschr. 81, 953—956, 1951.
9. Miturzyńska-Stryjecka H., Widomska-Czekajska T., Rupniewska Z. M., Bielak Z.: Pol. Tyg. Lek. (w druku).
10. Niekrasowa A. A., Efimowa L. G.: Kardiologija 4, 69—72, 1963.
11. Pejsachow B. J.: Klin. Med. 38, 111—118, 1960.
12. Pejsachow B. J.: Klin. Med. 42, 83—89, 1964.
13. Ranzoni E., Roberts E., Frankel S., Ramasarma G. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82, 496—503, 1953.
14. Semenowicz N. I.: Terap. Arch. 33, 39—41, 1961.
15. Semenowicz N. I.: Terap. Arch. 35, 48—54, 1963.

Otrzymano 26 X 1968.

РЕЗЮМЕ

У 55 больных инфарктом миокарда исследовано выделение с мочой аминного азота. Аминный азот определялся 7 раз во время шестинедельного лечения. Констатировано увеличение выделения аминного азота между 2 и 20—24 днями болезни. Обнаружена зависимость между количеством выделения аминного азота и величиной некроза миокарда. Электрохроматографически констатировано, что возрастает выделение большинства аминокислот.

Причина гипераминоацидурии при инфаркте миокарда, вероятно, сложна; кроме некроза миокарда имеет значение стресс, гипоксия тканей и пониженная деятельность многих органов.

S U M M A R Y

Determinations of the urinary amino nitrogen excretion were made in 55 patients suffering from myocardial infarction. They were performed seven times for a 6-week period of treatment. An increase in amino nitrogen excretion was established between the 2nd and 20—24th days of the disease. A relationship was found between the amino nitrogen excretion and the extension of myocardial necrosis. The increase in the excretion of most of the amino acids was found by electrochromatography.

The cause of hyperaminoaciduria in myocardial infarction is supposed to be complex. Apart from myocardial necrosis, the following factors are supposed to influence hyperaminoaciduria: hypoxia, stress and disturbance of many bodily functions.