

DOI: 10.26693/jmbs05.06.195

УДК [616.127-005.8+616.379-008.64]-036-078-018.74

Фельдман Д. А., Рундіна Н. Г., Кравчун П. Г.

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна

f.d.a.diana@gmail.com

На сьогоднішній день ендотелій розглядається як багатофункціональний орган – неспецифічний маркер в патогенезі захворювань серцево-судинної системи. Перебіг захворювань серцево-судинної системи залежить від наявності коморбідної патології, однією з яких є цукровий діабет 2 типу.

Мета дослідження – визначити діагностичну роль маркеру ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу щодо клінічного перебігу коморбідних станів.

Дизайн дослідження склали 120 хворих, які були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу (n=69), 2 групу – хворі на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу (n=51). Хворі обох груп були співставні за віком та статтю (60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%); середній вік – 66,35±0,91 років, p<0,05). Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%) (середній вік - 45,17±2,88 років).

Обстеження пацієнтів проводилося на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда. Діагнози встановлювали згідно з чинними критеріями.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь в ньому.

Усім хворим проводили загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу гострого інфаркту міокарда було визначено рівень ендотеліального моноцитарного пептиду II з використанням комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating polypeptide II ELISA KIT».

За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу рівень ендотеліального моноцитарного пептиду II був вищим ніж у хворих без супутнього цукрового діабету 2 типу у 1,65 разів (p<0,05).

У ході дослідження було визначено рівень ендотеліального моноцитарного пептиду II, при

якому відзначався високий ризик виникнення кардіогенного шоку та гострої лівошлуночкової недостатності.

Проаналізувавши показник ендотеліальної дисфункції щодо летальності, було визначено наступне: значення ендотеліального моноцитарного пептиду II більше 3,44 нг/мл прогнозувало ймовірність серцево-судинної смерті протягом 6-місячного терміну.

Отримані результати аналізу ендотеліальної функції за допомогою маркеру ендотеліальної дисфункції ендотеліального моноцитарного пептиду II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу свідчать про предикторну роль даного показника в ускладненому коморбідних станів.

Ключові слова: маркери ендотеліальної дисфункції, гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № державної реєстрації 0120U102025.

Вступ. На сьогоднішній день ендотелій вважають складним і багатофункціональним органом, який, за думкою багатьох дослідників, є неспецифічним маркером в патогенезі захворювань серцево-судинної та цереброваскулярної систем [1].

Еластичні властивості великих артерій та їх беззаперечна роль у розвитку структурно – функціональних змін серцево-судинної системи привертають все більший інтерес дослідників протягом останніх десятиліть. Структура й функціональні властивості великих артерій – важлива детермінанта серцево-судинної гемодинаміки [2, 3].

Дослідження еластичних властивостей магістральних артерій продемонстрували, що зростання жорсткості аорти, вираженої швидкістю поширення пульсової хвилі, – сильний незалежний предиктор виникнення коронарних ускладнень у пацієнтів, зокрема, з ішемічною хворобою серця (ІХС) [4-13].

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає особливе місце в структурі захворюваності на ІХС [14], залишаючись однією з провідних причин смертності та інвалідації працездатного населення країни [15, 16].

Відомо, що перебіг та прогноз ІХС залежать від наявності коморбідної патології. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є істотним чинником, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС. Поширеність ЦД в Україні складає 1264500 осіб [17]. Нині, в світі, 347 млн. людей хворіють на ЦД, 90% з них страждають на ЦД 2 типу. Отже, ЦД 2 типу є глобальною проблемою не лише в Україні, але і в усьому світі.

Ризик смертності підвищується у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу. Ускладнення ГІМ (серцева недостатність, порушення ритму, кардіогенний шок та ін.) у хворих із супутнім ЦД 2 типу є актуальним питанням сучасної кардіології [18, 19].

За показниками дослідження OAZIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) виявлено, що госпітальна летальність хворих на ЦД 2 типу від кардіоваскулярних ускладнень становила 2,9 % порівняно з хворими без ЦД 2 типу – 2,0%, відповідно ($p < 0,033$).

За даними реєстру SHOCKTrial (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock) госпітальна смертність у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу була вищою і становила 67% порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу 58%, відповідно ($p < 0,007$) [20].

За показниками REACH-реєстру (реєстр клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що летальність хворих на ГІМ без ЦД 2 типу становить 8,6% порівняно з 16,1% хворих на ГІМ та ЦД 2 тип ($p < 0,01$) [21].

Ризик смерті в результаті ГІМ у хворих на ЦД вищий, ніж в осіб без порушення вуглеводного обміну. За даними реєстру GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у хворих з раніше встановленим діагнозом ЦД, госпітальна смертність від ГІМ з елевацією ST сегмента, ГІМ без елевації ST сегмента і нестабільної стенокардії складала 11,7%, 6,3% і 3,9%, відповідно. Ці показники суттєво вищі за відповідні дані у хворих без ЦД – 6,4%, 5,1% і 2,9%, відповідно [19].

Подібна негативна тенденція пов'язана з низкою метаболічних порушень, асоційованих з ЦД 2 типу, такими, як гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, оксидативний стрес, які призводять до пошкодження ендотелію та розвитку внутрішньосудинного запалення. Саме пошкодження ендотелію зараз активно вивчається, як предиктор несприятливого перебігу ІХС [22, 23].

Ендотеліальний моноцитарноактивуючий пептид II (EMAP-II) – це мультифункціональний пептид з прозапальною та ангіогенезною активністю, який

активує цілу низку прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкин-1 β , інтерлейкин-8, ФНП- α , таким чином індуюючи запальні зміни в судинах [24].

EMAP-II відіграє важливу роль у процесі ревазуляризації тканин міокарда при ГІМ. Блокада EMAP-II моноклональними антитілами сприяє активації ангіогенеза та покращує серцеву функцію після ГІМ. Продемонстровано, що вазодилатація під час EMAP-II-індукованого запалення пов'язана з системою оксиду азота (NO). Це було доведено на моделі ізольованих легеневих артеріях. При блокаді NO – L-NAME інгібітором NO-синтази, EMAP-II-індукована вазодилатація знижувалась [25].

Мета дослідження – визначити діагностичну роль маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу щодо клінічного перебігу коморбідних станів.

Матеріал та методи дослідження. Дизайн дослідження склали 120 хворих, які були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу ($n=69$), 2 групу – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу ($n=51$). Хворі обох груп були співставні за віком та статтю (60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%); середній вік – $66,35 \pm 0,91$ років, $p < 0,05$). Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%). Середній вік склав $45,17 \pm 2,88$ років.

Обстеження пацієнтів проводилося на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда.

Діагнози встановлювали згідно з чинними критеріями. Діагноз ГІМ визначено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST», наказом Міністерства охорони здоров'я України №436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST».

Діагноз ЦД 2 типу визначено відповідно до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA-American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD-European association for the study of diabetes) – 2015 рік.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь в ньому.

Усім хворим проводили загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу ГІМ було визначено рівень

EMAP-II з використанням комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating poleptide II ELISA KIT».

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому. Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, вірогідності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусівського розподілу, використовували U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу рівень ЕМАР-II був вищим ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу у 1,65 рази ($p < 0,05$). Тобто у хворих на ГІМ в поєднанні з супутнім ЦД 2 типу спостерігалася гіперактивність маркера ендотеліальної дисфункції, що продемонстровано у **таблиці 1**.

Виходячи з аналізу госпітального періоду та протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ, було виявлено наступні ускладнення: гостра лівошлуночкова недостатність, кардіогенний шок, рецидив ГІМ, порушення ритму та провідності серця.

Проаналізувавши значення показника ЕМАР-II, в ході дослідження були отримані наступні результати.

Значення показника ЕМАР-II $> 6,45$ нг/мл у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу та $> 3,31$ нг/мл у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу є предик-

тором виникнення такого життєзагрозливого стану, як кардіогенний шок.

Для вирішення даного питання було обрано побудову ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на плоскості чутливість – специфічність з оцінкою площі під кривою, що відображує прогностичні характеристики досліджуваного параметру.

У **таблиці 2** та на **рис. 1** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ЕМАР-II показав прогностичні властивості у відношення розвитку кардіогенного шоку протягом 6-місячного спостереження хворих після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник ЕМАР-II виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (84%).

Таблиця 2 – Площі під ROC-кривою (AUC). Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо розвитку кардіогенного шоку протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,920	0,05	0,757	0,988

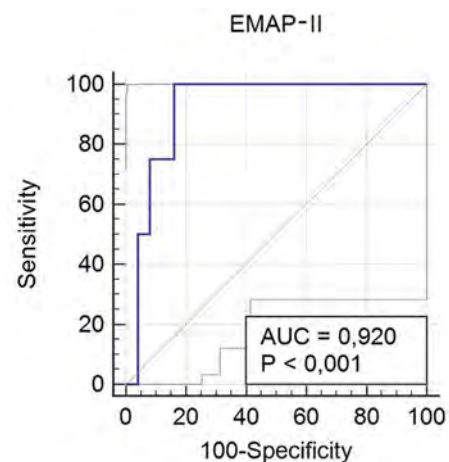


Рис. 1. Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо розвитку кардіогенного шоку протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 1 – Характеристика ЕМАР-II у хворих на ГІМ в залежності від наявності чи відсутності у хворих супутнього ЦД 2 типу

Показники	1 група (хворі з супутнім ЦД 2 типу) ($n_2=29$)	2 група (хворі без супутнього ЦД 2 типу) ($n_1=20$)	Контрольна група ($n_0=20$)	Критерій Манна-Уїтні, p
EMAP-II	$4,54 \pm 0,331$ нг/мл	$2,74 \pm 0,21$ нг/мл	$1,1 \pm 0,037$ нг/мл	$p_{01}=0,495$ $p_{02}=0,0008$ $p_{12}=0,0005$

Значення показника ЕМАР-II $> 3,34$ нг/мл у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу та $> 3,66$ нг/мл у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу є предиктором виникнення гострої лівошлуночкової недостатності.

У **таблиці 3** та на **рис. 2** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ЕМАР-II показав прогностичні властивості у відношення

Таблиця 3 – Площі під ROC-кривою (AUC). Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо розвитку гострої лівошлунчкової недостатності протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ЕМАР-II	0,746	0,126	0,551	0,889

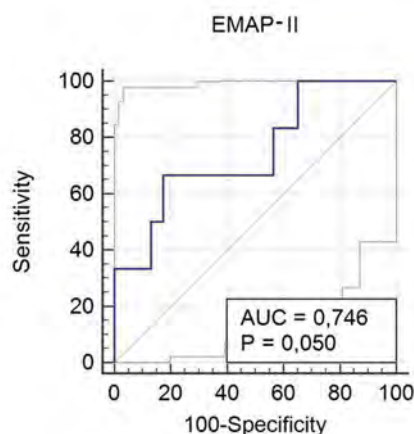


Рис. 2. Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо розвитку гострої лівошлунчкової недостатності протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

розвитку гострої лівошлунчкової недостатності протягом 6-місячного спостереження хворих після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник ЕМАР-II виявив наступні характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (82,61%).

У ході дослідження було проаналізовано летальність хворих з ЦД 2 типу протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ.

Дослідження показало, що переважна більшість випадків 6-місячної летальності виявлена при ЕМАР-II, рівень якого знаходилися у верхньому терцилі та відповідав високим значенням.

Дані результати обумовили необхідність розрахунку прогностичного значення маркерів, що вивчаються, щодо летальності.

У таблиці 4 та на рис. 3 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ЕМАР-II показав прогностичні властивості у відношенні 6-місячної смертності після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу при збільшенні рівня >3,44 нг/мл, що надає можливість використання даного маркеру для виявлення когорти хворих з високим ризиком летальності: ЕМАР-II виявив високі характеристики чутливості та специфічності, що складала 75%.

Отримані дані під час аналізу ROC-кривої щодо виживаності вказують на можливість використання ЕМАР-II в якості предиктора летальності

Таблиця 4 – Площі під ROC-кривими (AUC). Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо 6-місячної летальності після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ЕМАР-II	0,836	0,042	0,622	1,00

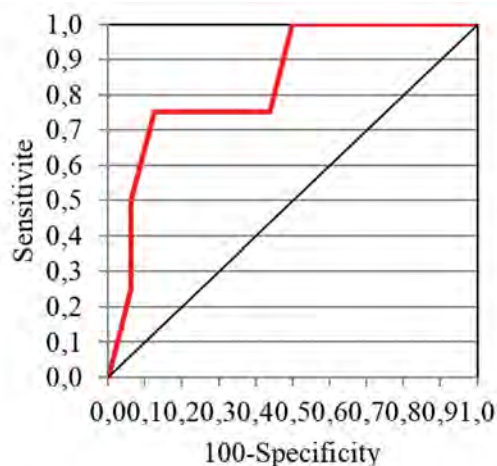


Рис. 3. Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо 6-місячної летальності після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

за коморбідності ЦД 2 типу та ішемічної хвороби серця через півроку після розвитку її гострої форми – ГІМ.

Існує ряд досліджень, щодо взаємозв'язку факторів ендотеліальної дисфункції з захворюваннями серцево-судинної системи за наявності коморбідних станів.

Виявлений прямий взаємозв'язок між підвищенням рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції та прогресуванням атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу. Ендотеліальна дисфункція супроводжувалася порушенням балансу продукції вазоактивних речовин, що регулюють просвіт судин та зріст клітин [26].

У хворих на артеріальну гіпертензію з ЦД 2 типу показник ЕМАР-II дорівнював 4,86±2,3 нг/мл; у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння - 2,92±1,42 нг/мл; у хворих на артеріальну гіпертензію - 2,02±0,33 нг/мл; в контрольній групі - 1,08±0,53 нг/мл (p <0,01). Був виявлений прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла, вмістом ліпідів крові, глікозильованого гемоглобіну, глюкози та ЕМАР-II. Було визначено, що при наявності ішемічної хвороби серця в крові збільшується вміст прозапальних маркерів, одним з яких є ЕМАР-II [27].

Висновки. Отримані результати аналізу ендотеліальної функції за допомогою ендотеліального

моноцитаривуючого пептиду II у обстежених хворих свідчать про наявність ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що вказує на високу діагностичну роль даного маркера щодо клінічного перебігу вищезазначених коморбідних станів.

Проаналізувавши показники ендотеліальної дисфункції щодо летальності, можна визначити

наступне: значення ЕМАР-II більше 3,44 нг/мл прогнозує ймовірність серцево-судинної смерті протягом 6-місячного терміну.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення показників ендотеліальної функції як предикторів несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

References

1. Stepanova TV, Ivanov AN, Popykhova EB, Lagutina DD. Molekulyarnye markery endotelialnoy disfunktsii [Molecular markers of endothelial dysfunction]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 1. [Russian]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28530>
2. Orlova YaA, Ageev FT. Zhestkost arteriy kak integralnyy pokazatel serdechno-sosudistogo riska: fiziologiya, metody otsenki i medikamentoznoy korrektsii [Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and drug correction]. *Serditse*. 2006; 2(5): 65-69. [Russian]
3. Bulas J, Potočárová M, Filková M, Simková A, Murín J. Impact of aortic stiffness on central hemodynamics and cardiovascular system. *Vnitřní Lekarství*. 2013; 59(6): 444-449.
4. Baumann M, Wassertheurer S, Suttman Y, Burkhardt K, Heemann U. Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4. *Journal of Hypertension*. 2014; 32: 899-903.
5. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002; 39(1): 10-15. doi: 10.1161/hy0102.099031
6. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Cardiovascular health and arterial stiffness: the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Journal of Human Hypertension*. 2014; 28(7): 444-449. doi: 10.1038/jhh.2013.131
7. Dijk JM, Algra A, Graaf Y. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *European Heart Journal*. 2005; 26: 1213-1220. doi: 10.1093/eurheartj/ehi254
8. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Miyajima H, Kumagai H. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardiovascular outcomes in patients on regular hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012; 16(3): 232-241. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01058.x
9. Lim HE, Park CG, Shin SH. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery diseases. *Blood Press*. 2004; 13(6): 369-375. doi: 10.1080/08037050410004800
10. Mitchell GF, Hwang Sh-J, Vasan RS. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121(4): 505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
11. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham heart study. *Circulation*. 2007; 13: 2628-2636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667733
12. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015; 242: 461-468. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(13): 1318-1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
14. Handzyuk VA. Analiz zakhvoryuvanosti na ishemichnu khvorobu sertsya v Ukraini [Analysis of the incidence of coronary heart disease in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2014; 3: 45-52. [Ukrainian]
15. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. *Problemy zdorov'ya i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennya v suchasnykh umovakh (posibnyk)* [Health and medical problems and the model of improvement in modern conditions (manual)]. K; 2016. 261 s. [Ukrainian]
16. Kravchuk NH, Rudenko NH. *Pokaznyky zdorov'ya naseleння ta vykorystannya resursiv okhorony zdorov'ya v Ukraini za 2013-2014 roky* [Indicators of population health and use of health resources in Ukraine for 2013-2014]. Analitichno-statystychni dovidnyk. K; 2015. 325 s. [Ukrainian]
17. Zaklady okhorony zdorov'ya ta zakhvoryuvanist naseleння Ukrainy u 2013 rotsi. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Statystychni byuleten [Health care facilities and morbidity of the population of Ukraine in 2013. State Statistics Service of Ukraine. Statistical bulletin]. K; 2014. [Ukrainian]. Available from: www.ukrstat.gov.ua
18. Sakharnyi diabet [Diabetes mellitus]. Informatsionnyi byulleten. 2013; 312. [Russian]. Available from: <http://www.who.int/ru/>

19. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, executive summary. *Europ Heart J.* 2007; 28: 88-136. doi: 10.1016/S1885-5857(07)60205-9
20. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, Sleeper LA, Boland J, Cocke TP, et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (3): 1097-1103. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00877-9
21. Zeymer U. Diabetes as coronary artery disease equivalent revisited. Results of the prospective REACH-registry. *European Heart Journal.* 2011; 32: 65.
22. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human disease. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(10): 1057-1069. doi: 10.7150/ijbs.7502
23. Berezin AE, Kruzlyak P. Tsirkuliruyushchie endotelialnye apopticheskie mikrochastitsy kak novyy marker kardiovaskulyarnogo riska (obzor literatury) [Circulating endothelial apoptotic microparticles as a new marker of cardiovascular risk (literature review)]. *Ukrayinskiy medichniy chasopis.* 2014; 5(103): 83-88. [Russian]
24. Mogilnitskaya LA, Mankovskiy BN. Soderzhanie endotelialnogo monotsitaktiviruyushchego peptida-II u bolnykh sakharnym diabetom 1 tipa s mikroangiopatiyami i arterialnoy gipertenziey [The content of endothelial monocyte-activating peptide-II in patients with type 1 diabetes mellitus with microangiopathies and arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyy zhurnal «Sakharnyy diabet».* 2016; 19(4): 309-314. [Russian] doi: 10.14341/DM7674
25. Mogilnitskaya LA, Mankovskiy BN. Povyshenie urovnya endotelialnogo monotsitaktiviruyushchego peptida-II v syvorotke krovi bolnykh arterialnoy gipertenziey v sochetanii s sakharnym diabetom 2-ogo tipa i ozhireniem [Increase in the level of endothelial monocyte-activating peptide-II in the blood serum of patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus and obesity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal «Ozhirenie i metabolizm».* 2016; 13(3): 49-53. [Russian] doi: 10.14341/omet2016349-53
26. Teregulov YuE, Khusainova DK, Mukhametshina FN, Abdulganieva DI, Mangusheva MM. Rol zhyostkosti arterialnoy sistemy i pokazateley gemodinamiki v otsenke endotelialnoy funktsii [The role of arterial stiffness and hemodynamic parameters in the assessment of endothelial function]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7(1): 17-21. [Russian]

УДК [616.127-005.8+616.379-008.64]-036-078-018.74

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Фельдман Д. А., Рындина Н. Г., Кравчун П. Г.

Резюме. На сегодняшний день эндотелий рассматривается как многофункциональный орган – неспецифический маркер в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Течение заболеваний сердечно-сосудистой системы зависит от наличия коморбидной патологии, одной из которых является сахарный диабет 2 типа.

Цель исследования – определить диагностическую роль маркера эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, проанализировав клиническое течение коморбидных состояний.

Дизайн исследования составили 120 больных, которые были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (n = 69), 2 группу – больные с острым инфарктом миокарда без сопутствующего сахарного диабета 2 типа (n = 51). Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу (60 мужчин (50%) и 60 женщин (50%), средний возраст – 66,35±0,91 лет, p <0,05). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, среди которых 12 женщин (60%) и 8 мужчин (40%) (средний возраст - 45,17±2,88 лет).

Обследование пациентов проводилось на базе коммунального некоммерческого предприятия «Городская клиническая больница №27» Харьковского городского совета в кардиологическом отделении для больных с острым инфарктом миокарда.

Диагнозы устанавливали согласно действующим критериям.

Все пациенты, которые были включены в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Всем больным проводили общие клинические и инструментальные обследования. Участникам исследования в первые сутки острого инфаркта миокарда был определен уровень эндотелиального моноцитактивирующего пептида II с использованием коммерческой тест-системы «Human Endothelial monocyte activating polepeptide II ELISA KIT».

По результатам исследования было установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа уровень эндотелиального моноцитактивирующего пептида II был выше, чем у больных без сопутствующего сахарного диабета 2 типа в 1,65 раз (p <0,05).

В ходе исследования был определён уровень эндотелиального моноцитактивующего пептида II, при котором отмечался высокий риск возникновения кардиогенного шока и острой левожелудочковой недостаточности.

Проанализировав показатель эндотелиальной дисфункции, относительно летальности, было определено следующее: значение эндотелиального моноцитактивующего пептида II выше 3,44 нг/мл прогнозировало вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 6-месячного срока.

Полученные результаты анализа эндотелиальной функции с помощью маркера эндотелиальной дисфункции эндотелиального моноцитактивующего пептида II у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа свидетельствуют о предикторной роли данного показателя в осложненном течении коморбидных состояний.

Ключевые слова: маркеры эндотелиальной дисфункции, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

UDC [616.127-005.8+616.379-008.64]-036-078-018.74

Markers of Endothelial Dysfunction as Predictors of Complicated Acute Myocardial Infarction in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus

Feldman D. A., Ryndina N. G., Kravchun P. G.

Abstract. Today, the endothelium is considered to be a multifunctional organ and a non-specific marker in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system. The course of diseases of the cardiovascular system depends on the presence of comorbid pathology, where type 2 diabetes is one of the possible representations of such pathology.

The purpose of the study was to determine the diagnostic role of marker of endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus with regard to the clinical course of comorbid conditions.

Material and methods. The study design consisted of 120 patients. They were divided into 2 groups: Group 1 consisted of patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes (n=69), Group 2 consisted of patients with acute myocardial infarction without concomitant type 2 diabetes (n=51). Patients of both groups matched on age and sex (60 men (50%) and 60 women (50%); their average age was 66.35±0.91 years, p<0,05). The control group consisted of 20 almost healthy people, among them 12 women (60%) and 8 men (40%) (average age was equal to 45.17±2.88 years).

Examination of patients was conducted on the basis of Municipal Non-profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 27" of Kharkiv City Council in the department of cardiology for patients with acute myocardial infarction.

Diagnoses were determined according to the current criteria.

All patients enrolled in the study signed a voluntary informed consent to participate in it.

All patients underwent general clinical and instrumental examinations. The level of endothelial monocyte-activating polypeptide II in participants of the study was determined on the first day of acute myocardial infarction by using a commercial test system "Human Endothelial monocyte activating polypeptide II ELISA KIT".

Results and discussion. According to the results of the study, in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes the levels of endothelial monocyte-activating polypeptide II was higher than in patients without concomitant type 2 diabetes by 1.65 times (p <0.05).

The course of the study revealed the level of endothelial monocyte-activating polypeptide II, which was marked by high risk of cardiogenic shock and acute left ventricular failure.

Having analyzed the parameter of endothelial dysfunction in terms of mortality, the researchers made the following conclusion: the endothelial monocyte-activating polypeptide II values greater than 3.44 ng/ml were the predictor of cardiovascular death probability during 6 months.

Conclusion. The results of analysis of endothelial function made with use of the marker of endothelial monocyte-activating polypeptide II in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes showed that such indicator can be deemed as predictor in complicated comorbid conditions.

Keywords: markers of endothelial dysfunction, acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування