

## ЗНАЧЕННЯ СІРКОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ПЛАЗМИ КРОВІ В ПРОГНОЗУВАННІ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST У ХВОРИХ, ЯКИМ НЕ ПРОВОДИЛИ РЕПЕРФУЗІЙНУ ТЕРАПІЮ

*Яременко О.Б.* (ORCID 0000-0003-2095-5819),

*Іорданова Н.Х.* (ORCID 0000-0003-4776-510X),

*Дудка П.Ф.* (ORCID 0000-0001-6286-0178)

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

*[nataliordanova@gmail.com](mailto:nataliordanova@gmail.com)*

**Актуальність.** Процеси транссульфування гомоцистеїну є важливим елементом захисту клітин від ішемічно-реперфузійного пошкодження. В клінічних дослідженнях N-ацетилцистеїн зменшував зону некрозу у хворих на гострий інфаркт міокарду з елевацією ST (ГІМелST).

**Мета:** оцінити значення вихідних рівнів сірковмісних амінокислот (САК) в плазмі крові хворих на ГІМелST, яким не проводили реперфузійну терапію (РТ), в прогнозуванні розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка (СДЛШ) та гострої лівошлуночкової недостатності (ЛШН).

**Матеріал та методи.** Обстежено 92 хворих з ГІМелST без РТ. У них досліджували вміст вільних САК (гомоцистеїну, цистеїну та метіоніну) в плазмі крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії.

**Результати.** Розвиток ускладнень (гострої ЛШН та СДЛШ) асоціювався зі зростаннями вихідних рівнів САК: переважно цистеїну та метіоніну, які максимально зростали (на 71,7%,  $p < 0,01$ , та 41,3%,  $p < 0,05$ , відповідно) у хворих із ранньою СДЛШ порівняно з хворими з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)  $> 40\%$ . При багатофакторному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що рівень цистеїну був незалежним від анамнестичних і лабораторних показників фактором ризику ранньої (в день госпіталізації) СДЛШ (ВШ=17,4;  $p < 0,001$ ). Рівень цистеїну  $> 0,49$  мг/дл, як маркер ризику ранньої СДЛШ, характеризувався чутливістю 73,9% і специфічністю 65,2% (AUC=0,72,  $p = 0,006$ ). Багатофакторний аналіз із введеними в логістичну регресійну модель лабораторними показниками виявив, що метіонін був незалежним фактором ризику розвитку гострої ЛШН в день госпіталізації (ВШ=25,9;  $p < 0,001$ ). Рівень метіоніну був чинником ризику стійкої/пізньої (на третю добу та пізніше) ЛШН в загальній вибірці хворих на ГІМелST, незалежним як від демографічних та клініко-анамнестичних чинників ризику (ВШ=68,7;  $p < 0,0001$ ), так і від лабораторних факторів ризику (ВШ=42,5;  $p < 0,0001$ ). Гіперметіоніємія  $> 0,31$  мг/дл була маркером прогнозування розвитку стійкої/пізньої ЛШН з чутливістю 87,5% та специфічністю 63,3% (AUC=0,77;  $p < 0,0001$ ). Концентрація метіоніну була також предиктором виникнення стійкої/пізньої ЛШН у хворих з ФВЛШ  $> 40\%$  незалежно від демографічних та анамнестичних факторів (ВШ=113,3;  $p < 0,0001$ ). Для концентрації метіоніну  $> 0,41$  мг/дл чутливість і специфічність у передбаченні розвитку стійкої/пізньої ЛШН у хворих з ФВЛШ  $> 40\%$  становили 80,0% і 81,0% відповідно (AUC=0,80;  $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Ускладнений перебіг ГІМелST без РТ асоціюється зі зростанням сумарного вихідного вмісту САК в плазмі крові за рахунок зростання переважно концентрацій цистеїну та метіоніну. Більший рівень цистеїну асоціюється із ранньою СДЛШ незалежно від наявності анамнестичних маркерів ризику та рівня креатиніну в плазмі крові. У хворих на ГІМелST без РТ ризик розвитку стійкої/пізньої ЛШН (на третю добу і пізніше) асоціюється з вищим рівнем метіоніну незалежно від наявності демографічних, анамнестичних і клініко-лабораторних факторів ризику.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, систолічна дисфункція лівого шлуночка, гостра лівошлуночкова недостатність, сірковмісні амінокислоти.

**Актуальність.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є основною причиною смерті від серцево-судинних захворювань в Україні та усьому світі. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні ГІМ та впровадженню реперфузійних методів лікування, в Україні реальна частота проведення перкутанних коронарних втручань залишається низькою та суттєво відрізняється від аналогічних показників у розвинених країнах.

Тому вивчення патогенетичних механізмів та розробка методів лікування, що сприяють зменшенню розвитку ускладнень у пацієнтів з ІМ, яким не проводили реперфузійну терапію (РТ), є надзвичайно актуальним [2, 14].

Одним з найважливіших завдань терапії ГІМ, реалізація якого здатна покращити прогноз для хворих, вважається максимально можливе збереження

маси життєздатного міокарда [23]. Цього можна досягнути шляхом механічного та фармакологічного відкриття артерії, що обумовила інфаркт, та лікарських засобів з кардіопротекторними властивостями [20, 25]. Механізми як ендогенної, так і медикаментозної кардіопротекції, які спрямовані на зменшення гострого ішемічно-реперфузійного пошкодження (ІПП), реалізують свої ефекти через посередництво численних ендогенних сигнальних шляхів: RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) [13], SAFE (Survival Activating Factor Enhancement) [16] та системи «ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) – протеїназа G» [7] тощо. Існує достатньо доказів того, що амінокислотний склад плазми крові можна розглядати як один із інтегральних маркерів метаболічних змін, які відбивають стан ендогенних систем кардіопротекції та відбуваються в організмі під впливом захворювання та на тлі лікування [11, 12, 15]. Гіпергомоцистеїнемія є одним із найбільш досліджених амінокислотних маркерів серцево-судинного ризику. В одному з останніх клінічних досліджень за участю хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМелST), яким виконували первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), при порівняльному аналізі вихідних клінічних та лабораторних характеристик хворих зі спонтанною та ЧКВ-обумовленою реперфузією виявили, що вихідний рівень гомоцистеїну ( $<17,55$  мкмоль/л) в плазмі крові, так само як попередня нестабільна стенокардія та нижчий вихідний рівень С-реактивного протеїну, були незалежними предикторами спонтанної реперфузії, яка асоціюється з кращим прогнозом у хворих на ГІМелST [4]. Вважається, що гіпергомоцистеїнемія відбиває зниження потенціалу метилювання [15], а роль гомоцистеїну в патогенезі ішемічної хвороби серця тісно пов'язана з іншими амінотіолами. Виявили, що зростання з різних причин рівня гомоцистеїнемії супроводжується зменшенням частини зв'язаних з білками плазми цистеїну та цистеїнілгліцину, що спрямовано на часткову нормалізацію рівня вільного гомоцистеїну за рахунок його зв'язування з білками плазми [8]. Як відомо, білки плазми та мембран клітин уразливі для окислення саме в місцях цистеїнових залишків, а цистеїн є найбільшим пулом позаклітинних амінотіолів і, окислюючись в цистін, нейтралізує активні форми кисню [12]. Цистеїн утворюється в процесі транссульфування метіоніну за участю піридоксальфосфату в якості кофактора. Ензими метіонін-аденозил-трансфераза та аденозин-гомоцистеїназа, які каталізують взаємоперетворення гомоцистеїну і метіоніну з утворенням S-аденозилметіоніну, в плазмі крові відсутні, і через це процеси трансметилювання можуть протікати виключно внутрішньоклітинно. В протилежність, ензими цистатіонін-в-синтаза (каталізує перетворення гомоцистеїну в цистатіонін) і цистатіонін-г-ліаза (перетворює цистатіонін

в цистеїн) секретуються мікровазулярними ендотеліальними клітинами та гепатоцитами і циркулюють в плазмі. Внаслідок цього процеси транссульфування гомоцистеїну можуть відбуватись в плазмі крові, і їх активність є важливим елементом захисту клітин від ІПП [6]. Серед останніх клінічних досліджень на цю тему велику зацікавленість викликають ті, в яких було виявлено позитивний вплив високих доз N-ацетилцистеїну (як при внутрішньокоронарному введенні, так і при внутрішньовенному) на зменшення зони некрозу у хворих на ГІМелST, яким виконували первинне ЧКВ [9, 18]. Одним з механізмів реалізації кардіопротекторних властивостей N-ацетилцистеїну вважають його здатність збільшувати рівень плазмового цистеїну та запобігати окисленню молекул ендотеліальної NO-синтази та її кофактору тетрагідробіоптерину, зниженню біодоступності NO та розвитку феномену no-reflow [18].

Враховуючи зазначене вище вивчення вихідного рівня сірковмісних амінокислот (САК) у хворих на ГІМелST та їх предикторної цінності в розвитку ускладнень захворювання представляється актуальним.

**Мета:** оцінити значення вихідних рівнів САК (цистеїну, гомоцистеїну і метіоніну) в плазмі крові хворих на ГІМелST, яким не проводили реперфузійну терапію (РТ), в прогнозуванні розвитку таких ускладнень захворювання як систолічна дисфункція лівого шлуночка (СДЛШ) та гостра лівошлуночкова недостатність (ЛШН).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 92 хворих на ГІМелST (середній вік  $59,2 \pm 9,3$  року; 61 (66,3%) – чоловіки). Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарда Київської міської клінічної лікарні № 3 в період з жовтня 2006 року по червень 2011 року. Діагноз ГІМелST встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [17]. Середній час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив  $13,2 \pm 8,6$  години. Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були госпіталізація впродовж перших 24 годин від появи симптомів, вік до 74 років, неможливість проведення РТ та письмова інформована згода пацієнтів. Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були наявність постійної форми фібриляції передсердь (ФП), гемодинамічно значущих вад клапанів серця, гострої ЛШН Killip IV в день госпіталізації, хронічної серцевої недостатності (ХСН) ПБ-III стадії, цукрового діабету (ЦД) 1 типу або тяжкої форми ЦД 2 типу в стадії декомпенсації, хронічної супутньої патології внутрішніх органів в стадії декомпенсації, хроніч-

ного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, рівень гемоглобіну <100 г/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв.

Всі хворі отримували стандартне медикаментозне лікування, яке включало ацетилсаліцилову кислоту (97,8%), тіенопіридинові антитромбоцитарні засоби (36,9%), гепарини (100,0%), в-адреноблокатори (88,0%), нітрати (100,0%), інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (53,2%), статини (86,9%).

Стандартне лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів кардіоспецифічних ферментів та/або тропоніну I, коагулограму, розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ (2009).

У всіх хворих досліджували вміст вільних САК (гомоцистеїну, цистеїну та метіоніну) в плазмі венозної крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колункової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі ААА-339 фірми "Mikrotechna" (Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура [1].

Всім хворим в день госпіталізації та на десяту добу проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) з використанням ультразвукової системи "АЛОКА SSD – 1700" (Японія) за загальноприйнятою методикою [3]. При фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)  $d \leq 40\%$  діагностували СДЛШ.

Залежно від значення ФВЛШ, в день госпіталізації було виділено групи хворих із ранньою СДЛШ ( $n=23$ ) та без неї ( $n=69$ ). За аналогічним принципом, на десяту добу було виділено групу хворих зі стійкою / пізньою СДЛШ ( $n=14$ ). Залежно від наявності гострої (в день госпіталізації) ЛШН Killip II-III хворих було розподілено на дві групи: з наявністю цього ускладнення ( $n=42$ ) та без нього ( $n=50$ ). В групі хворих із гострою ЛШН було виділено дві підгрупи: із ранньою СДЛШ ( $n=23$ ) та без неї ( $n=19$ ). Розвиток стійкої/пізньої ЛШН Killip II-III (пізніше 48 годин від часу виникнення захворювання) було діагностовано у 32 хворих: у 15 хворих за відсутності ранньої СДЛШ (з них у 6 хворих не було ознак гострої ЛШН в день госпіталізації). Такий вибір термінів розподілу на ранню та пізню ЛШН був обумовлений патогенетичними особливостями стадійного перебігу ГІМелСТ.

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників отримано при обстеженні 17 практично здорових осіб, співставних з хворими за віком і статтю.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів статистичних програм STATISTICA 7.0 та MedCalc Statistical Software v.12.7.8 з використанням критеріїв  $\chi^2$ , Манна-Уїтні, Уїлкоксона та Спірмена ( $r_s$ ), багатофакторної логістичної регресії (з розрахунком відношення шансів [ВШ] та 95% довірчого інтервалу [95%ДІ]) та ROC аналізу з оцін-

кою площі під ROC-кривою (AUC). У багатофакторний аналіз, крім амінокислотних, вводили інші відомі чинники ризику розвитку ускладнень та показники, за якими спостерігали значущі відмінності між групами: демографічні (вік, стать), анамнестичні (стенокардія напруження, попередні ГІМ, ХСН, ЦД, ожиріння, куріння, час від початку симптомів до госпіталізації), клінічні (локалізація ГІМ, гостра ЛШН, синусова тахікардія, пароксизм ФП в день госпіталізації), лабораторні (вихідні значення лейкоцитів, ШОЕ, загального білка, альбумінів, сечовини, креатиніну в крові, ШКФ). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих з ранньою СДЛШ в день госпіталізації, порівняно з хворими зі збереженою систолічною функцією ЛШ, були підвищеними вихідні рівні цистеїну на 71,7% ( $0,807 \pm 0,478$  мг/дл проти  $0,470 \pm 0,319$  мг/дл,  $p < 0,01$ ) та метіоніну на 41,3% ( $0,455 \pm 0,223$  мг/дл проти  $0,322 \pm 0,174$  мг/дл,  $p < 0,05$ ). Однофакторний логістичний регресійний аналіз підтвердив, що наявність ранньої СДЛШ в день госпіталізації асоціювалася зі зростанням концентрацій цистеїну (ВШ=8,51 [95% ДІ 2,37-30,6],  $p < 0,001$ ) і метіоніну (ВШ=33,6 [95% ДІ 2,63-430,3],  $p < 0,001$ ) в плазмі крові. Як видно, серед зазначених амінокислот найвищий ризик виникнення ранньої СДЛШ у хворих на ГІМелСТ спостерігався за умови вищої метіонінемії. Водночас при багатофакторному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що саме збільшений рівень цистеїну, на відміну від метіоніну, залишався незалежним від інших анамнестичних і лабораторних показників фактором ризику ранньої СДЛШ (ВШ=17,4 [95% ДІ 2,25-135,0],  $p < 0,001$ ). Такий статистично значущий вплив гіперцистеїнемії на розвиток ранньої СДЛШ та водночас відсутність такого впливу на розвиток даного ускладнення з боку гомоцистеїну в нашому дослідженні добре співвідносяться з результатами дослідження інших авторів [5]. Отже, якщо припустити, що зростання цистеїнемії відбиває зниження біодоступності цистеїну для внутрішньоклітинних процесів синтезу, зокрема, глутатіону, а дефіцит останнього, як доведено, корелює з інтенсивністю процесів перекисного окислення та ІРП [12, 24], це може пояснити роль гіперцистеїнемії у виникненні серцево-судинних ускладнень. При ROC-аналізі було виявлено, що зростання концентрації цистеїну  $> 0,490$  мг/дл, як маркер виникнення ранньої СДЛШ, характеризувався чутливістю і специфічністю 73,9% і 65,2% відповідно, а при рівні цистеїну  $> 1,103$  мг/дл специфічність сягала 97,1% (AUC=0,72 [95%ДІ 0,62-0,81],  $p=0,006$ ).

У хворих зі стійкою / пізньою СДЛШ, яка зберігалася на десяту добу госпітального періоду, по-

Таблиця 1

Вихідні рівні САК та амінокислотних співвідношень в плазмі крові хворих на ГІМелST залежно від розвитку гострої ЛШН на тлі наявності чи відсутності ранньої СДЛШ в день госпіталізації

Показник, мг/дл	Здорові особи, n = 17	Всі хворі без гострої ЛШН, n=50	Хворі з гострою ЛШН		
			Всі хворі, n=42	Хворі з ФВЛШ> 40%, n=19	Хворі з ФВЛШ≤ 40%, n=23
Гомоцистеїн	0,061 ± 0,059	0,100 ± 0,106	0,083 ± 0,087	0,066 ± 0,024	0,093 ± 0,106
Цистеїн	0,364 ± 0,202	0,513 ± 0,348	0,603 ± 0,435*	0,357 ± 0,189	0,807 ± 0,478***&&&
Метіонін	0,274 ± 0,086	0,292 ± 0,154	0,430 ± 0,213**##	0,401 ± 0,202	0,455 ± 0,223***##
Цистеїн/метіонін	1,379 ± 0,770	2,775 ± 2,932	1,586 ± 1,349	1,093 ± 0,827#	1,994 ± 1,565&&
Гомоцистеїн/цистеїн	0,217 ± 0,207	0,457 ± 0,686	0,317 ± 0,468	0,241 ± 0,186	0,428 ± 0,701
Гомоцистеїн/метіонін	0,237 ± 0,165	0,413 ± 0,454	0,320 ± 0,483	0,205 ± 0,110#	0,487 ± 0,731

Примітки. Рівень статистичної значущості відмінності показників:

\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – порівняно зі здоровими особами;

# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001, #### – p<0,0001 – порівняно із хворими з ФВЛШ>40% без гострої ЛШН в день госпіталізації;

& – p<0,05, && – p<0,01, &&& – p<0,001 – порівняно із хворими з ФВЛШ>40% із гострою ЛШН в день госпіталізації.

рівняно з хворими з ранньою СДЛШ і нормалізацією ФВЛШ (>40%) на десяту добу, спостерігали в 2,27 рази вищий вихідний рівень гомоцистеїну (0,166±0,129 мг/дл проти 0,073±0,103 мг/дл, p<0,05) і в 7,2 рази більше вихідне відношення гомоцистеїн / цистеїн (0,91±0,95 проти 0,13±0,25; p<0,05). Однофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що в загальній вибірці хворих з ГІМелST зростання ризику стійкої / пізньої СДЛШ асоціювалось з більшим вихідним відношенням гомоцистеїн / метіонін (ВШ=3,99 [95%ДІ 1,24-12,9], p<0,05).

Розвиток гострої ЛШН асоціювався з більшими рівнями цистеїну та метіоніну, максимальне зростання яких спостерігали у хворих із ранньою СДЛШ, а також із амінокислотним дисбалансом в середині групи САК (табл. 1).

Однофакторний логістичний регресійний аналіз виявив, що ризик розвитку гострої ЛШН в день госпіталізації був достовірно асоційований зі збільшенням вихідної концентрації метіоніну (ВШ=59,1 [95%ДІ 4,89-712,8], p<0,001). Подальший багатфакторний аналіз із уведенням в логістичну регресійну модель лабораторних показників (рівня креатиніну, рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів та ШОЕ) та їх похідних (ШКФ), за якими достовірно різнились групи хворих із наявністю та відсутністю гострої ЛШН, показав, що, крім ШКФ, метіонін також був незалежним фактором ризику розвитку гострої ЛШН у хворих на ГІМелST. Ризик розвитку гострої ЛШН у хворих зі зниженою ШКФ зростав при збільшенні рівня метіоніну в 25,9 рази (ВШ=25,9 [95%ДІ 1,39-483,7], p<0,001). Багатфакторна логістична регресійна модель з рівнем метіоніну з поправкою на ШКФ характеризувалась кра-

щою прогностичною цінністю (AUC=0,76 [95%ДІ 0,65-0,85]) порівняно з однофакторною амінокислотною моделлю (AUC=0,68 [95%ДІ 0,58-0,77], p=0,0018).

Однофакторний логістичний регресійний аналіз в групі хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ дозволив виявити, що найвищий ризик виникнення гострої ЛШН в день госпіталізації спостерігали також при зростанні рівня метіоніну (ВШ=38,6 [95%ДІ 1,55-957,4], p<0,05) та зниженні відношення цистеїн / метіонін (ВШ=0,59 [95%ДІ 0,35-0,97], p<0,05).

Гіперметіонінемія характеризувалась найпотужнішим впливом на розвиток також стійкої / пізньої ЛШН в загальній вибірці хворих на ГІМелST (ВШ=170,7 [95%ДІ 11,5-2533,4], p<0,0001). Багатфакторний логістичний регресійний аналіз показав, що метіонін був чинником ризику стійкої / пізньої ЛШН, незалежним як від демографічних та клініко-анамнестичних (вік, стать, стенокардія напруження, ХСН, попередні ГІМ в анамнезі та наявність гострої ЛШН в день госпіталізації) чинників ризику (модель з поправкою на дані про ХСН характеризувалась ВШ=68,7 [95%ДІ 3,95-1197,8], p<0,0001), так і від лабораторних (рівень креатиніну, ШКФ, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, ШОЕ) факторів ризику (модель з поправкою на вихідну ШКФ характеризувалась ВШ=42,5 [95%ДІ 1,54-1176,8], p<0,0001). ROC аналіз показав, що логістична регресійна модель з рівнем метіоніну характеризувалась доброю прогностичною якістю (AUC=0,77 [95%ДІ 0,67-0,85], p<0,0001). Гіперметіонінемія >0,310 мг/дл була маркером прогнозування розвитку стійкої / пізньої ЛШН з чутливістю 87,5% та спе-

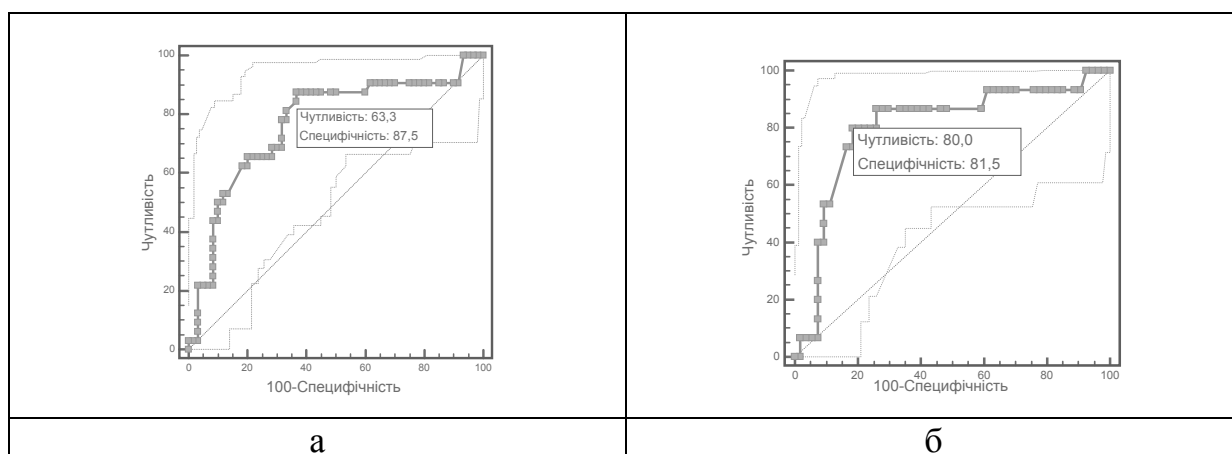


Рис. 1. ROC-криві залежностей ризику розвитку стійкої/пізньої ЛШН від вихідного рівня метіоніну в плазмі крові: (а) в загальній вибірці хворих на ГІМелСТ; (б) у хворих на ГІМелСТ зі збереженою систолічною функцією ЛШН.

цифічністю 63,3%, а при рівні метіоніну  $>0,491$  мг/дл специфічність цього маркера зростала до 90% (рис. 1а).

Застосування багатофакторного логістичного регресійного аналізу дозволило встановити, що зростання концентрація метіоніну було також предик-

тором виникнення стійкої / пізньої ЛШН у хворих з ФВЛШ  $>40\%$  (ВШ=375,2 [95%ДІ 7,91-17789,6],  $p<0,001$ ) незалежно від наявності таких демографічних і анамнестичних даних як вік, стать, стенокардія напруження, ХСН та куріння в анамнезі (ВШ=113,3 [95%ДІ 1,74-7358,1]  $p<0,0001$ ). Подальший ROC аналіз показав, що логістична регресійна модель з урахуванням рівня метіоніну була дуже доброї якості (AUC=0,80 [95%ДІ 0,69-0,89],  $p<0,0001$ ). Для концентрації метіоніну  $>0,410$  мг/дл чутливість і специфічність у передбаченні розвитку стійкої / пізньої ЛШН у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ становили 80,0% і 81,0% відповідно (рис. 1б).

Ми також проаналізували і виявили значущі кореляційні зв'язки між вихідними концентраціями САК та ЕхоКГ-показниками першої та десятої доби госпітального періоду, які свідчать, що зміни САК асоціюються зі змінами систолічної функції ЛШ, як впродовж раннього госпітального періоду, так і в процесі подальшого постінфарктного ремоделювання ЛШ, зі змінами його діастолічної функції (табл. 2).

Вважається, що гіперметіоніємія асоціюється з вираженішими токсичними ефектами, порівняно з іншими амінокислотами, а оптимальний її рівень знаходиться в досить вузьких межах. Токсичність високих концентрацій метіоніну обумовлена накопиченням продуктів його метаболізму: гомоцистеїну та 3-метил-пропіонату (та метаболітами останнього – метанетіолу, сульфиду водню, формату). При цьому кількісно переважає гомоцистеїн внаслідок вищої активності процесів трансметилування і транссульфування порівняно з процесами трансамінування метіоніну [22]. Вважається також, що зростання концентрації гомоцистеїну при навантаженні метіоніном є чутливішим маркером прогнозування

Таблиця 2

**Кореляційні зв'язки між показниками ЕхоКГ та вихідними рівнями САК у хворих на ГІМелСТ**

Показники	$r_s$	P
Кореляція вихідних показників САК (мг/дл) із показниками ЕхоКГ в день госпіталізації		
УО & САК	-0,24	$<0,05$
УО & метіонін	-0,24	$<0,05$
УІ & САК	-0,23	$<0,05$
DecR <sub>E</sub> & гомоцистеїн	0,24	$<0,05$
Кореляція вихідних показників САК із показниками ЕхоКГ на десяту добу		
V <sub>A</sub> & метіонін	0,50	$<0,05$
V <sub>A</sub> & САК	0,40	$<0,05$
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> & гомоцистеїн	-0,35	$<0,05$
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> & метіонін	-0,39	$<0,05$
AccR <sub>E</sub> & метіонін	0,53	$<0,05$
AccR <sub>E</sub> & САК	0,38	$<0,05$
DecR <sub>E</sub> & гомоцистеїн	0,32	$<0,05$

Примітки. p – рівень статистичної значущості коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ); САК – сумарний вміст сірковмісних амінокислот (гомоцистеїну, цистеїну та метіоніну) в плазмі крові; УО – ударний об'єм, мл; УІ – ударний індекс, мл/м<sup>2</sup>; V<sub>E</sub> – пікова швидкість потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с; V<sub>A</sub> – пікова швидкість потоку передсердної фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с; DecRate<sub>E</sub> – заповільнення потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с<sup>2</sup>; DecT<sub>E</sub> – час заповільнення потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, мс; AccR<sub>E</sub> – прискорення потоку ранньої фази діастолічного наповнення ЛШ, м/с<sup>2</sup>.

розвитку серцево-судинних захворювань, ніж виключно оцінка натше гомоцистеїнемії [10]. Крім того, навантаження метіоніном асоціюється зі збільшенням вмісту метгемоглобіну, розвитком мембранопатії еритроцитів, гемолізом та накопиченням гемосидерину в селезінці, а гомоцистеїн є сурогатним маркером гематологічної токсичності метіоніну [22]. Відомо, що метіонін під дією S-аденозил-метіонін-синтази перетворюється в S-аденозил-метіонін, який є координатором активності всіх реакцій метилювання як єдине джерело метильних груп [15]. Гіперметіонінемія, яка пов'язана зі зниженням активності процесів метилювання, була виявлена і в інших, як клінічних, так і експериментальних, дослідженнях і асоціювалась із розвитком атеросклерозу коронарних судин, серцево-судинними подіями і вищою смертністю [12, 19]. Водночас між активністю процесів метилювання і скоротливою функцією міокарда, крім опосередкованого, доведений і прямий зв'язок: метіонін і цистеїн, за умови незмінної біодоступності, здійснюють позитивний інотропний вплив на серцевий м'яз через N-метилювання фосфоліпідів мембран сарколеми та саркоплазматичного ретикулуму [21].

## ВИСНОВКИ

Ускладнений перебіг ГІМелST без РТ асоціюється зі зростанням сумарного вихідного вмісту САК в плазмі крові за рахунок зростання переважно концентрацій цистеїну та метіоніну. Більший рівень цистеїну асоціюється із ранньою СДЛШ незалежно від наявності анамнестичних маркерів ризику та рівня креатиніну в плазмі крові. У хворих на ГІМелST без РТ ризик розвитку стійкої / пізньої ЛШН (на третю добу і пізніше) асоціюється з вищим рівнем метіоніну (>0,31 мг/дл; ВШ=170,7) незалежно від наявності демографічних, анамнестичних і клініко-лабораторних факторів ризику.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## REFERENCES

1. Kozarenko T.D. Amino Acid Chromatography of Amino Acids. Novosibirsk: Nauka, 1975. 134 p. [in Russian]. Access mode: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006986110>
2. Stress and diseases of the circulatory system: tutorial / Edited by V.M. Kovalenko and V.M. Kornatsky. Kyiv. 2015. 354 p. [in Ukrainian].
3. Feyhenbaum H. Echocardiography. / Edited by V.V. Mitkov. 5 edition. Moscow: Vidar. 1999. 512 p. [in Russian]. Access mode: [http://irbis.ipksr.ru/cgi-bin/irbis64r\\_12/cgiirbis\\_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=BOOKS&P21DBN=BOOKS&S21STN=1&S21REF=5&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=10&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%9C%D0%B8%D1%82%D1%8C%D0%BA%D0%BE%D0%B2,%20%D0%92](http://irbis.ipksr.ru/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=BOOKS&P21DBN=BOOKS&S21STN=1&S21REF=5&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=10&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%9C%D0%B8%D1%82%D1%8C%D0%BA%D0%BE%D0%B2,%20%D0%92).
4. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / Li J. et al. // BMC Cardiovascular Disorders. 2018; 18 (1): 125. DOI: 10.1186/s12872-018-0868-3
5. Assessment of plasma aminothiols levels and the association with recurrent atherothrombotic events in patients hospitalized for an acute coronary syndrome: a prospective study / Focks J.J. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. 2013; 51 (11): 2187-93. DOI: 10.1515/cclm-2013-0103.
6. Bearden S.E., Beard R.S.Jr., Pfau J.C. Extracellular transsulfuration generates hydrogen sulfide from homocysteine and protects endothelium from redox stress // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010; 299 (5): H 1568-H 1576. DOI: 10.1152 / ajpheart.00555.2010.
7. Cohen M.V., Downey J.M. Cardioprotection: spotlight on PKG // Br. J. Pharmacol. 2007; 152 (6): 833-4. DOI: 10,1038 / sj.bjp.0707453
8. Dynamic relation between reduced, oxidized, and protein-bound homocysteine and other thiol components in plasma during methionine loading in healthy men / Mansoor M.A. et al. // Clin. Chem. 1992; 38 (7): 1316-21.
9. Early use of N-acetylcysteine (NAC) with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (The NACIAM Trial) / Pasupathy S. et al. // Circulation. 2017; 136 (10): 894-903. DOI: 10.1161/circulationaha.117.027575
10. Garlick P.J. Toxicity of methionine in humans // J. Nutr. 2006; 136: 1722S-1725S. DOI: 10.1093 / jn / 136.6.1722S.
11. Genetic variants associated with glycine metabolism and their role in insulin sensitivity and type 2 / Xie W. et al. // Diabetes. 2013; 62 (6): 2141-50. DOI: 10.2337 / db12-0876.
12. Go Y.-M., Jones D.P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // Free Radic. Biol. Med. 2011; 50 (4): 495-509. DOI: 10.1016 / j.freeradbiomed.2010.11.029.
13. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection // Heart Fail. Rev. 2007; 12 (3-4): 217-34. DOI: 10,1007/s10741-007-9026-1

14. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association / Go A.S. et al. // *Circulation*. 2014; 129 (3): e28-e292. DOI: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
15. Homocysteine and heart failure: an overview / Vizzard E. et al. // *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*. 2009; 4 (1): 15-21. PMID: 19149701
16. Lecour S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: does it go beyond the RISK pathway? // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2009; 47 (1): 32-40. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.019.
17. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / Van de Werf F. et al. // *Eur. Heart J*. 2008; 29 (23): 2909-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn416.
18. Protection from reperfusion injury with intracoronary N-acetylcysteine in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention in a cardiac tertiary center / Nozari Y. et al. // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018; 18 (3): 213-21. DOI: 10.1007/s40256-017-0258-8
19. Obeid O.A. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men // *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. 2005; 75 (4): 267-73. DOI: 10.1024 / 0300-9831.75.4.267
20. Piper H.M. Garcia-Dorado D. Reducing the impact of myocardial ischaemia/reperfusion injury // *Cardiovascular Research*. 2012; 94 (2): 165-7. DOI: 10.1093 / cvr / cvs133.
21. Pisarenko O.I. Mechanisms of myocardial protection by amino acids: facts and hypotheses // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1996; 23 (8): 627-33. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1996.tb01748.x/abstract
22. Screening of toxicity biomarkers for methionine excess in rats / Toue S. et al. // *J. Nutr*. 2006; 136: 1716S-1721S. DOI: 10.1093 / jn / 136.6.1716S.
23. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder / Heusch G. et al. // *Cardiovascular Research*. 2012; 94 (2): 237-45. DOI: 10.1093/cvr/cvr271.
24. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease / McBean G.J. et al. // *Redox Biology*. 2015; 5: 186-94. DOI: 10.1016/j.redox.2015.04.004.
25. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology / Hausenloy D.J. et al. // *Cardiovascular Research*. 2013; 98: 7-27. DOI: 10.1093 / cvr / cvt004.

Отримано: 21.10.2018

## ЗНАЧЕНИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫМ НЕ ПРОВОДИЛИ РЕПЕРFUЗИОННУЮ ТЕРАПИЮ

*Яременко О.Б., Иорданова Н.Х., Дудка П.Ф.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

**Актуальность.** Процессы транссульфирования гомоцистеина являются важным элементом защиты клеток от ишемическо-реперфузионного повреждения. В клинических исследованиях N-ацетилцистеин уменьшал зону некроза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом ST (ИМпСТ).

**Цель:** оценить значение исходных уровней серосодержащих аминокислот (САК) в плазме крови больных с ИМпСТ, которым не проводили реперфузионную терапию (РТ), в прогнозировании развития систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) и острой левожелудочковой недостаточности (ЛЖН).

**Материалы и методы.** Обследовано 92 больных с ИМпСТ без РТ. У них определяли содержание свободных САК (гомоцистеина, цистеина и метионина) в плазме крови в день госпитализации методом ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии.

**Результаты.** Возникновение осложнений (острой ЛЖН и СДЛЖ) ассоциировалось с ростом исходных уровней САК: преимущественно цистеина и метионина, которые максимально увеличивались (на 71,7%,  $p < 0,01$ , и 41,3%,  $p < 0,05$ , соответственно) у больных с ранней СДЛЖ по сравнению с больными с фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ)  $> 40\%$ . При многофакторном логистическом регрессионном анализе было выявлено, что уровень цистеина был независимым от анамнестических и лабораторных показателей фактором риска ранней (в день госпитализации) СДЛЖ (ОШ=17,4;  $p < 0,001$ ). Уровень цистеина  $> 0,49$  мг/дл, как маркер риска ранней СДЛЖ, характеризовался чувствительностью 73,9% и специфичностью 65,2% (AUC=0,72,  $p = 0,006$ ). Многофакторный анализ с введением в логистическую регрессионную модель лабораторных показателей выявил, что метионин был независимым фактором риска развития острой ЛЖН в день госпитализации (ОШ=25,9;  $p < 0,001$ ). Уровень метионина был фактором риска рецидивирующей / поздней (на третьи сутки и позже) ЛЖН в общей выборке больных с ИМпСТ, независимым как от демографических и клиничко-анамнестических факторов риска (ОШ=68,7;  $p < 0,0001$ ), так и от лабораторных факторов риска (ОШ=42,5;  $p < 0,0001$ ). Гиперметионинемия  $> 0,31$  мг/дл была маркером прогнозирования развития рецидивирующей / поздней ЛЖН с чувствительностью 87,5% и специфичностью 63,3% (AUC=0,77;  $p < 0,0001$ ). Концентрация метионина была также предиктором возникновения рецидивирующей / поздней ЛЖН у больных с ФВЛЖ  $> 40\%$  независимо от демографических и анамнестических факторов (ОШ=113,3;  $p < 0,0001$ ). Для концентрации мети-

онина  $>0,41$  мг/дл чувствительность и специфичность в прогнозировании развития рецидивирующей / поздней ЛЖН у больных с ФВЛЖ $>40\%$  составляли 80,0% и 81,0%, соответственно (AUC=0,80;  $p<0,0001$ ).

**Выводы.** Осложненное течение ИМпСТ без РТ ассоциируется с ростом суммарного исходного содержания САК в плазме крови за счет увеличения преимущественно концентраций цистеина и метионина. Большой уровень цистеина ассоциируется с ранней СДЛЖ независимо от наличия анамнестических маркеров риска и уровня креатинина в плазме крови. У больных с ИМпСТ без РТ риск развития рецидивирующей / поздней ЛЖН (на третьи сутки и позже) ассоциируется с более высоким уровнем метионина независимо от наличия демографических, анамнестических и клинико-лабораторных факторов риска.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка, острая левожелудочковая недостаточность, серосодержащие аминокислоты.

## THE VALUE OF SULPHUR-CONTAINING AMINO-ACIDS IN BLOOD PLASMA AS PROGNOSTIC MARKERS OF COMPLICATED COURSE OF ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI) WITHOUT REPERFUSION THERAPY

Iarenenko O.B., Iordanova N.Kh., Dudka P.F.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

*nataliordanova@gmail.com*

**Relevance.** The sulfation of homocysteine is an important element in protecting cells against ischemic-reperfusion injury. In clinical studies the positive effect of N-acetylcysteine on the reduction of necrosis was found in patients with STEMI.

**Objective** of this study was to evaluate the baseline levels of sulphur-containing amino acids in plasma as predictors of early (on the day of admission) systolic dysfunction of left ventricle (SDLV) and acute heart failure (HF) in patients with STEMI without reperfusion therapy (RT).

**Material and methods.** 92 patients with STEMI without RT were examined. The content of free plasma sulphur-containing amino acids (homocysteine, cysteine and methionine) was investigated on the day of admission by ion-exchanged liquid-column chromatography.

**Results.** The complications of STEMI were associated with increased baseline levels of sulphur-containing amino acids, especially, cysteine and methionine. Its levels were significantly higher (at 71.7%,  $p<0.01$ , and 41.3%,  $p<0.05$ , respectively) in patients with early SDLV compared with patients with ejection fraction of left ventricle (LVEF)  $>40\%$ . The multivariate logistic regression analysis revealed that the baseline level of cysteine in patients with STEMI remained an independent predictor of early (on the day of admission) SDLV (OR=17.4,  $p<0.001$ ) after adjustment for anamnestic and laboratory factors. The sensitivity and specificity of baseline cysteine level  $>0.49$  mg/dl as a marker of early SDLV were 73.9% and 65.2% respectively (AUC=0.72,  $p=0.006$ ). The multivariate analysis revealed that the baseline level of methionine was an independent predictor of acute HF on the day of admission after adjustment for laboratory factors (OR=25.9,  $p<0.001$ ). Also methionine was an independent predictor of persistent / late HF on third day or later in total sampling (OR=25.9,  $p<0.001$ ) after adjustment for demographic, anamnestic and clinic factors (OR=68.7,  $p<0.0001$ ), as well as after adjustment for laboratory risk factors (OR=42.5,  $p<0.0001$ ). The sensitivity and specificity of baseline methionine level  $>0.31$  mg/dl as a marker of persistent / late HF were 87.5% and 63.3% respectively (AUC = 0.77,  $p <0.0001$ ). Also the baseline level of methionine was an independent predictor of persistent / late HF in patients with EFLV  $>40\%$  after adjustment for demographic and anamnestic factors (OR=113.3,  $p <0.0001$ ). The sensitivity and specificity of methionine level  $>0.41$  mg/dl as a marker of persistent / late HF in patients with EFLV  $>40\%$  were 80.0% and 81.0% respectively (AUC=0.80,  $p<0.0001$ ).

**Conclusions.** The complicated course of STEMI without RT is associated with increased level of sulphur-containing amino acids, especially, cysteine and methionine. A higher level of cysteine is associated with early SDLV independently from anamnesic risk factors and creatinine level in plasma. The risk of persistent / late HF (on third day and later) is associated with a higher level of methionine independently from demographic, anamnestic, clinical and laboratory factors risk.

**Key words:** myocardial infarction, systolic dysfunction of left ventricle, acute heart failure, sulphur-containing amino acids.