

УДК 616.12-005.4-074

ВИВЧЕННЯ РІВНЯ АСИМЕТРИЧНОГО ДІМЕТИЛАРГІНІНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Себов Д.М., Боровик О.П., Коротаєва В.А.
Одеський національний медичний університет
sebov@cardica.ua

Вивчався рівень асиметричного диметиларгініну (АДМА) плазми у пацієнтів з ІХС і коронарним синдромом Х (КСХ) з урахуванням особливостей коронарної анатомії, у порівнянні з даними пацієнтів ІХС з початковим атеросклерозом коронарних артерій. У дослідження увійшли 365 пацієнтів, контрольну групу з яких склали 148 пацієнтів, хворих на ІХС зі стабільною стенокардією I-III ФК з ангиографічними проявами початкового атеросклерозу коронарних артерій. Основна група складалася з 217 пацієнтів, хворих на ІХС з ангінозних нападами і інтактними коронарними артеріями (КСХ), з яких у 148 була присутня виражена звитість коронарних артерій (ВЗКА).

Рівень АДМА суттєво ($p = 0,0003$) був вищим у пацієнтів з КСХ в порівнянні з групою початкового атеросклерозу, що виявляє ведучу роль дисфункції ендотелію при коронарному синдромі Х у порівнянні з групою початкового атеросклерозу. Отримано дані за гетерогенність пацієнтів, хворих на ІХС з КСХ за кардіометаболічними показниками: у групі з особливостями коронарної анатомії за типом ВЗКА отримані достовірно кращі показники при ідентичних ішемічних проявах, що свідчить про більшу самостійну гемодинамічну значущість коронарної звитості, і, водночас, переважну складову гуморальної дисфункції у розвитку ішемії міокарда у пацієнтів з КСХ без ВЗКА.

Визначено клінічну значущість АДМА як кардіометаболічного специфічного маркера у хворих на ІХС: встановлено достовірне його підвищення у пацієнтів з КСХ без ВЗКА, що доводить ендотеліальну дисфункцію ведучим патогенетичним фактором розвитку ІХС при відсутності анатомічних та патологічних змін коронарних судин.

Ключові слова: асиметричний диметиларгінін, коронарний синдром Х, виражена звитість коронарних артерій.

Асиметричний диметиларгінін (АДМА) являє собою метильоване похідне амінокислоти L-аргініну. Будучи структурним аналогом L-аргініну, АДМА має здатність гальмувати синтазу оксиду азоту (NO), що призводить до зменшення утворення NO в кровоносних судинах і інших тканинах. В останні роки значна увага дослідників привертає потенційна роль АДМА у розвитку серцево-судинних захворювань: існування кореляції між підвищенням рівня АДМА в плазмі крові і розвитком ендотеліальної дисфункції, а також судинних ускладнень було підтверджено в багатьох епідеміологічних і експериментальних дослідженнях [1-2].

Підвищений рівень АДМА був виявлений при різних серцево-судинних захворюваннях, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС). Відповідно до даних останніх досліджень, підвищений рівень АДМА в плазмі крові спостерігався в поєднанні з такими факторами ризику ІХС, як гіперхолестеринемія, гіпертензія, цукровий діабет тип 2 та інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, гіпергомоцистеїнемія, хронічна ниркова недостатність [3-4].

Збільшення концентрації АДМА в плазмі крові було виявлено у пацієнтів з інфарктом міокарда в порівнянні з контрольною групою, кілька клінічних досліджень виявили пряму залежність смерт-

ності після перенесеного інфаркту міокарда від концентрації АДМА в плазмі крові незалежно від інших традиційних факторів ризику [5]. В одному з проспективних досліджень було виявлено, що рівень АДМА в плазмі крові був підвищений у пацієнтів з ІХС порівняно зі здоровими особами, причому нестабільна стенокардія супроводжувалася значно більш вираженим підвищенням рівня АДМА, ніж стабільна стенокардія [6-7]. В іншому дослідженні з періодом спостереження 24 року Leong і співавт. виявили асоціацію збільшеного рівня АДМА в крові з підвищенням частоти інфаркту міокарда та інсульту у жінок [8]. Але вивчення рівня АДМА при коронарному синдромі Х, зокрема з урахуванням особливостей коронарної анатомії до цих пір не проводилось.

Мета — вивчити рівень АДМА плазми у пацієнтів з ІХС і коронарним синдромом Х з урахуванням особливостей коронарної анатомії, у порівнянні з даними пацієнтів ІХС з початковим атеросклерозом коронарних артерій.

Матеріал і методи

У дослідження увійшли 365 пацієнтів, контрольну групу з яких склали 148 пацієнтів, хворих на ІХС зі стабільною стенокардією I-III ФК з ангіографічними проявами початкового атеросклерозу коронарних артерій. Основна група складалася з 217 пацієнтів, хворих на ІХС з ангінозних нападами і інтактними коронарними артеріями (коронарний синдром Х). Також вивчалась морфологія інтактних коронарних артерій, яких за ознакою вираженої звитості коронарних артерій (ВЗКА) було розподілено відповідно у підгрупу «Х+» (присутній ВЗКА у 148 осіб), та підгрупу «Х-» (без ВЗКА, 69 осіб). Використовувались наступні критерії встановлення феномену вираженої звитості коронарних артерій [9]:

- відсутність будь-якого (початкового або значущого) атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними візуальної оцінки;
- наявність двох і більше послідовних

180-градусних поворотів у крупній епікардіальній артерії, які оцінюються візуально при коронарній ангіографії.

Обидві групи були порівнянні за віком, статтю, супутньої патології. Всім пацієнтам проводилося визначення рівня АДМА плазми крові, яке проводилось непрямою імуноферментною методикою із застосуванням тест-системи "ADMA" (виробник — immunodiagnostik, Німеччина). Референтними величинами (норма) вважались (0,26-0,64) мкмоль/л.

Результати та їх обговорення

Отримані дані представлені у вигляді таблиці. Вихідний рівень АДМА у пацієнтів контрольної "К" та основної групи "Х" склав в середньому (0,63 ± 0,02) мкмоль/л та (0,71 ± 0,02) мкмоль/л ($p = 0,0003$). Тобто, підвищення рівня АДМА був достовірно вищим у пацієнтів з КСХ в порівнянні з групою початкового атеросклерозу, що виявляє ведучу роль дисфункції ендотелію при коронарному синдромі Х у порівнянні з групою початкового атеросклерозу.

За результатами попередніх досліджень було встановлено, що є деякі відмінності між підгрупами хворих з КСХ від присутності ВЗКА (за рівнем ліпопротеїдів низької щільності, лептину тощо) [10]. Тому було досліджено залежність рівня АДМА при внутрішньогруповому аналізі хворих на ІХС з КСХ в залежності від наявності синдрому ВЗКА з метою довести гіпотезу гетерогенності цієї групи хворих за АДМА, в розрізі патоморфологічних коронарних ознак. За отриманими результатами очікувані відмінності від АДМА також були встановлені. Рівень АДМА в контрольній групі в середньому був достовірно нижче за обидві основні підгрупи "Х+" та "Х-" — (0,71 ± 0,02) мкмоль/л та (0,80 ± 0,04) мкмоль/л ($p = 0,008$ та $p = 0,0001$ відповідно).

Отримані достовірні внутрішньогрупові відмінності за АДМА свідчать про гетерогенність пацієнтів, хворих на ІХС з КСХ за кардіометаболічними показниками: у групі з особливостями коронарної

анатомії за типом ВЗКА отримані достовірно кращі показники при ідентичних ішемічних проявах, що свідчить, скоріше за всього, про більшу самостійну гемодинамічну значущість коронарної звитості, і, водночас, переважну складову гуморальної дисфункції у розвитку ішемії міокарда у пацієнтів з КСХ без ВЗКА.

Таким чином, вивчення АДМА, як нового фактора ризику серцево-судинних захворювань асоційованого з порушенням продукції оксиду азоту є ключовим моментом розвитку клінічних ознак ішемії міокарда у пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х.

Висновки

Встановлено клінічну значущість асиметричного диметіларгініну як кардіометаболічного специфічного маркеру у хворих на ІХС: встановлено достовірне його підвищення у пацієнтів з КСХ без ВЗКА, що доводить ендотеліальну дисфункцію ведучим патогенетичним фактором розвитку ІХС при відсутності анатомічних та патологічних змін коронарних судин.

Література (References)

1. Boger R.H. ADMA: an emerging cardiovascular risk factor / R.H. Boger, J.P. Cooke, P. Vallance // Vasc Med, 2005. –Vol.10 -Suppl 1. S1”S2.
2. Kielstein J.T Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans / J.T. Kielsteinm B. Impraim, S. Simmel et al. / Circulation, 2004. –Vol.109. –P.172”177.
3. Korandji C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and hyperhomocysteinemia in patients with acute myocardial infarction / C. Korandji, M. Zeller, J.C. Guillard et al. // Clin. Biochem., 2007. –Vol.40. –P.66”72.
4. Krzyzanowska K. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in pa-

Таблиця

Показники рівня АДМА у хворих на ІХС з початковим атеросклерозом та інтактними коронарними артеріями

Показник	Контрольна група "К" (n = 148)	Основна група "Х" (n = 217)		Достовірність відмінності, t (p)		
		Основна група "Х+" (n = 148)	Основна група "Х-" (n = 69)	t (p ₁)	t (p ₂)	t (p ₃)
АДМА, М ± m мкмоль/л	0,63 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,71 ± 0,02	2,78 (p = 0,008)	3,91 (p = 0,0003)	4,13 (p = 0,0001)
			0,80 ± 0,04			2,13 (p = 0,04)

Примітка. p₁ — рівень статистичної значущості відмінностей контрольної групи "К" та основної групи "Х+"; p₂ — рівень статистичної значущості відмінностей між контрольною групою "К" та основною групою "Х-"; p₃ — рівень статистичної значущості між основними підгрупами "Х+" та "Х-".

- tients with type 2 diabetes / K. Krzyzanowska, F. Mittermayer, M. Wolzt et al. // Diabetes Care, 2007. –Vol.30. –P.1834”1839.
5. Zeller M. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction / M. Zeller, C. Korandji, J.C. Guillard et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2008. –Vol.28. –P.954”960.
6. Schnabel R. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study / R. Schnabel, S. Blankenberg, E. Lubos et al. // Circ. Res., 2005. –Vol.97. –P.53”59.
7. Duckelmann C. Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure / C. Duckelmann, F. Mittermayer, D.G. Haider et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2007. –Vol.27. –P.2037”2042.
8. Schulze F. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study / F. Schulze, H. Lenzen, C. Hanefeld et al. // Am. Heart J., 2006. –Vol.152. –P.493”498.
9. Groves SS. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease / SS Groves, AC Jain, BE Warden et al. // W.V.Med.J, 2009. –Vol.105(4).-P.14-17.
10. Sebov D.M. Leptin and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome / Efremenkova L.N., Sebov D.M., Gala A.V. / Laboratory diagnostics. Eastern Europe. - №1 (05). - 2013. -S.32-37. (Себов Д.М. Лептин и эндотелиальная дисфункция у больных с метаболическим синдромом / Ефременкова Л.Н., Себов Д.М., Галаев А.В. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — №1 (05). — 2013. - С.32-37.)

Резюме

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ АСИММЕТРИЧНОГО
ДИМЕТИЛАРГИНИНА У БОЛЬНЫХ

С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Себов Д.М., Боровик Е.П.,
Коротаева В.А.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса

Изучался уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) плазмы у пациентов, больных ИБС и коронарным синдромом X с учетом особенностей коронарной анатомии в сравнении с данными пациентов, больных ИБС с начальным атеросклерозом коронарных артерий. В исследование вошли 365 пациентов, контрольную группу из которых составили 148 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией I-III ФК и ангиографическими признаками начального атеросклероза коронарных артерий. Основная группа состояла из 217 пациентов с ИБС и ангинозными приступами при интактных коронарных артериях — коронарный синдром X (КСХ), из которых у 148 присутствовала выраженная извитость коронарных артерий (ВИКА).

Уровень АДМА был существенно ($p = 0,0003$) выше у пациентов с КСХ по сравнению с группой начального атеросклероза, что определяет ведущую роль дисфункции эндотелия при КСХ по сравнению с группой начального атеросклероза. Получены данные о гетерогенности пациентов с ИБС и КСХ по кардиометаболическим показателям: в группе с особенностями коронарной анатомии по типу ВЗКА полученные достоверно лучшие показатели АДМА при идентичных ишемических проявлениях, что свидетельствует о большей самостоятельной гемодинамической значимости коронарной извитости. Установлена клиническая значимость АДМА как кардиометаболического специфического маркера у больных ИБС: установлено достоверное его повышение у пациентов с КСВ без ВЗКА, что представляет эндотелиальную дисфункцию ведущим патогенетическим фактором развития ИБС при отсутствии анатомических и патологических изменений коронарных сосудов.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, коронарный синдром X, выраженная извитость коронарных артерий.

Summary

STUDY OF ASYMMETRIC
DIMETHYLARGININE LEVEL IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITHOUT
CORONARY ATHEROSCLEROTIC LESION

Sebov D.M., Borovik E.P., Korotaeva V.A.

Odessa National Medical University, Odessa

Objectifs. The level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the plasma of patients with coronary artery disease and coronary X syndrome (CXS) was studied, allowing for the coronary anatomy compared with those of patients with coronary artery disease with initial coronary atherosclerosis.

Methods. 365 patients were investigated, including 148 patients in control group with coronary artery disease (CAD), stable angina pectoris and initial angiographic signs of coronary artery atherosclerosis. The main group was consisted on 217 patients with coronary artery disease and angina attack with intact coronary arteries (CXS), including 148 patients with severe coronary tortuosity (SCT).

Results. ADMA level was significantly ($p = 0.0003$) higher in patients with CXS as compared to the initial group of atherosclerosis, which determines the leading role of endothelial dysfunction in group of patients with CXS. The data on the heterogeneity of patients with CAD and CSX by cardiometabolic indices obtained. The group of patients with SCT has significantly better ADMA, also that one indicates a own hemodynamic significance of the severe coronary tortuosity.

Conclusion. The clinical significance of ADMA level determines it as a specific cardiometabolic marker in patients with CAD. The significant elevation of ADMA level in patients with CAD, CXS without SCT determines the endothelial dysfunction as a leading pathogenic factor for CAD development in the absence of anatomical and pathological changes in coronary vessels.

Key words: asymmetric dimethylarginine, coronary X syndrome, severe coronary tortuosity.

Впервые поступила в редакцию 04.09.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования