

Прогностичне значення маркерів ендотеліальної дисфункції в діагностиці ступеня атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих із гострим інфарктом міокарда з коронарним стентуванням

Д. В. Мінухіна, В. Д. Бабаджан, В. В. Бойко, В. В. Мінухін, Д. В. Мінухін, Д. О. Євтушенко
Харківський національний медичний університет

Prognostic significance of the endothelial dysfunction markers in diagnosis of the atherosclerotic affection degree of coronary vessels in the patients, suffering an acute myocardial infarction with coronary stenting

D. V. Minukhina, V. D. Babadzhan, V. V. Boyko, V. V. Minukhin, D. V. Minukhin, D. O. Yevtushenko
Kharkiv National Medical University

Реферат

Мета. Оцінити рівні інгібітора активатора плазміногену 1 типу (ІАП–1) та асиметричного диметиларгініну (АДМА) у хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) в залежності від наявності або відсутності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та характеру ураження коронарних артерій (КА), а також їх прогностичне значення щодо ступеня атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи. Обстежено 130 хворих, 44 (33,85%) жінки та 86 (66,15%) чоловіків. Усіх пацієнтів розподілено на дві групи: основну – 73 хворих із ГІМ і супутнім ЦД2, серед них 43 чоловіки і 30 жінок, середній вік яких становив $(62,73 \pm 1,39)$ року, та порівняльну – 57 хворих із ГІМ без ЦД2, серед них 43 чоловіки і 14 жінок, середній вік яких становив $(63,98 \pm 1,47)$ року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, серед них 10 чоловіків і 10 жінок, середній вік яких становив $(60,85 \pm 1,37)$ року. Усім хворим проводили коронарографію вінцевих судин серця у стандартних проекціях за допомогою ангиографа Siemens Axiom Artis. Вміст АДМА встановлювали імуноферментним методом, використовуючи комерційну систему тестування «Immunodiagnostik» компанії ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія), ІАП–1 – також імуноферментним методом, використовуючи комерційну тест–систему виробництва фірми Technoclone PAI–1 ELISA Kit (Австрія).

Результати. У хворих із ГІМ незалежно від того, мали вони ЦД2 чи не мали, рівні ІАП–1 та АДМА підвищені у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих з гемодинамічно значущим стенозом (ГЗС) КА (70% і більше) визначено підвищення рівнів ІАП–1 та АДМА як за наявності, так і за відсутності ЦД2 ($p < 0,05$). У хворих із ГІМ та дифузним ураженням (ДУ) КА як із супутнім ЦД2, так і без нього рівні ІАП–1 та АДМА були достовірно вище, ніж у хворих без ДУ КА ($p < 0,05$).

Висновки. Порівняння площ під ROC–кривими показало, що більшу діагностичну цінність для прогнозування ДУ КА у хворих із ГІМ та супутнім ЦД2 має ІАП–1, ніж АДМА. Рівні ІАП–1 та АДМА доцільно визначати для прогнозування ГЗС КА та діагностики ДУ коронарного русла з тим, щоб проводити профілактику розвитку ускладнень ГІМ.

Ключові слова: інгібітор активатора плазміногену 1 типу; асиметричний диметиларгінін; гострий інфаркт міокарда; стеноз коронарних артерій; цукровий діабет 2-го типу.

Abstract

Objective. To estimate the levels of inhibitor of the plasminogen activator type 1 (IPA–1) and asymmetrical dimetilarginin (ADMA) in patients with an acute myocardial infarction (AMI), depending on presence or absence of diabetes mellitus type II (DM2) and character of the coronary arteries (CA) affection, as well as their prognostic significance concerning degree of the coronary vessels atherosclerotic changes.

Materials and methods. There were examined 130 patients, 44 (33,85%) – women and 86 (66,15%) – men. All the patients were distributed into two groups: the main – 73 patients with AMI and concurrent DM2, among which there were 43 men and 30 women, average ageing (62.73 ± 1.39) yrs old, and a comparative one – 57 patients with AMI without DM2, including 43 men and 14 women, average ageing (63.98 ± 1.47) yrs old. Control group consisted of 20 practically healthy persons (including 10 men and 10 women, average ageing (60.85 ± 1.37) yrs old). In all the patients a coronarography in standard projections was conducted, using angiograph Siemens Axiom Artis. The ADMA content was established, using immunoassay method, with the help of a commercially available test–system «Immunodiagnostik», manufactured by the ADMA Xpress ELISA Kit (Austria) company, IPA–1 – by immunoassay method as well, using a commercially available test–system, manufactured by Technoclone PAI–1 ELISA Kit (Austria) firm.

Results. In the patients, suffering AMI, not depending on the DM2 presence or absence, the IPA–1 та ADMA levels are raised, comparing with a control group ($p < 0.05$). In the patients, suffering hemodynamically significant stenosis (HSS) of CA (70% and more) there were registered the raised levels of IPA–1 and ADMA while the DM2 presence or absence ($p < 0.05$). In the patients, suffering an AMI and diffuse affection (DA) of CA, with concurrent DM2 or without it, the levels of IPA–1 and ADMA were trustworthily higher, than in the patients without DA of CA ($p < 0.05$).

Conclusion. Comparison of squares under the ROC–curves have shown, that IPA–1 has more diagnostic significance for prognosis of DA of CA in patients with an AMI and concurrent DM2, than ADMA. It is expedient to determine the levels of IPA–1 and ADMA for prognosis of HSS of CA and diagnosis of the coronary bed DA with the objective to prevent the development of the AMI complications.

Keywords: inhibitor of the plasminogen type 1 activator; asymmetrical dimetilarginin; acute myocardial infarction; stenosis of coronary arteries; diabetes mellitus type II.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є однією з причин смерті населення. З високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень асоціюються також деякі показники ендотеліальної дисфункції, яким належить ключова роль у патогенезі розвитку зазначених ускладнень, що обумовлює актуальність вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, у тому числі у хворих із ЦД2, для яких характерний прискорений розвиток атеросклерозу [1].

Одним із найнебезпечніших факторів ризику розвитку ГІМ є ЦД. Він може ускладнювати ГІМ [2]. Дисфункція ендотеліальної судинорозширювальної системи супроводжується зниженням рівня оксиду азоту (NO), що характерно для пацієнтів, котрим загрожує захворювання КА, тому на підставі коронарної вазодилататорної дисфункції можна судити про тривале прогресування атеросклерозу та частоту серцево-судинних ускладнень [3, 4].

Відомо, що ендотелій, який покриває судинну стінку, є ключовим регулятором судинного гомеостазу. У нормі судинної фізіології NO відіграє вирішальну роль, підтримуючи судинну стінку у стані виникнення через його прямий вазодилатуючий ефект гальмування запалення, проліферації клітин та тромбозу [5]. Субстратом для синтезу NO під дією ендотеліальної NO-синтази є L-аргінін – основна ендогенна амінокислота. В організмі L-аргінін, як і інші амінокислоти, зазнає різних метаболічних змін. Зокрема, на L-аргінінові залишки, що входять до складу різних білків як в ендотелії, так і в інших тканинах, під дією ферментів переносяться метильні групи і утворюють метильовані амінокислоти, в тому числі АДМА, який може спричиняти розвиток ендотеліальної дисфункції [6].

У нещодавно опублікованому мета-аналізі С. Хуан і співавтори повідомили, що з підвищенням рівня АДМА підвищується ризик розвитку коронарної хвороби серця [7].

Високий ризик судинних ускладнень спонукає до вивчення патогенетичних механізмів тромбоутворення при ЦД2. ІАП-1 є одним із інгібіторів серинових протеаз і основного інгібітора фібринолізу в системі активатора плазміногену [8]. Висока концентрація ІАП-1 відіграє ключову роль в патогенезі артеріального і венозного тромбозу, а отже, сприяє його виникненню [9]. Тому в останні роки дослідники значну увагу приділяють впливу зазначених чинників на розвиток серцево-судинних захворювань. Однак діагностичне значення ІАП-1 та АДМА щодо прогресування ураження судин у пацієнтів з ГІМ та ЦД2 і без нього вивчено недостатньо.

Мета дослідження: оцінити рівні ІАП-1 та АДМА у хворих з ГІМ у залежності від наявності або відсутності ЦД2 та характеру ураження КА, а також їх прогностичне значення щодо ступеня розвитку атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 130 хворих, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Обласної клінічної лікарні – Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Харкова, серед яких 44 (33,85%) жінки та 86 (66,15%) чоловіків. Усіх пацієнтів розподілено на дві гру-

пи. Основну (1-шу) групу склали 73 хворих із ГІМ і супутнім ЦД2, 43 чоловіки та 30 жінок, середній вік яких становив $(62,73 \pm 1,39)$ року. Порівняльну групу (2-гу) склали 57 хворих із ГІМ без ЦД2, 43 чоловіки та 14 жінок, середній вік яких становив $(63,98 \pm 1,47)$ року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, 10 чоловіків та 10 жінок, середній вік яких становив $(60,85 \pm 1,37)$ року.

У 1-й та 2-й групах були виокремлені хворі з ГЗС КА і без ГЗС КА. Оцінюючи гемодинамічну значущість ураження коронарного русла, ми орієнтувалися на анатомічну класифікацію ураження КА, згідно з якою гемодинамічно значущим прийнято вважати стеноз КА понад 70%, а гемодинамічно незначущим – менше 70% [10]. У 1-й групі зі стенозом КА менше 70% було 28 хворих, зі стенозом КА 70% і більше – 45, у 2-й групі – 24 та 33 хворих відповідно. Також в обох групах були виокремлені хворі з дифузним (полісегментарним) ураженням КА і без нього. У 1-й групі з ДУ КА було 23 хворих, без – 50, у 2-й групі – 6 та 51 хворий відповідно.

Діагноз ГІМ встановлювали згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях» [11].

Тривалість ЦД2 у хворих з ГІМ становила від одного до 30 років. Діагностували ЦД2 відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення ЦД.

Критерієм невключення хворих до дослідження була наявність ревматологічних, онкологічних хвороб, дифузних захворювань сполучної тканини, захворювань гіпофіза та гіпоталамуса, щитоподібної залози, симптоматичної гіпертензії. Усім хворим проводили коронарографію вінцевих судин серця у стандартних проекціях за допомогою ангиографа Siemens Axiom Artis. Вміст АДМА визначали імуноферментним методом, використовуючи комерційну систему тестування «Immunodiagnostik» компанії ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія). ІАП-1 – також імуноферментним методом, використовуючи комерційну тест-систему виробництва фірми Technoclone PAI-1 ELISA Kit (Австрія). Дизайн дослідження погоджено комісією з біоетики Університету. Усі пацієнти, залучені до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну комп'ютерну обробку результатів проведено з використанням комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та програмного пакета «Statistica 10,0» (StatSoft Inc, США). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критеріїв Вілкоксона, Колмогорова – Смирнова, Шапіро – Уїлкса. У разі нормального розподілу використовували методи параметричної статистики, ненормального – непараметричної. Для оцінки специфічності і чутливості діагностичної моделі застосовували ROC-аналіз із розрахунком площі під ROC-кривою – Area Under Curve (AUC). Модель вважали адекватною, якщо площа під ROC-кривою перевищувала 0,5 при зна-

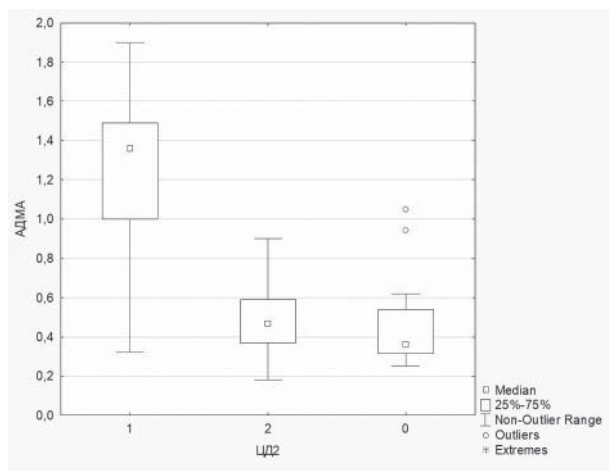


Рис. 1.

Рівні АДМА у хворих із ГМ та супутнім ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД2 та контрольною групою.

ченні $p < 0,05$. Також було оцінено довірчий інтервал (ДІ). Значення AUC 0,5 – 0,6 оцінювали як низьку, 0,6 – 0,7 – середню, 0,7 – 0,8 – добру і більше 0,8 – високу прогностичну значущість методу діагностики.

Статистичну значущість відмінностей між групами у разі нормального розподілу оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента, ненормального – U-критерію Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ [12].

Результати

У хворих із ГМ як за наявності, так і за відсутності супутнього ЦД2 виявлено підвищення рівнів ІАП-1 та АДМА у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) (рис. 1).

Крім того, у пацієнтів 1-ї групи у порівнянні з 2-ю групою статистично значущо підвищувалися рівні ІАП-1 – $(62,59 \pm 1,50)$ та $(52,09 \pm 1,63)$ нг/мл та АДМА – $(1,21 \pm 0,04)$ та $(0,49 \pm 0,02)$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$) (рис. 2).

За наявності стенозу КА понад 70% виявлено підвищення рівнів АДМА на 58,9% у пацієнтів 1-ї групи у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи – $(1,41 \pm 0,05)$ та $(0,58 \pm 0,03)$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). У разі ДУ КА рівень АДМА у хворих із супутнім ЦД2 був на 55,2% вище, ніж у пацієнтів без ЦД2 – $(1,54 \pm 0,35)$ та $(0,69 \pm 0,07)$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Щодо вмісту ІАП-1 у сироватці крові хворих зі стенозом КА 70% і більше, то він у хворих із су-

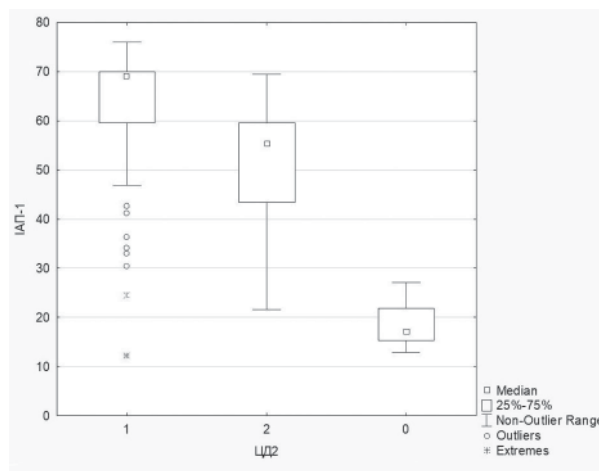


Рис. 2.

Рівні ІАП-1 у хворих із ГМ та супутнім ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД2 та контрольною групою.

путнім ЦД2 був на 15,1% вище у порівнянні з хворими без ЦД2 – $(70,12 \pm 1,91)$ та $(59,54 \pm 2,22)$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$). За наявності ДУ КА рівень ІАП-1 становив $(70,67 \pm 2,68)$ нг/мл – у пацієнтів 1-ї групи та $(65,60 \pm 5,46)$ нг/мл – у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$).

Шляхом оцінки предикторних властивостей маркерів ІАП-1 та АДМА у прогнозуванні ГЗС КА за допомогою ROC-аналізу отримані такі дані: щодо АДМА чутливість та специфічність методу високі і становлять 78,57 та 100% відповідно, AUC ROC-кривої – $0,942 \pm 0,028$ (95% ДІ 0,861 – 0,983), $p < 0,0001$; щодо ІАП-1 – чутливість та специфічність методу становлять 100 і 100% відповідно, AUC ROC-кривої – 1,000 (95% ДІ 0,951 – 1,000), $p < 0,0001$ (рис. 3). Різниця між AUC ROC-кривих щодо значення рівнів ІАП-1 та АДМА для прогнозування ГЗС КА склала $0,058 \pm 0,028$ та була статистично значущою ($p < 0,0001$).

Також ми оцінювали предикторну роль рівнів ІАП-1 та АДМА у прогнозуванні ДУ КА (рис. 4). Визначено, що предикторна цінність рівня АДМА для прогнозування ДУ КА вище, ніж ІАП-1: щодо АДМА чутливість і специфічність методу становили 90 і 91,3% відповідно, AUC ROC-кривої – $0,955 \pm 0,023$ (95% ДІ 0,879 – 0,990); $p < 0,0001$; щодо ІАП-1 чутливість і специфічність методу становили 67,31 та 100% відповідно, AUC ROC-кривої – $0,883 \pm 0,037$ (95% ДІ 0,790 – 0,945), $p < 0,0001$. Різниця між AUC ROC-кривих щодо значення рівнів ІАП-1 та АДМА для прогнозування

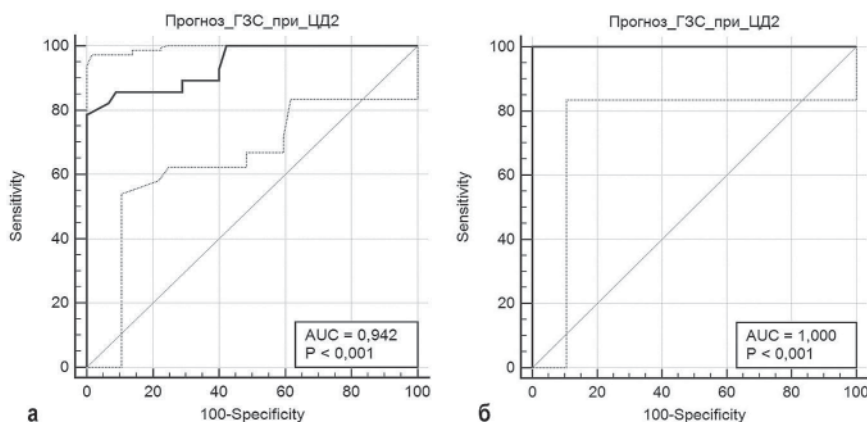


Рис. 3.

Моделі прогнозування ГЗС КА за рівнями АДМА (а) та ІАП-1 (б).

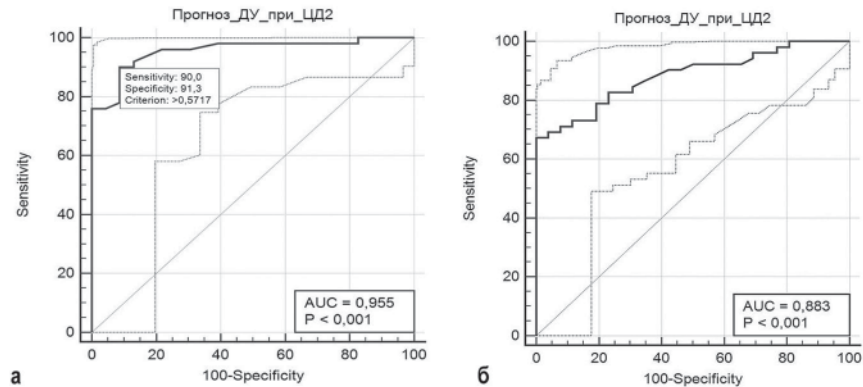


Рис. 4.
Моделі прогнозування ДУ КА
за рівнями АДМА (а) та ІАП-1 (б).

наявності ДУ КА склала $0,072 \pm 0,014$ і була статистично значущою ($p < 0,001$).

Обговорення

Отримані нами дані свідчать про підвищення вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції, а саме ІАП-1 та АДМА, у сироватці крові у пацієнтів із ГІМ і супутнім ЦД2 та про їх високу предикторну властивість щодо діагностики наявності та ступеня вираженості стенотичного ураження КА, а також підтверджують вплив ендотеліальної дисфункції та маркерів тромбоутворення на розвиток і прогресування атеросклеротичного стенозу вінцевих судин, особливо вираженого на фоні супутнього ЦД2.

Шляхом порівняння AUC ROC-кривих щодо значення рівнів ІАП-1 та АДМА для прогнозування наявності ГЗС коронарних судин встановили більшу предикторну цінність ІАП-1, проте для прогнозування наявності ДУ коронарних судин більшу діагностичну цінність мав АДМА.

Визначення рівнів ІАП-1 та АДМА у сироватці крові хворих із ГІМ має велике значення у прогнозуванні як ГЗС КА, так і їх ДУ, що необхідно враховувати під час проведення діагностики та лікування ГІМ та прогнозування ймовірних несприятливих серцево-судинних ускладнень.

Висновки

1. Стенотичне ураження коронарних судин на 70% і більше визначено у 45 (61,64%) хворих із ГІМ та супутнім ЦД2 та у 33 (57,89%) хворих без ЦД2.

2. У хворих із ГІМ і супутнім ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД2 за наявності ГЗС КА встановлено підвищення рівнів ІАП-1 на $15,09\% - (70,12 \pm 1,91)$ та $(59,54 \pm 2,22)$ нг/мл відповідно та АДМА на $58,87\% - (1,41 \pm 0,05)$ та $(0,58 \pm 0,03)$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$).

3. Наявність ГЗС КА у пацієнтів із ГІМ та супутнім ЦД2 і без ЦД2 асоціюється більшою мірою з підвищенням рівня ІАП-1, ніж АДМА (чутливість прогностичної моделі 100 та 78,57% відповідно), що вказує на виражену роль цього маркера у розвитку атеросклеротичного ураження та тромбоутворення коронарних судин.

4. На підставі побудови моделі прогнозу ДУ коронарних судин можна судити про більш точну предикторну властивість АДМА (AUC під ROC-кривою 0,955, ДІ 0,879 – 0,990), ніж ІАП-1, хоча останній мав теж досить високу предикторну властивість (AUC під ROC-кривою 0,883, ДІ 0,790 – 0,945), що свідчить про його роль у патогенезі

розвитку ендотеліальної дисфункції ($p < 0,001$).

5. Визначення рівнів ІАП-1 та АДМА доцільно застосовувати як у прогнозуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин, так і в діагностиці ГЗС КА та ДУ коронарного русла, що сприятиме покращенню діагностики та профілактики розвитку ускладнень ГІМ.

References

1. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014 Dec;25(8):713–24. doi: 10.1097/MCA.0000000000000178.
2. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Nov 23;355:i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953.
3. Bohlen HG. Nitric oxide and the cardiovascular system. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):808–23. doi: 10.1002/cphy.c140052.
4. Gaiz A, Mosawy S, Colson N, Singh I. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:679–86. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.121.
5. Dong Y, Wu Y, Choi HC, Wang S. Diabetic endothelium dysfunction, cardiovascular complications, and therapeutics. *J Diabetes Res.* 2016;2016:5349801. doi:10.1155/2016/5349801.
6. Franceschelli S, Ferrone A, Pesce M, Riccioni G, Speranza L. Biological functional relevance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2013 Dec 16;14(12):24412–21. doi: 10.3390/ijms141224412.
7. Xuan C, Tian QW, Li H, Zhang BB, He GW, Lun LM. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Mar;23(5):502–10. doi: 10.1177/2047487315586094.
8. Fortenberry YM. Plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors: a patent review (2006–present). *Expert Opin Ther Pat.* 2013 Jul;23(7):801–15. doi: 10.1517/13543776.2013.782393.
9. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017 May; 6(6). pii: e004918. doi: 10.1161/JAHA.116.004918.
10. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care: Stable ischemic heart disease [Internet]. Kyiv: Ministry of Healthcare of Ukraine; 2016 Mar 02 No. 152 [cited 2018 Mar 31]. Available from http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMI_IH.pdf. [in Ukrainian].
11. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation of segment ST [Internet]. Kyiv: Ministry of Healthcare of Ukraine; 2014 Jul 02 No. 455 [cited 2018 Mar 31]. Available from http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455nakaz_GKS.pdf. [in Ukrainian].
12. Moskalenko VF, editor. *Biostatystyka*. Kyiv: Knyha plius; 2009. 184 p. [in Ukrainian].