

DOI: 10.26693/jmbs06.01.145

УДК 616.127-005.8-036.11:616.379-008.64]-078-06:616.124.2

Фельдман Д. А.¹, Риндіна Н. Г.¹, Кравчун П. Г.¹, Крайз І. Г.², Забашта В. Ф.³

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ ЩОДО РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ В ГОСПІТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

¹Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої, Україна

²Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця», 1 кардіологічне відділення, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харків, Україна

f.d.a.diana@gmail.com

Мета – визначити прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Дизайн дослідження склали 120 хворих. Хворі, які брали участь у дослідженні, були розподілені на 2 групи: 1 група – хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу (n=70), 2 група – хворі на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу (n=50). Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%) (середній вік – 45,17±2,88 років). Хворі були розподілені на 3 тертілі за рівнем асиметричного диметиларгініну (ADMA): ADMA ≤ 1,45 мкмоль/л – 1-ий тертілі; 1.45 мкмоль/л < ADMA ≤ 1.98 мкмоль/л – 2-ий тертілі; ADMA >1.98 мкмоль/л – 3-ій тертілі.

Усім хворим на гострий інфаркт міокарда, які були включені до дослідження, проводились загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу гострого інфаркту міокарда було визначено рівень ADMA з використанням комерційної тест-системи «Human Asymmetrical Dimethylarginine ELISA».

За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу рівень ADMA був вищим ніж у хворих без супутнього цукрового діабету 2 типу у 2,57 разів (p < 0,05). У хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу ADMA дорівнював – 1,57±0,11 мкмоль/л, у хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу – 0,61±0,06 мкмоль/л.

Значення показника ADMA >1,13 мкмоль/л у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу є предиктором виникнення гострої лівошлуночкової недостатності.

За тертілями ADMA був визначений клас тяжкості гострий інфаркт міокарда за шкалою Killip. Привертає увагу той факт, що більш тяжкі класи

тяжкості гострого інфаркту міокарда за шкалою Killip спостерігалися у хворих, показник ADMA яких відносився до групи 3-ого тертілю.

Було визначено значення показника ADMA >2,08 мкмоль/л у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що стало предиктором виникнення такого життєзагрозливого стану, як кардіогенний шок.

Таким чином, асиметричний диметиларгінін виявляє предикторні якості у відношенні до розвитку гострої лівошлуночкової недостатності при значенні показника >1,13 мкмоль/л; до розвитку кардіогенного шоку при значенні показника >2,08 мкмоль/л протягом госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на супутній цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: асиметричний диметиларгінін, 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. Асиметричний диметиларгінін – маркер ендотеліальної дисфункції, що представляє собою метильоване похідне з L-аргініну. Являючись структурним аналогом L-аргініну, ADMA має властивість пригнічувати синтазу NO, що призводить до зменшення утворення NO у кровоносних судинах та інших тканинах. У останні роки значну увагу дослідників привертає потенційна роль ADMA у розвитку серцево-судинних захворювань [1].

Окрім безпосереднього впливу ADMA на порушення процесів вазодилатації серед хворих зі стабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС), встановлено, що ADMA має прямий кореляційний

зв'язок зі ступенем атеросклеротичного ураження коронарних артерій та виразністю жорстокості судин [2].

Згідно з даними численних досліджень, підвищений рівень ADMA у плазмі крові хворих спостерігався при поєднанні ішемічної хвороби серця (ІХС) з наступними факторами ризику: гіперхолестеринемією, гіпертензією, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та інсулінорезистентністю, гіпертриглицеридемією, гіпергомоцистеїнемією [1, 3-10]. Актуальним залишається вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з ремоделюванням судин, розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, у тому числі й у хворих з ЦД 2-го типу, для яких характерний прискорений перебіг атеросклеротичного процесу [11-16].

На теперішній час незаперечною є концепція загального серцево-судинного ризику, яка розглядає ендотеліальну дисфункцію, як прояв системного атеросклерозу [17].

На сьогоднішній день, захворюваність на серцево-судинні захворювання в Україні складає 1 639,9 особи на 100 000 населення. Згідно зі статистичними даними різних країн світу, клінічні форми ІХС діагностують у 15-20% дорослого населення [18].

Згідно зі статистичними даними в Україні у першому півріччі 2020 року хвороби серцево-судинної системи – основна причина смерті серед населення. Так, від захворювань системи кровообігу за перші 6 місяців 2020 року померло 196 567 осіб, у тому числі від ІХС – 135 867 осіб [19].

За даними ВООЗ, у віці 50-54 років смертність від ІХС становить 404-467 чоловік на 100 тис. населення у світі. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є одним з найбільш частих проявів ІХС і однією з перших причин смерті в розвинених країнах. Важливо відзначити, що близько половини смертей припадає на першу годину від початку захворювання [20].

ГІМ та ЦД 2 типу є поширеними та часто поєднаними захворюваннями [21].

Поширеність ЦД в Україні складає 1264500 осіб. 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. [22]. У хворих на ГІМ ЦД 2 типу спостерігається у 20% випадків, що значно вище його поширеності серед всієї популяції [23].

ГІМ в 3 рази частіше розвивається при наявності ЦД 2 типу [24] та відрізняється більш тяжким перебігом [25], зустрічається у більш молодих пацієнтів [26]. Окрім того, ЦД 2 типу сприяє прогресуванню коронарного атеросклерозу. Коронарна патологія у людей, що мають в анамнезі ЦД 2 типу, перебігає на тлі посилюючого його діабетич-

ного ураження – діабетичної кардіоміопатії, на тлі якої частіше розвивається гостра серцева недостатність зі зниженням глобальної скоротимості міокарда аж до кардіогенного шоку [27], що збільшує госпітальну смертність при ГІМ більше ніж в 15 разів.

Відомо, що ризик смерті в результаті ГІМ у хворих на ЦД значно вищий, ніж у осіб без порушення вуглеводного обміну. За даними реєстра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у хворих зі встановленим діагнозом ЦД, госпітальна смертність від ГІМ з підйомом ST, ГІМ без підйому ST та нестабільної стенокардії складає 11,7%; 6,3%; 2,9%, відповідно. Вищезазначені показники значно вищі відповідних у осіб без порушення вуглеводного обміну (ЦД) – 6,4%; 5,1%; 2,9%, відповідно.

Серед хворих на ЦД у віці 40-50 років в 40-60% випадків діагностують ІХС у різних клінічних варіантах. При цьому встановлено, що хворі на ЦД 2 типу більш схильні до розвитку атеросклерозу, взагалі, і коронарних артерій, зокрема. Це пов'язано, по-видимому, з частою асоціацією ЦД 2 типу з додатковими факторами ризику – ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією. Приблизно у 40-50% хворих на ЦД безпосередньою причиною смерті виявляється ГІМ, при цьому у жінок він розвивається так часто, як і у чоловіків [20].

У хворих на ЦД 2 типу кардіоваскулярний ризик підвищений в порівнянні з особами без метаболічних порушень. За даними Y. Huang та співавторів, навіть пацієнти з предіабетом мають високий кардіоваскулярний ризик, що потребує уточнення його патогенетичних механізмів. В основі атеросклеротичного ураження судин лежить порушення функції ендотелію судин [28].

На сьогоднішній день провідною патогенетичною ланкою, що поєднує розвиток атеросклерозу, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок є ендотеліальна дисфункція [29].

Ендотеліальна дисфункція характеризується зрушенням в роботі ендотелію в сторону зменшення вазодилатації, прозапальними і протромботичними станами [1].

Актуальним є вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з ремоделюванням судин, розвитком та прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, у тому числі і у хворих на ЦД 2 типу, для яких характерно прискорене прогресування атеросклеротичного процесу [30].

Мета дослідження. Визначити прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Дизайн дослідження склали 120 хворих. Хворі, які брали участь у дослідженні, були розподілені на 2 групи: 1 група – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 група – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу (n=50). Щодо віку та статі обстежуваних: участь у дослідженні взяли 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.

Хворі були розподілені на 3 тертілі за рівнем ADMA: $ADMA \leq 1,45$ мкмоль/л – 1-ий тертілі; $1,45$ мкмоль/л $< ADMA \leq 1,98$ мкмоль/л – 2-ий тертілі; $ADMA > 1,98$ мкмоль/л – 3-ій тертілі.

Обстеження пацієнтів проводилося на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» у 1-ому кардіологічному відділенні.

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

Діагнози ГІМ та ЦД 2 типу встановлювали згідно з актуальними наказами Міністерства охорони здоров'я України та світу. Діагноз ГІМ було встановлено 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 «Про протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST».

Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно з сумісними рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA-American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD-European association for the study of diabetes) – 2015 рік.

Усім хворим, які були включені до дослідження, проводились загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу ГІМ було визначено рівень ADMA з використанням комерційної тест-системи «Human Asymmetrical Dimethylarginine ELISA».

Статистична обробка отриманих даних була 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 Гаусовського 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 ADMA був вищим ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу у 2,57 разів ($p < 0,05$). Таким чином, у хворих на ГІМ в поєднанні з супутнім ЦД 2 типу спостерігалася гіперактивність маркера ендотеліальної дисфункції – ADMA, що продемонстровано на **рис. 1**, **2** та у **таблиці 1**.

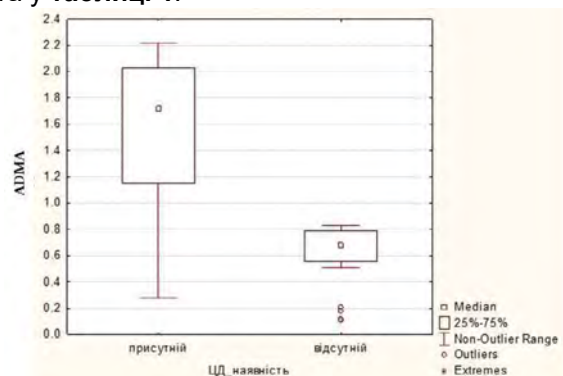


Рис. 1. Характеристика показника ADMA згідно наявності чи відсутності у хворих супутнього цукрового діабету 2 типу (за медіаною)

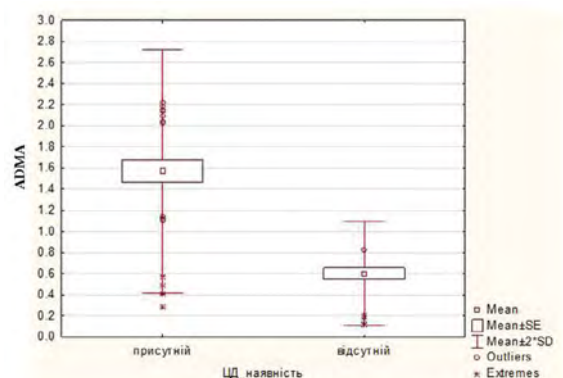


Рис. 2. Характеристика показника ADMA згідно наявності чи відсутності у хворих супутнього цукрового діабету 2 типу (за середнім значенням)

Таблиця 1 – Характеристика показника ADMA згідно наявності чи відсутності у хворих супутнього цукрового діабету 2 типу

Показники	1 група (хворі з супутнім ЦД 2 типу) (n ₂ =70)	2 група (хворі без супутнього ЦД 2 типу) (n ₁ =50)	Контрольна група (n ₀ =20)	Критерій Манна-Уїтні, p
ADMA	1,57±0,11 мкмоль/л	0,61±0,06 мкмоль/л	0,17±0,023 мкмоль/л	p ₀₁ =0,008 p ₀₂ = 0,0004 p ₁₂ =0,0000

Під час госпітального періоду, який складав 14 днів після перенесеного ГІМ, було виявлено наступні ускладнення: гостра лівошлуночкова недостатність, кардіогенний шок, рецидив ГІМ, порушення ритму та провідності серця.

Значення показника ADMA >1,13 мкмоль/л у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу стало предиктором виникнення гострої лівошлуночкової недостатності.

У **таблиці 2** та на **рис. 3** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношення розвитку гострої лівошлуночкової недостатності протягом 6-місячного спостереження хворих після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник ADMA виявив наступні характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (86,96%).

