

УДК 616.127-005.8-07:577.112.385+616.12-073.432.19

Зв'язок асиметричного диметиларгініну з клінічними, лабораторними та ультразвуковими показниками у хворих з інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, О.Е. Матузок

*Харківська медична академія післядипломної освіти***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *інфаркт міокарда, асиметричний диметиларгінін, куріння, С-реактивний білок, ефективність фібринолізу*

Тромболітична терапія (ТЛТ) залишається важливим способом лікування хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST. Час надзвичайно цінний в умовах перекриття вінцевої артерії, адже кожні 30 хв затримки відновлення кровопостачання міокарда можуть призвести до збільшення летальності протягом року на 7,5 % [2]. Це міркування виправдовує широке використання так званої фармакоінвазивної стратегії ревазуляризації: внутрішньовенний тромболізис з подальшим проведенням інвазивного втручання [19]. У клінічному дослідженні STREAM [3] показано ефективність фармакоінвазивної стратегії, подібну до первинного черезшкірного коронарного втручання, а в умовах реальної клінічної практики – навіть дещо нижчу летальність при спостереженні протягом 5 років [6]. Відповідно до чинних рекомендацій, внутрішньовенний фібриноліз повинен застосовуватися у випадках, коли первинне черезшкірне коронарне втручання не може бути виконане протягом оптимального проміжку часу [14].

Серед чинників, що впливають на коронарний резерв, об'єм ушкодження міокарда і відновлення перфузії, важливе значення має функція ендотелію. Ендотеліальна дисфункція, пов'язана зі зниженою біодоступністю оксиду азоту (NO), є одним із механізмів патогенезу гострих коронарних синдромів, а також може

обмежувати ефективність ТЛТ [1]. Дослідження останніх років свідчать, що існує конкурент L-аргініну за місце зв'язування з активним центром NO-синтази – асиметричний диметиларгінін (АДМА). Його вплив полягає у зниженні синтезу NO [4].

АДМА синтезується в організмі при посттрансляційній модифікації протеїнів за участю ферменту протеїн-аргінін-метилтрансферази. Після виконання білком своїх функцій та його гідролізу утворюється вільний АДМА. У здорових дорослих осіб концентрація цієї речовини становить 0,4–0,6 мкмоль/л. Концентрація АДМА в дітей вища, досягає рівня, характерного для дорослих осіб віком близько 25 років, а в подальшому знову збільшується у старших вікових групах [18]. У молодих здорових жінок рівень АДМА нижчий, ніж у чоловіків, але після настання менопаузи це співвідношення змінюється на зворотне, адже естроген сприяє зниженню його рівня. АДМА частково виводиться із сечею, здебільшого ж (близько 80 %) метаболізується ферментами, зокрема диметил-аргінін-диметиламіногідролазою (ДДАГ). Імовірно, що саме активність ДДАГ, яка розщеплює АДМА до L-цитруліну і диметиламіну, визначає концентрацію АДМА в плазмі та тканинах. Експресія й активність ДДАГ зменшуються в умовах підвищеної концентрації запальних медіаторів, зокрема фактора некрозу пухлини α , а

також гомоцистеїну та окиснених ліпопротеїнів низької щільності. Антиоксидантні медіатори, такі як естрадіол, інтерлейкін-1 β підвищують експресію ДДАГ [11]. Показано, що гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, ниркова недостатність, інсулінорезистентність, цукровий діабет (ЦД), інсульт, ожиріння та інші патологічні стани, а також куріння асоційовані зі зниженою експресією та/або функцією ДДАГ і накопиченням АДМА в клітинах та тканинах [10, 18]. Отже, цей фермент є однією із ланок зв'язку традиційних чинників ризику з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом.

АДМА у хворих на ІМ є ефективним прогностичним маркером: підвищений рівень АДМА асоційований з порушенням реперфузії міокарда при первинному черезшкірному коронарному втручанні, а також з вищою летальністю у віддалений період [12]. З іншого боку, перспективним може бути вплив на рівень АДМА з метою поліпшення функції ендотелію. На теперішній час не існує специфічного препарату для зниження рівня АДМА. Його концентрацію здатні знижувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і сартани, статини, фенофібрат, оральні контрацептиви, фолієва кислота, метформін та інші препарати; можливим шляхом є терапія з використанням L-аргініну [18].

Мета роботи – дослідити рівень асиметричного диметиларгініну та його можливий зв'язок з клініко-анамнестичними, лабораторними параметрами та показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію.

Матеріал і методи

Обстежено 40 хворих з ІМ з елевацією сегмента ST, послідовно госпіталізованих до Харківської міської клінічної лікарні № 8 або Харківської обласної лікарні з грудня 2014 р. до березня 2016 р. Усім хворим проведено ТЛТ з приводу ІМ. Діагноз ІМ встановлювали відповідно до чинних рекомендацій [14]. Критеріями вилучення з дослідження були наявність абсолютних або деяких відносних протипоказань до ТЛТ, а також тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня), а також відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Середній вік обстежених хворих становив (58,10 \pm 10,05) року, чоловіків серед них було 28

Таблиця 1
Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ІМ (n=40)

Показник	Значення
Вік, років	58,10 \pm 10,05
Чоловіча стать	28 (70 %)
АГ	27 (67,5 %)
ЦД 2-го типу	7 (17,5 %)
Куріння	30 (75 %)
ІМТ, кг/м ²	27,48 \pm 4,72
Ожиріння	9 (22,5 %)
ІМ в анамнезі	1 (2,5 %)
Стенокардія до ІМ	2 (5 %)
ГПМК в анамнезі	4 (10 %)
Передня локалізація ІМ	18 (45 %)
Час до проведення ТЛТ, хв	163,65 \pm 67,93

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М \pm с.

(70 %). При аналізі чинників ризику встановлено, що 27 (67,5 %) хворих мали в анамнезі АГ, 7 (17,5 %) – ЦД 2-го типу. Ожиріння, тобто індекс маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м², виявлено у 9 (22,5 %) хворих, середнє значення ІМТ – (27,48 \pm 4,72) кг/м². Таку шкідливу звичку, як куріння, відзначено у 30 (75 %) хворих. У одного хворого поточний ІМ був повторним, у двох спостерігали ознаки стабільної стенокардії напруження до розвитку ІМ. У 4 (10 %) хворих в анамнезі було гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Передню локалізацію ІМ відзначено у 18 (45 %) хворих. Середній час від початку захворювання до початку введення тромболітичного препарату становив (163,65 \pm 67,93) хв. Забір крові у всіх пацієнтів здійснювали при госпіталізації. Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 1.

У 19 (47,5 %) хворих фібриноліз був проведений на догоспітальному етапі лікарями бригад швидкої медичної допомоги з використанням тенектеплази. Іншим хворим фібриноліз проведено в стаціонарі з використанням стрептокінази у 16 (76 %) хворих, альтеплази – у 1 хворого, тенектеплази – у 4 (19 %) хворих. Введення тромболітичних препаратів і подальше медикаментозне лікування застосовували відповідно до стандартів терапії ІМ з елевацією сегмента ST [14]. Навантажувальні дози ацетилсаліцилової кислоти становили 150–500 мг, у подальшому 75–100 мг один раз на добу. Клопідогрель призначали в навантажувальній дозі 300 мг, далі 75 мг на добу. Еноксапарин вводили внутрішньо-

венно болюсно в дозі 30 мг, через 15 хв підшкірно в дозі 1 мг/кг і далі 1 мг/кг кожні 12 год. Фондапаринукс використовували в дозі 2,5 мг внутрішньовенно болюсно, далі 2,5 мг підшкірно 2 рази на добу (в разі використання для фібринолізу стрептокінази). У хворих віком понад 75 років ад'ювантна терапія мала такі особливості: не давали навантажувальну дозу клопідогрелю, не вводили внутрішньовенно болюс еноксапарину і його дозу зменшували до 0,75 мг/кг. За відсутності протипоказань 21 (52,5 %) хворому були призначені β -адреноблокатори з першої доби, з них 18 хворих призначали метопролол, також використовували небіволол і бісопролол. Іншим хворим β -адреноблокатори призначали в більш пізній термін. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту були призначені 32 (80 %) хворим, з них 26 пацієнтам – раміприл, а також використовували зофеноприл. Навантажувальну дозу статину при госпіталізації отримали 22 (55 %) хворих, решта – протягом першої доби після госпіталізації. Використовували аторвастатин у дозі 40–80 мг/добу або розувастатин у дозі 40 мг/добу. У 12 (30 %) хворих застосовували антагоністи альдостерону, з однаковою частотою спіронолактон та еплеренон. Інгібітори протонної помпи (пантопразол) отримали 34 (85 %) пацієнти.

Для оцінки ефективності фібринолізу аналізували динаміку ЕКГ через 90 і 180 хв від початку введення фібринолітичного препарату. Брали до уваги також клінічні фактори – зникнення болю та появу реперфузійних аритмій.

Рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) визначали методом латекс-підвищеного імунотурбодиметричного аналізу (реактив АВХ Pentra CRPCP, нижня межа чутливості 0,1 мг/л). Показники ліпідного спектра крові – загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності – визначали ферментативним методом, розраховували коефіцієнт атерогенності. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD. Кількісне визначення концентрації АДМА в плазмі крові проводили методом високоефективної рідинної хроматографії.

Ехокардіографію виконували на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) на 3-тю–14-ту добу від початку розвитку ІМ. Оцінювали розміри лівого та правого передсердь, правого шлуночка, кінцевосистолічний (КСО) та кінцеводіасто-

лічний (КДО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки в діастолу, діаметр аорти, розраховували масу міокарда ЛШ та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, а також наявність зон порушення кінетики стінок ЛШ.

Відповідно до Гельсінської декларації, всі пацієнти були інформовані про ціль і методи цього клінічного дослідження, і всі вони дали згоду на участь.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки представлені у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t -критерієм Стьюдента для залежних та незалежних вибірок. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували критерій Манна – Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($P < 0,05$). Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахований коефіцієнт кореляції піддавали перевірці статистичної значущості (P). Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($P < 0,05$). Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (β) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У обстежених хворих рівень АДМА становив 0,1–4,94 мкмоль/л, у середньому ($1,24 \pm 1,24$) мкмоль/л. Враховуючи значну варіацію цього показника, хворих розподілили на чотири групи залежно від рівня АДМА. В I групу увійшли хворі з рівнем АДМА до 0,34 мкмоль/л, у II групу – 0,34–0,72 мкмоль/л, у III – 0,72–1,66 мкмоль/л, у IV групу – з рівнем АДМА $> 1,66$ мкмоль/л (табл. 2).

Усі хворі IV групи курили, і цей показник статистично значущо відрізнявся порівняно з хворими I та II групи ($P = 0,04$). АДМА може бути

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за квантилями АДМА (n=40)

Показник	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=10)	IV група (n=10)
АДМА, мкмоль/л	0,20±0,09	0,51±0,11	1,24±0,31	2,99±1,16
Вік, років	61,30±5,85	61,20±7,91	55,30±9,1	54,60±14,60
Чоловіча стать	6 (60 %)	7 (70 %)	7 (70 %)	8 (80 %)
АГ	7 (70 %)	9 (90 %)	6 (60 %)	5 (50 %)
ЦД 2-го типу	1 (10 %)	3 (30 %)	1 (10 %)	2 (20 %)
Куріння	6 (60 %)	6 (60 %)	8 (80 %)	10 (100 %)*°
ІМТ, кг/м ²	28,64±7,32	26,87±2,65	27,31±3,51	26,99±4,26
ІМ в анамнезі	0	0	0	1 (10 %)
Стенокардія до ІМ	1 (10 %)	1 (10 %)	0	0
ГПМК в анамнезі	1 (10 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	1 (10 %)
Передня локалізація ІМ	3 (30 %)	3 (30 %)	5 (50 %)	7 (70 %)
Час до проведення ТЛТ, хв	160,00±75,66	141,00±45,08	143,00±49,90	221,88±78,37*#

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М±с. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих: * – I групи (P=0,04); ° – II групи (P<0,05); # – III групи (P=0,04).

одним із механізмів реалізації впливу куріння як потужного чинника ризику виникнення серцево-судинних захворювань. В експерименті показано, що експресія ДДАГ була зниженою, а рівні циркулюючого АДМА підвищені в мишей після експозиції тютюновим димом [13]. У клінічному дослідженні у курців з доведеним за результатами ангіографії ураженням вінцевих артерій зареєстровано статистично значуще збільшення рівня АДМА [17].

Час до початку проведення фібринолізу був статистично значущо вищий у IV групі, ніж у II (P=0,02) та III (P=0,04) групах. На нашу думку, це може бути пов'язано зі зниженою елімінацією АДМА на тлі активації запального процесу за умови збільшення часу від початку ІМ і, відповідно, більш значного ушкодження міокарда.

За іншими клініко-анамнестичними показниками визначені групи хворих були порівнянними (див. табл. 2).

Обстежені жінки були статистично значущо старші за чоловіків, що загалом характерно для хворих з ІМ: середній вік становив для жінок (65,17±6,29) року, для чоловіків – (55,07±9,90) року (P=0,002). Імовірно, що ця особливість не дозволила виявити статистично значущих відмінностей рівня АДМА залежно від статі. Не отримано статистично значущого зв'язку між рівнем АДМА і віком, можливо, через недостатню статистичну потужність вибірки. Не виявлено статистично значущих відмінностей за квантилями щодо результатів ехокардіографії, показників ліпідного обміну, С-РБ, глікемії на момент госпіталізації та ШКФ.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок рівня АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними та ехокардіографічними показниками

Показник	rs	P
Куріння	0,43	0,006
Час до початку ТЛТ	0,34	0,04
КДО ЛШ	0,35	0,03
КСО ЛШ	0,44	0,006
ФВ ЛШ	-0,40	0,01
Високочутливий С-РБ*	0,61	0,002
Глікемія*	0,34	0,04
ЧСС на другу добу	0,45	0,01

Примітка. * Показники при госпіталізації. ЧСС – частота скорочень серця.

Для виявлення можливого зв'язку клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників, що досліджувалися, з рівнем АДМА, проведено кореляційний аналіз (табл. 3).

Виявлено позитивні статистично значущі кореляційні зв'язки рівня АДМА з концентрацією високочутливого С-РБ (P=0,002; рисунок) та глікемією при госпіталізації (P=0,035). Спостерігали позитивну статистично значущу кореляцію рівня АДМА з наявністю такого чинника ризику, як куріння (P=0,006). Пригнічення активності ДДАГ під впливом запальних медіаторів може зумовлювати зв'язок між ендотеліальною дисфункцією і внутрішньосудинним запаленням, зокрема інші дослідники також виявляли статистично значущий незалежний зв'язок між рівнями АДМА та високочутливого С-РБ при вазоспастичній стенокардії [7], а також у хворих з гострим ІМ [5]. У роботах інших дослідників виявляли

статистично значущу кореляцію рівня АДМА з глікемією у хворих з гострим ІМ [8].

Встановлений статистично значущий позитивний зв'язок рівня АДМА з частотою скорочень серця на другу добу від початку захворювання ($P=0,01$) можна пояснити, спираючись на результати аналізу за квантилями: зі збільшенням рівня АДМА відзначено тенденцію до збільшення частки хворих з ІМ передньої локалізації. При порівнянні хворих за локалізацією ІМ виявлено, що середня концентрація АДМА у хворих із передньою локалізацією статистично значущо вища, ніж у хворих із задньою локалізацією ($(1,79 \pm 1,50)$ та $(0,80 \pm 0,75)$ мкмоль/л відповідно; $P=0,02$).

Виявлено статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки рівня АДМА з часом до початку ТЛТ ($P=0,042$), ехокардіографічними показниками – КДО ($P=0,031$), КСО ($P=0,006$), та статистично значущу негативну кореляцію з ФВ ЛШ ($P=0,013$). Імовірно, що гірші ехокардіографічні показники у хворих з високою АДМА частково пов'язані зі збільшенням часу до початку фібринолізу, що теж спостерігалось в цій групі хворих. Більший час до проведення тромболізу визначає більший ступінь пошкодження міокарда, і

відповідно, післяінфарктного ремоделювання. Водночас імовірним є вплив рівня АДМА на ефективність реперфузії. У тваринній моделі ішемії та реперфузії показано, що АДМА значною мірою відповідає за реперфузійне ушкодження міокарда, адже воно значно зменшене в мишей з підвищеною експресією ДДАГ і тих, що отримували екзогенний L-аргінін [15]. Інші дослідники виявляли залежність між порушенням відновлення кровопостачання міокарда під час черезшкірного коронарного втручання з приводу ІМ та рівнем АДМА [12].

Не виявлено кореляційних зв'язків рівня АДМА з такими характеристиками, як вік, стать, наявність в анамнезі гіпертонічної хвороби, ЦД 2-го типу та серцево-судинних подій, обтяженою спадковістю щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань, балом за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), показниками ліпідного обміну, рівнем креатиніну та ШКФ.

Для визначення відносного внеску різних чинників у рівень АДМА проведено покроковий регресійний аналіз щодо зв'язку АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними даними, а також ехокардіографічними показниками (табл. 4).

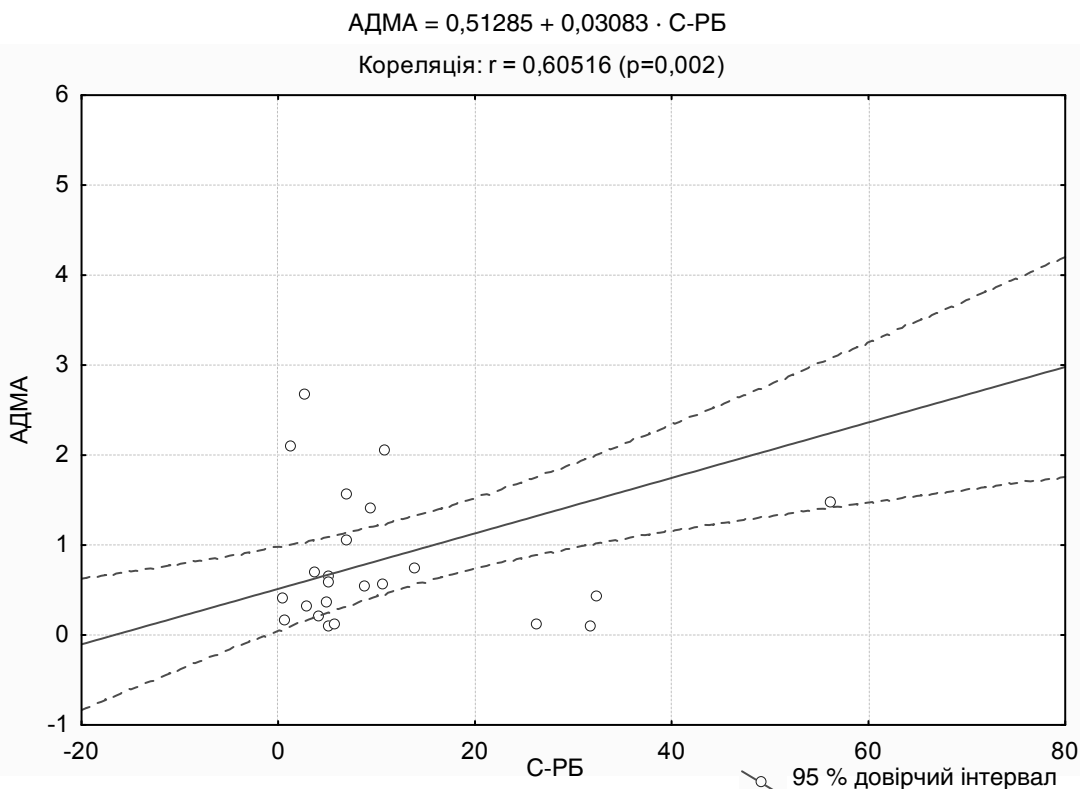


Рисунок. Зв'язок рівнів асиметричного диметиларгініну та високочутливого С-реактивного білка.

Таблиця 4

Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та ехокардіографічних показників з АДМА ($R^2=0,82$)

Показник	$\beta \pm SD$	$B \pm SD$	P	% внеску
Рівень високочутливого С-РБ	0,59±0,14	0,02±0,01	<0,001	16,2
Вік	-0,54±0,12	-0,07±0,01	<0,001	14,8
КДО ЛШ	0,43±0,19	0,01±0,01	0,03	11,8
Глікемія при надходженні	0,42±0,12	0,27±0,08	0,002	11,5
ШКФ	-0,42±0,13	-0,04±0,01	0,003	11,5
ІМТ	-0,33±0,11	-0,09±0,03	0,007	9,1
Час до проведення ТЛТ	0,26±0,10	0	0,02	7,1

Отримано статистично значущу регресійну модель ($P < 0,001$), за якою збільшення рівня АДМА у хворих з гострим ІМ на 16,2 % пов'язане зі збільшенням рівня високочутливого С-РБ ($P < 0,001$), на 14,8 % – зі зменшенням віку хворих ($P < 0,001$), на 11,8 % – зі збільшенням КДО ЛШ ($P = 0,03$), на 11,5 % – з рівнем глікемії при госпіталізації ($P = 0,002$), на 11,5 % – зі зменшенням ШКФ ($P = 0,003$), на 9,1 % – зі зменшенням ІМТ ($P = 0,007$) і на 7,1 % – зі збільшенням часу до проведення фібринолізу ($P = 0,02$).

Отримані дані щодо прямого зв'язку рівня АДМА з С-РБ та глікемією у хворих з ІМ узгоджуються з результатами інших досліджень [5, 8]. Добре відомий також зв'язок рівня АДМА з функцією нирок. Близько 20 % АДМА екскретується із сечею, і у хворих з нирковою недостатністю спостерігається схильність до накопичення цієї молекули [18]. Середній рівень АДМА не відрізнявся у хворих, яким тромболізіс було проведено на догоспітальному етапі, і тих, які отримали ТЛТ у стаціонарі. Прямий зв'язок рівня АДМА з часом до проведення фібринолізу, імовірно, пояснюється більшим обсягом ураження при збільшенні часу до втручання.

У обстежених хворих виявлено зворотний зв'язок рівня АДМА з ІМТ. У загальній популяції у осіб з ожирінням рівень АДМА підвищений [9]. У нашому дослідженні середній ІМТ у хворих з ІМ не досягав межі ожиріння ($(27,48 \pm 4,72)$ кг/м²), значення ІМТ ≥ 30 кг/м² спостерігали лише в 9 осіб, і рівень АДМА у них не відрізнявся від такого в обстежених хворих з нормальним ІМТ.

Виявлено також зворотний зв'язок рівня АДМА з віком хворих. У здорових осіб рівень АДМА підвищується, починаючи з віку близько 25 років, і у старших вікових групах спостерігається його позитивну кореляцію з віком [16]. Імовірно, в обстежених нами хворих на ІМ сукупність чинників, що призвела до розвитку ІМ у молодшому віці, а також більший обсяг ураження

міокарда, характерний для ІМ у молодих осіб, зумовили також і вищий рівень АДМА.

При оцінці ефективності фібринолізу він був визнаний ефективним у 25 (63 %) осіб, неефективним – у 15 (37 %) пацієнтів. Встановлено, що у хворих з ефективною ТЛТ середній рівень АДМА був статистично значущо нижчим ($(0,73 \pm 0,14)$ та $(2,05 \pm 0,47)$ мкмоль/л відповідно, $P = 0,003$). За даними кореляційного аналізу виявлено статистично значущий зворотний зв'язок між рівнем АДМА при госпіталізації та ефективністю ТЛТ ($r_s = -0,50$, $P = 0,003$), тобто ефективність фармакологічної реперфузії збільшувалася за умови меншого вихідного рівня АДМА.

Висновки

1. У хворих з інфарктом міокарда встановлено значне коливання рівня асиметричного диметиларгініну. Статистично значуще підвищення рівня асиметричного диметиларгініну спостерігали в пацієнтів з такими чинниками, як куріння, збільшення часу до початку тромболітичної терапії, а також у хворих з передньою локалізацією інфаркту міокарда.

2. Методом кореляційного аналізу доведено асоціацію концентрації асиметричного диметиларгініну з курінням, збільшенням часу до проведення тромболітичної терапії, ультразвуковими показниками – кінцеводіастолічним та кінцево-сistolічним об'ємами і фракцією викиду лівого шлуночка, рівнем високочутливого С-реактивного білка і глікемією при госпіталізації, а також частотою скорочень серця на другу добу від розвитку інфаркту міокарда.

3. За даними регресійного аналізу, вищий рівень асиметричного диметиларгініну у хворих з гострим інфарктом міокарда пов'язаний зі збільшенням рівня високочутливого С-реактивного білка, меншим віком хворих, збільшенням кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуноч-

ка, підвищенням глікемії при госпіталізації, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індексу маси тіла та збільшенням часу до проведення фібринолітичної терапії.

4. У хворих з вищим рівнем асиметричного диметиларгініну спостерігається статистично значущо нижча ефективність фібринолітичної терапії.

Література

1. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний.– 2014.– № 3 (58).– С. 45–54.
2. Al Shammeri O., Garcia L.A. Thrombolysis in the age of primary percutaneous coronary intervention: mini-review and meta-analysis of early PCI // Intern. J. Health Sciences.– 2013.– Vol. 7, N 1.– P. 81–89.
3. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // New Engl. J. Medicine.– 2013.– Vol. 368, N 15.– P. 1379–1387. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092
4. Badran M., Golbidi S., Ayas N. et al. Nitric oxide bioavailability in obstructive sleep apnea: interplay of asymmetric dimethylarginine and free radicals // Sleep disorders.– 2015.– article ID 387801. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/387801>
5. Bae S.W., Stühlinger M.C., Yoo H.S. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment // The Amer. J. Cardiology.– 2005.– Vol. 95, N 6.– P. 729–733. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.023>
6. Danchin N., Puymirat E., Steg P.G. et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction (fast-mi) 2005 Cohort // Circulation.– 2014.– Vol. 129, N 16.– P. 1629–1636. DOI: 10.1161/IRCULATIONAHA.113.005874
7. Feng W., Sun L., Song Y. et al. Relationship between C-reactive protein and the asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction pathway in vasospastic angina // Pharmazie-An Intern. J. Pharm. Sciences.– 2014.– Vol. 69, N 3.– P. 234–237. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3741>
8. Gudjoncik A., Zeller M., Lorin J. et al. Dimethylarginines, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction // Clin. Trials Regulatory Science in Cardiology.– 2016.– Vol. 16.– P. 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.ctrsc.2016.01.005>
9. Koc F., Tokac M., Erdem S. et al. Serum asymmetric dimethylarginine levels in normotensive obese individuals // Med. Science Monitor.– 2010.– Vol. 16, N 11.– P. CR536–CR539.
10. Lai L., Ghebremariam Y.T. Modulating DDAH/NOS pathway to discover vasoprotective insulin sensitizers // J. Diabetes Research.– 2015.– Vol. 2016.– article ID 1982096. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1982096>
11. Murphy R.B. et al. Inhibitors of the hydrolytic enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): discovery, synthesis and development // Molecules.– 2016.– T. 21, N 5.– P. 615. doi:10.3390/molecules21050615
12. Sen N., Ozlu M.F., Akgul E.O. et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion // Atherosclerosis.– 2011.– Vol. 219, N 1.– P. 304–310. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.021>
13. Staab E.B., Weigel J., Xiao F. et al. Asymmetric dimethylarginine metabolism in a murine model of cigarette smoke-mediated lung inflammation // J. Immunotoxicology.– 2015.– Vol. 12 (3).– P. 273–282.
14. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33, N 20.– P. 2569–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
15. Stühlinger M.C., Conci E., Haubner B.J. et al. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury // Cardiovasc. research.– 2007.– Vol. 75.– N 2.– P. 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.030>
16. Sydow K., Fortmann S.P., Fair J.M. et al. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities // Clin. Chemistry.– 2010.– Vol. 56, N 1.– P. 111–120. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.136200>
17. Szpak D., Grochowalski A., Chrzęszcz R. et al. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease // Pol. Arch. Med. Wewn.– 2013.– Vol. 123, N 9.– P. 474–481.
18. Tain Y.L., Hsu C.N. Toxic dimethylarginines: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) // Toxins.– 2017.– Vol. 9, N 3.– 92. doi:10.3390/toxins9030092
19. Van de Werf F. The advantages of a pharmaco-invasive strategy // Rom. J. Cardiology.– 2016.– Vol. 26, N 1.– P. 6.
20. Zeller M., Korandji C., Guillard J.C. et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology.– 2008.– Vol. 28, N 5.– P. 954–960. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162768>

Надійшла 30.06.2017 р.

Связь асимметричного диметиларгинина с клиническими, лабораторными и ультразвуковыми параметрами у больных с инфарктом миокарда, которым проведена тромболитическая терапия

В.И. Целуйко, Л.Н. Яковлева, О.Э. Матузок

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы – изучить уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) и его возможную связь с клинико-анамнестическими, лабораторными параметрами и показателями внутрисердечной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), которым проведена тромболитическая терапия (ТЛТ).

Материал и методы. Обследовано 40 больных с ИМ с элевацией сегмента ST, которым был проведен тромболитический. Забор крови проводили при поступлении больных в стационар. Определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Количественное определение концентрации АДМА в плазме крови выполняли

методом високоєфективної жидкостної хроматографії. Всем больним проведена ехокардіографія. Ефективність фібринолізу оцінювали на основі електрокардіографічних критеріїв.

Результати. Концентрація АДМА складала 0,1–4,94 мкмоль/л, середня концентрація – $(1,24 \pm 1,24)$ мкмоль/л. Больні були розділені на групи в відповідності з квінтилями рівня АДМА (з збільшенням концентрації від I групи до IV). Все больні IV групи курили ($P=0,04$ по порівнянню з больними I і II груп). Час до початку проведення фібринолізу було статистично значимо більше в IV групі, ніж в II ($P=0,02$) і III ($P=0,04$) групах. Середня концентрація АДМА у больних з ІМ передньої локалізації була статистично значимо вище, ніж у больних з ІМ задньої локалізації ($(1,8 \pm 1,5)$ і $(0,8 \pm 0,8)$ мкмоль/л відповідно; $P=0,02$). Обстежені жінки були статистично значимо старші чоловіків – відповідно $(65,17 \pm 6,29)$ і $(55,07 \pm 9,90)$ років ($P=0,002$). Виявлено статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок рівня АДМА з наявністю такого фактора ризику, як куріння, концентрацією високочувствительного С-реактивного білка (С-РБ) і глікемією при поступленні в стаціонар, часом до початку ТЛТ, частотою скорочень серця (ЧСС) на другі сутки від початку захворювання, з кінцеюдіастолічним (КДО) і кінцеюсистолическим (КСО) об'ємами лівого шлуночка (ЛЖ), і негативна статистично значима кореляція з фракцією виброса ЛЖ. По даним регресійного аналізу, більш високий рівень АДМА асоційований з збільшенням концентрації високочувствительного С-РБ, меншим віком больних, збільшенням КДО ЛЖ, збільшенням глікемії при поступленні, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індекса маси тіла і збільшенням часу до початку ТЛТ.

Висновки. Статистично значиме підвищення рівня АДМА відзначено при наявності таких факторів, як куріння, збільшення часу до початку ТЛТ, а також у больних з ІМ передньої локалізації. Методом кореляційного аналізу показана асоціація концентрації АДМА з курінням, збільшенням часу до початку ТЛТ, КДО, КСО і фракцією виброса ЛЖ, рівнем високочувствительного С-РБ і глікемією при госпіталізації а також ЧСС на другі сутки від розвитку ІМ. По даним регресійного аналізу, більш високий рівень АДМА асоційований з збільшенням концентрації високочувствительного С-РБ, меншим віком больних, збільшенням КДО ЛЖ, збільшенням глікемії при поступленні, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індекса маси тіла і збільшенням часу до початку ТЛТ. У больних з більш високим рівнем АДМА спостерігали статистично значимо більш низьку ефективність фібринолізу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, асиметричний диметиларгінин, куріння, С-реактивний білок, ефективність фібринолізу.

Relationship between asymmetric dimethylarginine and clinical, laboratory, ultrasonic parameters in patients with myocardial infarction after intravenous fibrinolysis

V.I. Tseluyko, L.M. Yakovleva, O.E. Matuzok

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to evaluate asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration and its possible relationship with clinical features, anamnesis, laboratory parameters, cardiac ultrasound in patients with ST-elevation myocardial infarction after intravenous fibrinolysis.

Material and methods. We examined 40 patients with myocardial infarction after intravenous fibrinolysis. Blood sampling was performed at admission. C-reactive protein (CRP) concentration was accessed. Quantitative determination of ADMA concentration was performed with high-performance liquid chromatography. Cardiac ultrasound was done in all patients. Fibrinolysis efficacy was evaluated according to the ECG criteria.

Results. ADMA concentration in examined patients was 0.1–4.94 mkmol/l. Patients were divided into four groups according to ADMA quartiles (increase of ADMA concentration from group I to group IV). All patients in group IV were smokers, the difference was significant in groups I and II ($P=0.04$). Time to fibrinolysis was significantly higher in group IV than in groups II ($P=0.02$) and III ($P=0.04$). Mean ADMA concentration was significantly higher in patients with anterior compared to patients with inferior infarction (1.79 ± 1.5 and 0.8 ± 0.75 mkmol/l, respectively, $P=0.02$). In correlation analysis ADMA level was related to history of smoking, high-sensitive CRP and glycemia level at admission, time to fibrinolysis, heart rate on the second day of infarction, and ultrasonic parameters – end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume and ejection fraction. Fibrinolysis was significantly less effective in patients with higher ADMA level.

Conclusion. Significant increase of ADMA level was found in presence of smoking, longer of time to fibrinolysis and in anterior localization of infarction. ADMA level increase was associated with increase of hsCRP level, younger age, EDV and admission glycemia increase, decrease of glomerular filtration rate and body mass index, increase of time to fibrinolysis (regression analysis). Fibrinolysis was significantly less effective in patients with higher ADMA level.

Key words: myocardial infarction, asymmetric dimethylarginine, smoking, C-reactive protein, fibrinolysis efficacy.