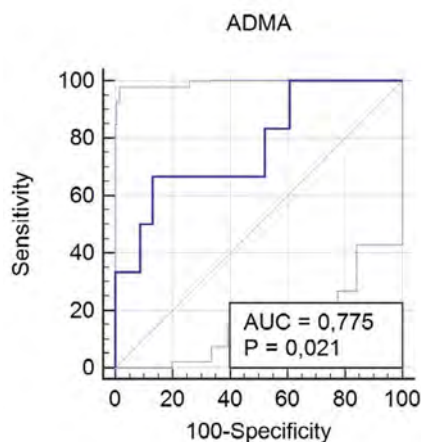


Рис. 3. Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу

Таблиця 2 – Площі під ROC-кривою (AUC) (Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу)

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,775	0,119	0,583	0,908

За тертілями ADMA був визначений клас тяжкості ГІМ за шкалою Killip. Привертає увагу той факт, що більш тяжкі класи тяжкості ГІМ за шкалою

Killip спостерігалися у хворих, показник ADMA яких відносився до групи 3-ого тертілю. У **таблиці 3** продемонстровані результати розподілу ADMA за тертілями згідно з класами тяжкості ГІМ за шкалою Killip.

Таблиця 3 – Розподіл ADMA за тертілями згідно з класами тяжкості ГІМ за шкалою Killip

	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
I клас	60%	40%	55,56%
II клас	-	30%	11,11%
III клас	40%	20%	-
IV клас	-	10%	33,33%

На **рис. 4-6** продемонстровані класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip окремо за кожним тертілем.



Рис. 4. Класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip для групи 1-ого тертілю



Рис. 5. Класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip для групи 2-ого тертілю

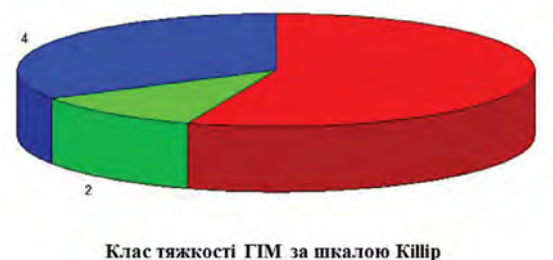


Рис. 6. Класи тяжкості ГІМ за Шкалою Killip для групи 3-ого тертілю

Було визначено значення показника ADMA $>2,08$ мкмоль/л у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу, що стало предиктором виникнення такого життєзагрозливого стану, як кардіогенний шок.

У таблиці 4 та на рис. 7 наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку кардіогенного шоку після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (72%).

Таблиця 4 – Площі під ROC-кривою (AUC). (Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку кардіогенного шоку після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу)

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,860	0,07	0,681	0,960

Наявність метаболічних порушень у хворих на ГІМ в поєднанні з ЦД 2 типу була виявлена й іншими дослідниками.

У багатьох дослідженнях продемонстровано взаємозв'язок дисфункції ендотелію в залежності від рівня ADMA з розвитком і прогресуванням серцево-судинної патології у поєднанні з ЦД 2 типу. У хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу показник ADMA дорівнював $2,22 \pm 0,58$ мкмоль/л; у хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу – $2,29 \pm 0,12$ мкмоль/л; в контрольній групі – $0,46 \pm 0,12$ мкмоль/л [31].

На першу добу ГІМ одразу після коронарорентрикулографії у хворих із супутнім ЦД 2 типу показник ADMA дорівнював $1,031 \pm 0,038$ мкмоль/л; на першу добу ГІМ одразу після коронарорентрикулографії у хворих без супутнього ЦД 2 типу – $0,51 \pm 0,026$ мкмоль/л; у хворих на ГІМ з супутнім

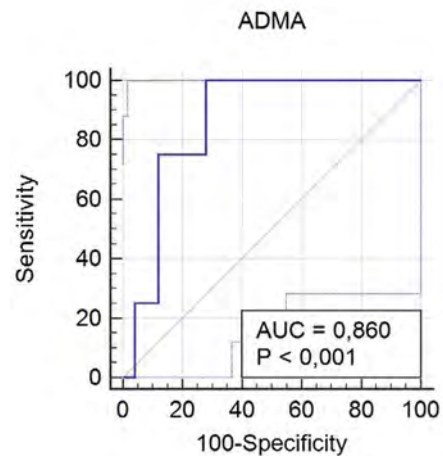


Рис. 7. Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку кардіогенного шоку після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу

ЦД 2 типу на 14-ту добу після коронарорентрикулографії – $0,841 \pm 0,0317$ мкмоль/л [32].

Висновки. Асиметричний диметиларгінін виявляє предикторні якості у відношенні до розвитку гострої лівошлуночкової недостатності при значенні показника $> 1,13$ мкмоль/л; до розвитку кардіогенного шоку при значенні $> 2,08$ мкмоль/л протягом госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Порушення ендотеліальної функції, виявленої за допомогою асиметричного диметиларгініну можуть мати цінність у відношенні до несприятливого прогнозу гострого інфаркту міокарда в госпітальному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення маркера ендотеліальної дисфункції – асиметричного диметиларгініну в якості предиктора несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

References

1. Rodionov RN, Blokhin IO, Galagudza MM, Shlyakhta EV, Lentu SR. Assymetrychniy dymetylargynyn y ego rol' v etyologyy y patogeneze serdechno-sosudystyh zabolevany [Asymmetric dimethylarginine and its role in the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases]. *Arterial hypertension*. 2008; 14(4): 306-314. [Russian] doi: 10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314
2. Zhuravleva LV, Lopina NA. Uroven' assymetrychnogo dymetylargynyna i ego znachenye v dyagnostyke ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnyh sosudov [The level of asymmetric dimethylarginine and its importance in the diagnosis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels]. *Medicines of Ukraine Plus*. 2016; 3(28): 45-50. [Russian]
3. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Research Reviews*. 2010; 9(2): 142-152. doi: 10.1016/j.arr.2009.07.002
4. Hirsch L, Shechter A, Feinberg MS, Koren-Morag N, Shechter M. The impact of early compared to late morning hours on brachial endothelial function and long-term cardiovascular events in healthy subjects with no apparent coronary heart disease. *International journal of cardiology*. 2011; 151: 342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.069

5. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Current medicinal chemistry*. 2012; 19: 2504-2520. doi: 10.2174/092986712800493057
6. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2: 1-21. doi: 10.1161/JAHA.113.000426
7. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013; 168: 344-351. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047
8. Reriani M, Sara JD, Flammer A, Gulati R, Li J, Rihal C. Lerman Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared to standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events. *Coronary Artery Disease*. 2016; 27(3): 213-220. doi: 10.1097/MCA.0000000000000347
9. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hirsch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *The American journal of cardiology*. 2014; 113: 162-167. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051
10. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 736-746. doi: 10.1093/ehjci/jet256
11. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiology Clinics*. 2014; 32(3): 439-455. doi: 10.1016/j.ccl.2014.04.001
12. Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial Dysfunction in Diabetes: Pathogenesis, Significance, and Treatment. *The Review of Diabetic Studies*. 2013; 10(2-3): 133-156. doi: 10.1900/RDS.2013.10.133
13. Hong Z, Reeves KJ, Sun Z, Li Z, Brown NJ, Meininger GA. Vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion to collagen I modified by vasoactive agonists. *PLoS ONE*. 2015; 10: 12. doi: 10.1371/journal.pone.0119533
14. Hong Z, Sun Z, Li M, Li Z, Bunyak F, Ersoy I. Vasoactive agonists exert dynamic and coordinated effects on vascular smooth muscle cell elasticity, cytoskeletal remodelling and adhesion. *Journal of Physiology*. 2014; 592(6): 1249-1266. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264929
15. Meng L, Park J, Cai Q, Lanting L, Reddy MA, Natarajan R. Diabetic conditions promote binding of monocytes to vascular smooth muscle cells and their subsequent differentiation. *The American Journal of Physiology*. 2010; 298(3): 736-745. doi: 10.1152/ajpheart.00935.2009
16. Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World Journal of Cardiology*. 2015; 7(3): 119-124. doi: 10.4330/wjc.v7.i3.119
17. Shulkina SG, Smirnova EN, Zhelobov VG. Klynycheskoe znachenye markerov endotel'noj dysfunkcyi v dyagnostyke funkcyonal'nogo sostojaniya pochk u bol'nyh s arterial'noj gypertenzyej v sochetanii s ozhyrenyem [Clinical significance of markers of endothelial dysfunction in the diagnosis of the functional state of the kidneys in patients with arterial hypertension combined with obesity]. *Journal of scientific articles Health and education in the XXI century*. 2016; 18(5): 19-24. [Russian]
18. Gorbas IM, Smirnova IP. Epydemyologicheskiye aspekty serdechno-sosudystyh zabolevanyj [Epidemiological aspects of cardiovascular diseases]. [Russian]. Available from: <https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-3/glava-1-epidemiologicheskie-aspekty-serdechno-sosudystyh-zabolevanij/ru>
19. Bolezni serdechno-sosudystoj sistemy i rak - naybolee chastye prychiny smerti sredi ukraincev v 2020 godu [Cardiovascular diseases and cancer are the most common causes of death among Ukrainians in 2020]. [Russian]. Available from: <https://112.ua/zdorovie/bolezni-serdechno-sosudystoy-sistemy-i-rak-samy-chastye-prichiny-smertey-sredi-ukraincev-v-2020-godu-gosstat-547120.html>
20. Menshikova IG. Klynyka, dyagnostyka, pryncypy lecheniya s osnovamy fyzycheskoj reabylytacyi bol'nyh ostrym ynfarktom myokarda [Clinic, diagnostics, principles of treatment with the basics of physical rehabilitation of patients with acute myocardial infarction]. *Blagoveshchensk*; 2015. 8 p. [Russian]
21. Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, Kalinina AM. Neobhodymyye uslovyja dlja profylaktyky serdechno-sosudystyh y drugyh neynfekcyonnyh zabolevanyj [Necessary conditions for the prevention of cardiovascular and other non-infectious diseases]. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010; 9(6): 4-9. [Russian]
22. Zaklady okhorony zdorov'ya ta zakhvoryuvanist naselennya Ukrainy u 2013 rotsi. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Statystychnyi 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

23. Bartnik M, Norhammar A, Ryden L. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*. 2007 Aug; 262(2): 145-56. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01831.x
24. Booth GL, Kapral MK. Recept trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jan; 29(1): 32-7. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-0776
25. Korneva KG, Panova EI. Saharnij dyabet 2-go typu y prognostychesky neblagopryjatnyye faktory [Type 2 diabetes mellitus and prognostically unfavorable factors]. *Clinical medicine*. 2010; 6: 43-47. [Russian]
26. Alexandrov AA, Zvolinskaya EYu. Ocenka ryska razvytyja serdechno-sosudystyh zabolevanyj u lyc molodogo vozrasta [Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases in young people]. *Cardiology*. 2010; 8: 37-47. [Russian]
27. Aleksandrov AA. Profylaktyka serdechno-sosudystuh zabolevanyj s detstva: problemu, uspehy [Prevention of cardiovascular diseases from childhood: problems, successes]. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012; 11(2): 96-103. [Russian] doi: 10.15829/1728-8800-2012-2-96-103
28. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Associations of prediabetes with all-course and cardiovascular mortality: A metaanalysis. *Annals of Medicine*. 2014; 46: 684-692. doi: 10.3109/07853890.2014.955051
29. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*. 2015 Sep; 30(9): 1213-25. doi: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213
30. Shishkin AN, Lyndina ML. Endotelyal'naja dysfunkcyja, metabolicheskyj sindrom y mykroal'bumynuryja [Endothelial dysfunction, metabolic syndrome, and microalbuminuria]. *Nephrology*. 2009; 3: 24-32. [Russian]
31. Zhuravleva LV, Lopina NA. Uroven' assymetrychnogo dymetylargynyna y ego znachenye v dyagnostyke aterosklerotycheskogo porazheniya koronar'nyh sosudov [The level of asymmetric dimethylarginine and its importance in the diagnosis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels]. *Liki Ukrainy plus*. 2016; 3(28): 45-50. [Russian]
32. Minukhina DV, Babajan VD. Dynamika rivnja asymetrychnogo dymetylargyninu u hvoryh na gostryj infarkt miokarda z suputnim cukrovym diabetom 2 typu pry perkutannomu vtruchanni [Dynamics of asymmetric dimethylarginine levels in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus with percutaneous intervention]. *Materialy III Mizhnarodnoi nauko-vo-praktychnoi konferencii, 2019 Mar 14-15*. 2019; p. 179. [Ukrainian]

УДК 616.127-005.8-036.11:616.379-008.64]-078-06:616.124.2

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА
В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Фельдман Д. А., Рындина Н. Г., Кравчун П. Г., Крайз И. Г., Забашта В. Ф.

Резюме. Цель исследования – определить прогностическое значение асимметричного диметиларгинина в отношении развития осложнений в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных сахарным диабетом 2 типа.

Дизайн исследования составили 120 больных. Больные, которые принимали участие в исследовании, были разделены на 2 группы: 1 группа – больные острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (n=70), 2 группа - больные острым инфарктом миокарда без сопутствующего сахарного диабета 2 типа (n=50). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, среди которых 12 женщин (60%) и 8 мужчин (40%) (средний возраст - 45, 17±2,88 лет). Больные были разделены на 3 тертиля по уровню асимметричного диметиларгинина (ADMA): ADMA ≤ 1,45 мкмоль/л – 1-ый тертиль; 1,45 мкмоль/л < ADMA ≤ 1,98 мкмоль/л – 2-ой тертиль; ADMA > 1,98 мкмоль/л – 3-ий тертиль.

Всем больным острым инфарктом миокарда, которые были включены в исследование, проводились общие клинические и инструментальные обследования. Участникам исследования в первые сутки острого инфаркта миокарда был определен уровень ADMA с использованием коммерческой тест-системы «Human Asymmetrical Dimethylarginine ELISA».

По результатам исследования было установлено, что у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа уровень ADMA был выше, чем у больных без сопутствующего сахарным диабетом 2 типа в 2,57 раз (p < 0,05). У больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ADMA был равен – 1,57±0,11 мкмоль/л, у больных острым инфарктом миокарда без СД 2 типа – 0,61±0,06 мкмоль/л.

Значение показателя ADMA > 1,13 мкмоль/л у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа - предиктор возникновения острой левожелудочковой недостаточности.

По каждому тертилю ADMA был определен класс тяжести острого инфаркта миокарда по шкале Killip. Привлекает внимание тот факт, что более тяжелые классы тяжести острого инфаркта миокарда по шкале Killip наблюдались у больных, показатель ADMA которых относился к группе 3-го тертиля.

Было определено значение показателя ADMA > 2,08 мкмоль/л у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, как предиктор возникновения такого жизнеугрожающего состояния, как кардиогенный шок.

Таким образом, асимметричный диметиларгинин выступает в качестве предиктора в отношении развития острой левожелудочковой недостаточности при значении показателя >1,13 мкмоль/л; развития кардиогенного шока при значении показателя >2,08 мкмоль/л в течении госпитального периода острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

UDC 616.127-005.8-036.11:616.379-008.64]-078-06:616.124.2

Prognostic Value of Asymmetric Dimethylarginine in the Development of Complications in the Hospital Period of Acute Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Feldman D. A., Ryndina N. G., Kravchun P. G., Krayz I. G., Zabashta V. F.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the prognostic value of asymmetric dimethylarginine in the development of complications in the hospital period of acute myocardial infarction with ST segment elevation in patients with type 2 diabetes mellitus.*

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 mellitus (n=70), group 2 included patients with acute myocardial infarction without concomitant type 2 diabetes mellitus (n=50). 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 45.17±2.88 years). The patients were divided into 3 tertiles according to the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA): ADMA ≤ 1.45 μmol/l – 1st tertile; 1.45 μmol/l < ADMA ≤ 1.98 μmol/l - 2nd tertile; ADMA >1.98 μmol/l - 3rd tertile.

Results and discussion. The obtained results showed that the level of ADMA in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes was by 2.57 times (p <0.05) higher compared to patients without concomitant type 2 diabetes. In particular, the ADMA level was at 1.57±0.11 μmol/l in patients with acute myocardial infarction in combination with concomitant type 2 diabetes, while in patients with acute myocardial infarction without concomitant type 2 diabetes it was at 0.61±0.06 μmol/l. The ADMA value at >1.13 μmol/l in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes is a predictor of acute left ventricular failure.

The ADMA tertiles were used to determine the acute myocardial infarction severity class based on the Killip scale. It is noteworthy that severer classes of acute myocardial infarction on the Killip scale were observed in a patient whose ADMA value belonged to the 3rd tertile group.

We determined the ADMA value of A >2.08 μmol/l in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes, which was a predictor of a life-threatening condition of cardiogenic shock.

Conclusion. The asymmetric dimethylarginine exhibits the following predictor properties: in relation to the development of acute left ventricular failure – at >1.13 μmol/l; in relation to the development of cardiogenic shock - at >2.08 μmol/l during the hospital period of acute myocardial infarction with ST-segment elevation in patients with concomitant type 2 diabetes.

It is advisable to continue studying the marker of endothelial dysfunction (asymmetric dimethylarginine) as a predictor of adverse myocardial infarction in combination with concomitant type 2 diabetes.

Keywords: asymmetric dimethylarginine, 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 05.12.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування