

Співвідношення рівнів фенілаланіну й тирозину в плазмі крові як маркер індивідуального стану ендогенних систем кардіопротекції та предиктор перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST



О. Б. Яременко¹, Н. Х. Йорданова¹,
П. Ф. Дудка¹, Т. М. Кучмеровська²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, Київ

Мета роботи — дослідити демографічні, анамнестичні, вихідні клінічні, лабораторно-інструментальні показники та їх динаміку впродовж госпітального періоду гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST залежно від значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих у день госпіталізації.

Матеріали і методи. Проспективно обстежено 92 хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST (66,3% чоловіків, вік — у середньому $59,2 \pm 9,3$ року), яким не проводили процедури ревазуляризації. Залежно від співвідношення фенілаланіну та тирозину в плазмі крові в день госпіталізації хворих розподілили на дві групи: в I групу ввійшли хворі з вихідним відношенням фенілаланін/тирозин $2,06$ і менше ($n = 67$), а в II групу — зі значенням більше $2,06$ ($n = 25$). Вміст вільних амінокислот у плазмі крові визначали в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії.

Результати та обговорення. У хворих II групи частіше траплялася стенокардія напруження ($84,0$ порівняно з $43,3\%$ у хворих I групи, $p = 0,001$), перенесений ГІМ ($28,0$ порівняно з $5,97\%$, $p = 0,011$), артеріальна гіпертензія ($100,0$ порівняно з $77,6\%$, $p = 0,023$) і хронічна серцева недостатність ($84,0$ порівняно з $43,3\%$, $p = 0,001$) в анамнезі. У день госпіталізації в них частіше діагностували гостру лівошлуночкову недостатність (ЛШН) ($72,0$ порівняно з $35,8\%$, $p = 0,002$) і синусову тахікардію ($48,0$ порівняно з $25,4\%$, $p = 0,038$). У хворих II групи була більшою вихідна ШОЕ ($17,3 \pm 13,3$) порівняно з ($10,9 \pm 9,2$) мм/год, $p < 0,01$) та меншою — швидкість клубочкової фільтрації ($70,9 \pm 34,1$) порівняно з ($89,1 \pm 30,3$) мл/хв, $p < 0,05$). На тлі лікування статистично значущу динаміку більшості лабораторних показників спостерігали в обох групах хворих, проте рівень глобулінемії статистично значуще знижувався на десяту добу (на $12,0\%$, $p < 0,01$) лише в I групі. У I групі були вищими вихідні рівні систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску (на $18,2\%$, $p = 0,003$; на $20,6\%$, $p = 0,00002$, та на $19,5\%$, $p = 0,0002$) порівняно з II групою і спостерігалось статистично значуще зниження цих показників упродовж десятиденного періоду лікування, на відміну від хворих II групи. За характеристиками ЕКГ та ЕхоКГ, частотою розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) у день госпіталізації групи статистично значуще не відрізнялися. Проте покращення індексу регіональної скоротливості ЛШ упродовж десятиденного госпітального періоду було статистично значущим лише в I групі. У хворих II групи частіше спостерігали ускладнений перебіг ГІМ ($96,0$ порівняно з $61,2\%$, $p = 0,003$), стійку/пізню ЛШН (з третьої доби госпітального періоду) ($56,0$ порівняно з $26,9\%$, $p = 0,009$) та життєво небезпечні аритмії ($28,0$ порівняно з $10,5\%$, $p = 0,037$).

Висновки. У хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST вихідне значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові більше $2,06$ як непрямий маркер дефіциту тетрагідробіоптерину та обмежених можливостей ендогенних систем кардіопротекції трапляється у 27% пацієнтів і асоціюється з частішим розвитком гострої ЛШН, лабораторного запального синдрому та відсутністю гіпертензивної реакції в день госпіталізації. За умов однакових локалізації некрозу міокарда, розмірів ішеміч-

Стаття надійшла до редакції 16 червня 2016 р.

Яременко Олег Борисович, д. мед. н., зав кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. Тел. (44) 540-96-91. E-mail: o.b.iaremenko@gmail.com

© О. Б. Яременко, Н. Х. Йорданова, П. Ф. Дудка, Т. М. Кучмеровська, 2016

ного пошкодження, показників систолічної та діастолічної функцій ЛШ у день госпіталізації, однакового лікування хворі з ГІМ з елевацією сегмента ST з вихідним відношенням фенілаланін/тирозин більше 2,06 мають значно гірший прогноз щодо неускладненого перебігу госпітального періоду та відновлення регіональної скоротливості ЛШ порівняно з хворими з величиною відношення фенілаланін/тирозин 2,06 і менше.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, кардіопротекція, амінокислотний спектр плазми крові, відношення фенілаланін/тирозин.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається однією з основних причин смертності та втрати працездатності в Україні і світі [1, 16, 30]. Одним з найважливіших завдань фармакотерапії ГІМ, реалізація якого здатна поліпшити наслідки захворювання, вважається максимально можливе збереження маси життєздатного міокарда [23]. Це може бути досягнуто шляхом застосування процедур механічного та хімічного відкриття артерії, що зумовила інфаркт, та лікарських засобів з кардіопротективними властивостями [20, 29]. Механізми як ендогенної, так і медикаментозної кардіопротекції, спрямовані на зменшення гострого ішемічно-реперфузійного пошкодження, реалізують свої ефекти через посередництво численних ендогенних сигнальних шляхів. На стан кардіопротективних механізмів може впливати ціла низка факторів: вік, стать, коморбідна патологія, розмір інфаркту та застосовані методи реваскуляризації [14, 22]. Сьогодні одним з інтегральних маркерів метаболічних змін, які відбуваються в організмі під впливом зазначених чинників, вважають амінокислотний склад плазми крові [17, 35, 36].

За даними літератури, найбільш вивченими ендогенними системами кардіопротекції є RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) [21], SAFE (Survival Activating Factor Enhancement) [24] та система «ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) — протеїнкіназа G» [11], від індивідуального стану яких залежить подальший перебіг ГІМ та ефективність медикаментозної терапії. Так, один з найвідоміших кардіопротекторів — біофлавоноїд кверцетин — реалізує один зі своїх найважливіших кардіопротективних впливів саме через модуляцію активності eNOS [2, 10]. Під час дослідження ефективності кверцетину в лікуванні хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST ми виявили, що покращення скоротливої спроможності мінімум в одному з 16 сегментів лівого шлуночка (ЛШ), оцінене методом ехокардіографії (ЕхоКГ) в балах, і внаслідок цього — позитивна динаміка індексу регіональної скоротливості ЛШ (ІРСЛШ) впродовж десятидобового періоду спостерігалися насамперед у хворих з меншим значенням відношення фенілаланін/тирозин ($\leq 2,06$) у день госпіталізації [7, 18]. В інших клінічних дослідженнях пригнічення конверсії фенілаланіну в тирозин спостерігали за умов активації імунної системи, зокрема у хворих на сепсис, із новоутворенням, інфікованих ВІЛ, а також в осіб похилого віку [28, 37]. С. Мурт та спів-

авт. у когортному дослідженні LURIC (LUdwigshafen Risk and Cardiovascular Health) за участю 1196 пацієнтів, спрямованих на коронарографію, виявили статистично значущу кореляцію величини відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові з рівнями неоптерину та С-реактивного протеїну. При цьому статистично значущих відмінностей між пацієнтами з підтвердженою ішемічною хворобою серця та без неї за абсолютними рівнями фенілаланіну й тирозину, а також за величиною відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові не виявлено, проте значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові зворотно корелювало з рівнями систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), віком та індексом маси тіла (ІМТ) пацієнтів [27]. У нашому ж дослідженні вихідне значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові було предиктором ефективності лікування незалежно від демографічних (вік, стать), анамnestичних (стенокардія напруження, хронічна серцева недостатність (ХСН), перенесений ГІМ, цукровий діабет, куріння), клінічних (гостра лівошлуночкова недостатність (ЛШН)) та інструментально-лабораторних чинників ризику (систолічна дисфункція ЛШ (СДЛШ), ШКФ, ШОЕ, лейкоцитоз) у день госпіталізації [7]. Згідно із сучасними уявленнями, відношення фенілаланін/тирозин характеризує інтенсивність синтезу допаміну ниркового походження (з властивими йому натрійуретичним та діуретичним ефектами), активність запальної реакції та біодоступність тетрагідробіоптерину (BH4) — кофактора багатьох ферментів, зокрема eNOS, що відіграють ключову роль у механізмах збереження життєздатності кардіоміоцитів [15, 25—27].

Наведені дані дають підстави припустити, що амінокислотне відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові може відбивати стан ендогенних механізмів кардіопротекції (фрагмент індивідуального «біохімічного портрета» пацієнта) і справляти незалежний вплив на перебіг ГІМ з елевацією сегмента ST.

Мета роботи — дослідити демографічні, анамnestичні, вихідні клінічні, лабораторно-інструментальні показники та їх динаміку впродовж госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST залежно від значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих у день госпіталізації.

Матеріали і методи

У проспективне дослідження залучено 92 хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST віком у середньому ($59,2 \pm 9,3$) року, в тому числі 61 (66,3%) чоловіка. Діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних (ЕКГ) та біохімічних критеріїв згідно із «Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда із зубцем Q)» [3] і рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів [34].

Наявність ознак і градацію гострої ЛШН оцінювали відповідно до класифікації Т. Killip і J. Kimball (1969) [13].

Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих з інфарктом міокарда Київської міської клінічної лікарні № 3 у період від жовтня 2006 р. до червня 2011 р. Час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив у середньому ($13,0 \pm 8,8$) год, середня тривалість стаціонарного лікування — ($22,1 \pm 8,1$) доби.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були підтверджений діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST у перші 3 доби від появи симптомів, вік до 74 років, відсутність ознак спонтанної реваскуляризації коронарної артерії, що зумовила інфаркт, і письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були проведення ранньої реваскуляризації, наявність постійної форми фібриляції передсердь, гемодинамічно значущих вад клапанів серця (які могли б завадити оцінці показників внутрішньосерцевої гемодинаміки), гострої ЛШН IV класу за Т. Killip у день госпіталізації, ХСН ІІБ—ІІІ стадії за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка, цукрового діабету 1 типу або тяжкої форми цукрового діабету 2 типу в стадії декомпенсації, хронічної супутньої патології внутрішніх органів у стадії декомпенсації, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, рівня гемоглобіну менше 100 г/л, ШКФ менше 30 мл/хв.

Клінічне дослідження проводили відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини.

Виходячи з отриманих нами даних про величину відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові 2,06 і менше як незалежного предиктора ефективності кверцетину [7, 18] та припущення про універсальність цього маркера стану ендогенних механізмів кардіопротекції, хворих розподілили на дві клінічні групи: в I групу ввійшли хворі, у яких вихідне відношення фенілаланін/тирозин становило 2,06 і менше ($n = 67$), у II групу — хворі з величиною цього відношення більше 2,06 ($n = 25$). Усі пацієнти отримували медикаментозне лікування згідно із затвердженими стандартами [3]. За його змістом хворі I та II груп суттєво не відрізнялися:

інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту призначили 52,2% хворих I групи та 56,0% хворих II групи ($p = 0,748$), ацетилсаліцилову кислоту — 97,0 і 100,0% ($p = 0,944$), тієнопіридинові антитромбоцитарні засоби — 31,3 і 52,0% ($p = 0,068$), β -адреноблокатори — 91,0 і 80,0% ($p = 0,164$), статини — 85,0 і 92,0% ($p = 0,596$) пацієнтів відповідно. Усі хворі отримували антикоагулянтну терапію нефракціонованим гепарином або низькомолекулярними гепаринами (НМГ); частота призначення НМГ становила 64,2% хворих у I групі та 76,0% хворих у II групі ($p = 0,282$). Крім базисного лікування, 39,1% хворих додатково отримували водорозчинну форму інгібітора 5-ліпоксигенази — кверцетину (в I групі — 22 (32,8%) особи, у II — 14 (56,0%), $p = 0,056$), 33,7% хворих — 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (у I групі — 24 (35,8%) особи, у II — 7 (28,0%), $p = 0,647$) згідно з офіційними схемами призначення.

Стандартне лабораторне обстеження охоплювало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів кардіоспецифічних ферментів та/або тропоніну I, коагулограму в динаміці; також розраховували ШКФ за формулою Кокрофта — Голта (1976).

Ступінь ішемічного пошкодження міокарда визначали за сумою елевацій і депресій сегмента ST (в мм) на ЕКГ та сумарною кількістю відведень (із 12 стандартних), у яких спостерігали зміщення сегмента ST від ізолінії (у точці J) більше 1 мм: 1) сума елевацій сегмента ST 1 мм і більше у 12 стандартних відведеннях, крім aVR; 2) кількість стандартних відведень з елевацією сегмента ST 1 мм і більше; 3) сума елевацій та депресій сегмента ST 1 мм і більше у 12 стандартних відведеннях, крім aVR; 4) кількість стандартних відведень з елевацією та депресією сегмента ST 1 мм і більше [32].

Порушення серцевого ритму і провідності реєстрували за даними кардіомоніторингу. Окремо оцінювали наявність шлуночкової екстрасистолії (ШЕ) високих градацій (ІІІ—V класи) за класифікацією В. Lown, епізодів шлуночкової тахікардії (ШТ) та фібриляції шлуночків (ФШ).

Усім хворим у день госпіталізації проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) з використанням ультразвукової системи Aloka SSD — 1700 (Японія) за загальноприйнятою методикою [5]. Визначали кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний розміри та об'єми ЛШ з подальшим розрахунком кінцеводіастолічного індексу (КДІ), кінцевосистолічного індексу (КСІ), ударного індексу (УІ), серцевого індексу (СІ), фракції вкорочення передньозаднього розміру ЛШ (ΔS), фракції викиду ЛШ (ФВЛШ). При ФВЛШ 40% і менше діагностували СДЛШ. Регіональну скоротливість оцінювали в 16 сегментах ЛШ у балах з наступним розрахунком ІРСЛШ. Для оцінки діастолічної функції ЛШ в режимі імпульсної доплерографії визначали показники трансмітрального

Т а б л и ц я 1

Демографічні та анамнестичні характеристики хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST залежно від вихідного значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові

Показник	I група (n = 67)	II група (n = 25)	p
Середній вік, роки (M ± σ)	58,5 ± 9,62	61,3 ± 8,0	0,267
Чоловіки	47 (70,2 %)	14 (56 %)	0,202
ІМТ, кг/м ² (M ± σ)	27,7 ± 3,0	27,7 ± 3,7	0,663
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	13 (19,4 %)	6 (24 %)	0,628
Стенокардія напруження в анамнезі	29 (43,3 %)	21 (84 %)	0,001
Попередня нестабільна стенокардія	40 (59,7 %)	11 (44 %)	0,178
Інфаркт міокарда в анамнезі	4 (6 %)	7 (28 %)	0,011
Артеріальна гіпертензія	52 (77,6 %)	25 (100 %)	0,023
ХСН I–IIA стадії	29 (43,3 %)	21 (84 %)	0,001
Куріння	33 (49,3 %)	13 (52 %)	0,815
Цукровий діабет	4 (6 %)	4 (16 %)	0,270

поток: максимальні швидкості ранньої фази (VE) та передсердної фази діастолічного наповнення ЛШ (VA), їх відношення та час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ.

Вміст вільних амінокислот у плазмі крові хворих досліджували в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі ААА-339 (Mikrotechna, Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура [1].

Нормативні величини амінокислотних показників отримали при обстеженні 17 практично здорових осіб, зіставних із хворими за віком і статтю. Відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові здорових осіб становило 1,44 ± 0,59.

Статистичну обробку даних виконали з використанням пакетів статистичних програм Statistica (StatSoft Inc.). Кількісні показники представлено у вигляді середнього арифметичного та його стандартного квадратичного відхилення, категоріальні показники — у вигляді абсолютної кількості та відсотків. Статистичну значущість розбіжностей середніх у незалежних сукупностях оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна–Уїтні для кількісних ознак та критерію χ^2 (з поправкою Йейтса, коли очікувані частоти показників були 5 і менше) або точного критерію Фішера для ознак, виміряних за номінальною шкалою. Динаміку показників (до та після лікування) оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона [6]. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз демографічних та анамнестичних даних показав, що у хворих II групи частіше в анамнезі були стенокардія напруження, перенесений ГІМ, артеріальна гіпертензія та ХСН (табл. 1).

Т а б л и ц я 2

Динаміка сегмента ST у хворих з ГІМ залежно від вихідного значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові (M ± σ)

Доба	I група (n = 67)	II група (n = 25)	p
Сума елевацій сегмента ST 1 мм і більше у 12 стандартних відведеннях, крім aVR, мм			
Перша	9,3 ± 11,3	9,0 ± 6,9	0,485
Третя	6,7 ± 7,8	7,0 ± 5,6*	0,346
Сьома	5,7 ± 5,6**	5,5 ± 4,8****	0,929
Десята	3,6 ± 4,5****	4,8 ± 4,7****	0,164
Кількість стандартних відведень з елевацією сегмента ST 1 мм і більше			
Перша	3,7 ± 2,2	3,9 ± 2,3	0,823
Третя	3,6 ± 2,7	4,0 ± 2,5	0,436
Сьома	3,3 ± 2,5	3,1 ± 2,3***	0,687
Десята	2,4 ± 2,5****	2,8 ± 2,2**	0,390
Сума елевацій та депресій сегмента ST 1 мм і більше у 12 стандартних відведеннях, крім aVR, мм			
Перша	13,1 ± 11,8	15,4 ± 9,4	0,107
Третя	8,8 ± 6,5**	9,7 ± 4,8**	0,243
Сьома	7,1 ± 5,6****	7,7 ± 5,7****	0,579
Десята	4,1 ± 4,6****	7,1 ± 7,3****	0,074
Кількість стандартних відведень з елевацією та депресією сегмента ST 1 мм і більше			
Перша	6,2 ± 2,9	7,2 ± 2,8	0,103
Третя	5,4 ± 2,8*	6,2 ± 2,4*	0,178
Сьома	4,5 ± 2,6****	4,7 ± 2,9***	0,921
Десята	2,9 ± 2,7****	4,2 ± 3,3****	0,099

Різниця щодо значення показника у першу добу статистично значуща: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Хворі I та II груп статистично значуще не відрізнялися за локалізацією ГІМ (інфаркт передньої стінки ЛШ – 55,2 і 60,0 % відповідно, $p = 0,681$) та часом від появи симптомів захворювання до моменту госпіталізації ((13,79 ± 8,47) і (11,80 ± 9,12) год відповідно, $p = 0,245$). У день госпіталізації у хворих II групи частіше діагностували гостру ЛШН (72,0 порівняно з 35,8 %, $p = 0,002$) та реестрували синусову тахікардію (48,0 порівняно з 25,4 %, $p = 0,038$). Щодо інших порушень ритму і провідності в день госпіталізації статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. За вихідним розміром ішемічного пошкодження, оціненим за даними ЕКГ, а також за часовими й амплітудними характеристиками динаміки сегмента ST хворі I та II груп статистично значуще не відрізнялися (табл. 2).

Про більший ступінь вихідної активації прозапальних механізмів у хворих II групи в день госпіталізації може свідчити більша ШОЕ (табл. 3).

Також у II групі була статистично значуще нижчою вихідна ШКФ порівняно з I групою хворих, що співвідноситься з даними С. Митг та співавт. [27]. На тлі лікування статистично значущу динаміку більшості лабораторних показників спостерігали в обох групах хворих. Проте рівень глобулінемії статистично значуще знижувався лише у плазмі крові хворих I групи. Крім того, у хворих II групи на десяту добу статистично значуще нижчими порівняно з I групою були рівні гемоглобіну та протромбінового індексу (ПТІ), що також може бути наслідком вищої активності неспецифічного запалення (див. табл. 3). Підставою стверджувати, що вираже-

ніша динаміка ПТІ на тлі лікування залежить серед інших передумов також від більшої вихідної активності запалення, можуть бути результати одного з останніх клінічних досліджень за участю хворих із септичним шоком, в якому приріст протромбінового часу на величину більше 0,16 (на відміну від менш вираженого його зростання – 0,16 і менше) на тлі терапії, зокрема й антикоагулянтами, було ідентифіковано як наслідок вищої активності запального процесу та незалежний предиктор 28-денної смертності [19].

Хворі I групи характеризувалися статистично значуще вищими вихідними значеннями систолічного (на 18,2 %, $p = 0,003$), діастолічного (на 20,6 %, $p = 0,00002$) та середнього АТ (на 19,5 %, $p = 0,0002$) порівняно з II групою. Зареєстровано статистично значуще зниження АТ на третю (сistolічного АТ – на 13,2 %, $p < 0,0001$; діастолічного АТ – на 12,9 %, $p < 0,0001$; середнього АТ – на 13,0 %, $p < 0,0001$) і на десяту добу госпітального періоду (на 16,7 %, $p < 0,0001$; на 15,7 %, $p < 0,0001$, та на 16,2 %, $p < 0,0001$, відповідно) порівняно з їх вихідними значеннями. У II групі показники АТ залишалися без суттєвої динаміки впродовж десятиденного періоду спостереження (рисунок).

За вихідними показниками ЕхоКГ систолічної та діастолічної функцій ЛШ хворі I і II груп статистично значуще не відрізнялися. В обох групах з однаковою частотою діагностували СДЛШ в день госпіталізації (22,4 і 32,0 % відповідно, $p = 0,344$). Проте зменшення кількості гіпокінетичних сегментів за рахунок переходу їх у стан нормокінезу та відповідне покращення ІРСЛШ впродовж десяти-

Т а б л и ц я 3

Динаміка лабораторних даних хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST залежно від вихідного значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові ($M \pm \sigma$)

Показник	I група (n = 67)		II група (n = 25)	
	Перша доба	Десята доба	Перша доба	Десята доба
Гемоглобін, г/л	135,8 ± 15,7	133,8 ± 18,0	129,4 ± 16,8	121,9 ± 17,7**
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	9,8 ± 3,0	7,1 ± 2,3****	10,0 ± 2,2	6,8 ± 2,0***
ШОЕ, мм/год	10,9 ± 9,2	15,2 ± 11,9**	17,3 ± 13,3***	16,0 ± 7,8
ПТІ, %	86,0 ± 10,7	82,5 ± 11,2	88,8 ± 8,0	79,4 ± 8,0***
Фібриноген, г/л	4,5 ± 1,9	3,4 ± 0,7****	4,1 ± 1,4	3,2 ± 0,5**
Глюкоза, ммоль/л	6,1 ± 2,2	4,7 ± 1,1****	6,5 ± 2,9	5,2 ± 1,9*
Загальний білок, г/л	72,8 ± 13,6	75,0 ± 7,7	71,4 ± 7,9	71,4 ± 6,3
Альбуміни, г/л	35,1 ± 4,1	38,5 ± 4,5	32,2 ± 6,9	37,7 ± 4,5
Глобуліни, г/л	40,3 ± 10,6	35,5 ± 6,5**	34,1 ± 9,1	33,6 ± 5,6
Відношення альбуміни/глобуліни	0,9 ± 1,1	1,1 ± 0,3**	1,1 ± 1,2	1,2 ± 0,3*
Сечовина, ммоль/л	7,5 ± 2,0	6,2 ± 1,9***	7,7 ± 3,1	5,8 ± 1,6**
Креатинін, мкмоль/л	91,8 ± 20,6	95,1 ± 33,0	99,5 ± 25,0	95,8 ± 31,3
ШКФ, мл/хв	89,1 ± 30,3	81,0 ± 33,4	70,9 ± 34,1**	78,7 ± 33,2

Різниця щодо значення показника у I групі на ту саму добу статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
Різниця щодо значення на першу добу статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

тиденного періоду лікування були статистично значущими лише у хворих I групи (табл. 4).

Неускладнений перебіг госпітального періоду ГІМ частіше спостерігали в I групі (у 38,8% хворих) порівняно з II групою (4,0%, $p = 0,003$). У абсолютної більшості хворих II групи (96,0%) розвивалися ішемічні (рання післяінфарктна стенокардія та/або рецидив ГІМ – у 32,0%), аритмічні та структурно-функціональні ускладнення (зокре-

ма гостра ЛШН в будь-який термін госпітального періоду та/або післяінфарктна аневризма ЛШ – у 36,0%) госпітального періоду захворювання. При цьому статистично значуще частіше у хворих II групи порівняно з I групою діагностували стійку/пізню ЛШН (з третьої доби госпітального періоду) (56,0 і 26,9% відповідно, $p = 0,009$), життєво небезпечні аритмічні ускладнення (ШЕ III–V класу, ШТ, ФШ) (28,0 і 10,5% відповідно, $p = 0,037$). Синусова тахікардія після першої доби госпітального періоду зберігалася у 60,0% хворих II групи порівняно з 13,4% хворих I групи ($p < 0,0001$).

Отже, хворі з ГІМ з елевацією сегмента ST зі значенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації більше 2,06 характеризуються низкою відмінностей від альтернативної групи хворих: у них в анамнезі частіше траплялися стенокардія напруження, перенесений ГІМ, артеріальна гіпертензія та ХСН; у день госпіталізації в них частіше діагностували гостру ЛШН, синусову тахікардію, був вираженішим запальний синдром та не була характерною гіпертензивна реакція; також у них спостерігали гіршу динаміку сегментарної скоротливості ЛШ та значно більшу частоту ускладнень госпітального періоду. При цьому слід підкреслити, що за локалізацією ГІМ, вихідними розміром ішемічного пошкодження і показниками систолічної та діастолічної функцій ЛШ групи не відрізнялися. Звичайно, не всі виявлені відмінності можна пояснити з позицій прямого причинно-наслідкового зв'язку, однак сучасні уявлення про роль фенілаланіну, тирозину та їх взаємозв'язку з кофактором конвертувального ферменту – ВН4 – в регуляції вільнорадикальних реакцій, продукції NO, відновленні функцій міокарда та ендотелію після гострих серцево-судинних подій дають розуміння про можливі патогенетичні механізми, що лежать в основі знайдених закономірностей.

Вважається доведеним, що збільшення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові є наслідком сповільнення конверсії фенілаланіну в тирозин у нирках через зниження активності фенілаланін-гідроксилази [27]. Відомо, що цей ензим наявний в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирок і відсутній у гепатоцитах [25]. Зниження швидкості утворення тирозину супроводжується пригніченням синтезу допаміну ниркового походження, який здійснює місцевий натрійуретичний та діуретичний впливи, що може бути патогенетичною ланкою розвитку ускладнень у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST [15].

Свою чергою, пригнічення активності фенілаланін-гідроксилази може бути наслідком зниження біодоступності її кофактора – ВН4. Через обмежені можливості ідентифікації ВН4 в клінічній практиці було запропоновано використовувати відношення фенілаланін/тирозин як непря-

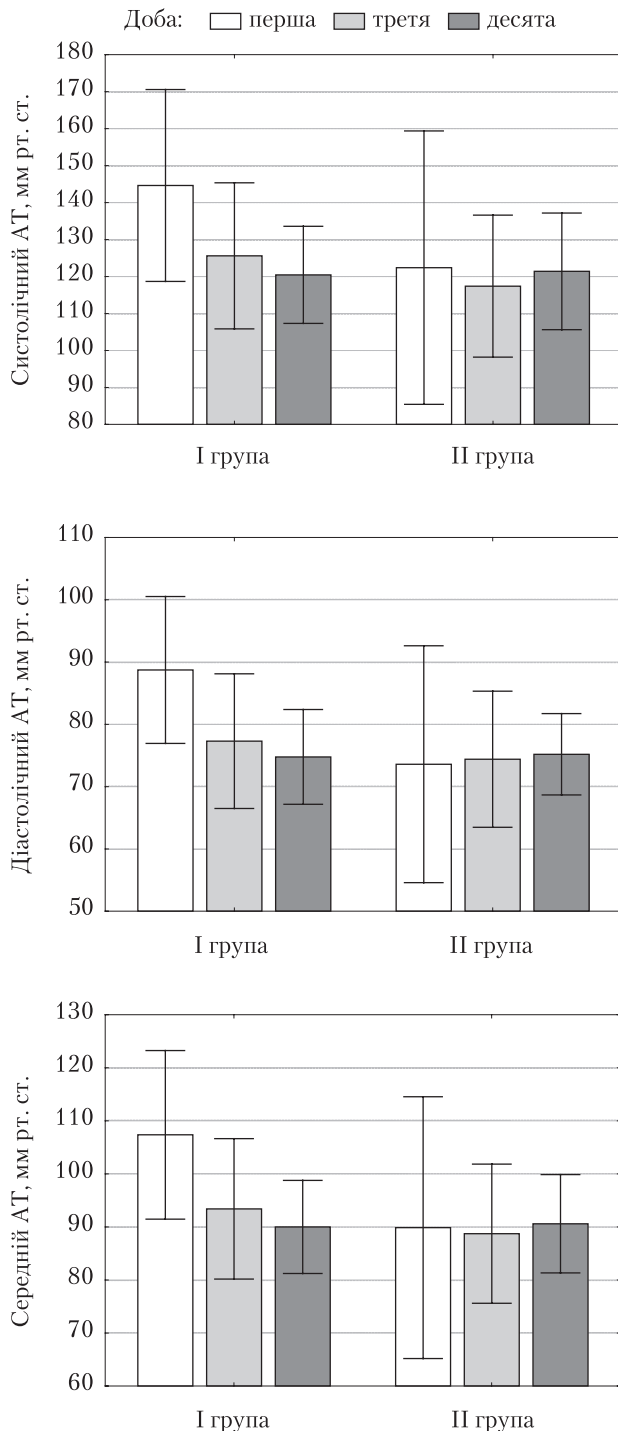


Рисунок. Динаміка показників АТ у хворих I та II групи

Т а б л и ц я 4

Динаміка даних ЕхоКГ у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST залежно від вихідного значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові ($M \pm \sigma$)

Показник	I група (n = 67)		II група (n = 25)	
	Перша доба	Десята доба	Перша доба	Десята доба
КДІ, мл/м ²	70,2 ± 13,4	77,9 ± 14,4 ^{****}	74,6 ± 24,5	85,8 ± 28,6 ^{****}
КСІ, мл/м ²	37,4 ± 11,3	38,5 ± 12,8	43,1 ± 19,8	45,8 ± 23,1
УІ, мл/м ²	32,8 ± 7,2	39,5 ± 7,5 ^{****}	31,5 ± 9,4	39,9 ± 8,5 ^{****}
СІ, л/м ² /хв	2,4 ± 0,8	3,1 ± 4,3 [#]	2,5 ± 1,0	2,9 ± 0,9 [#]
ΔS, %	22,7 ± 6,1	26,0 ± 6,2 ^{****}	22,0 ± 6,5	25,2 ± 6,1 [#]
Кількість сегментів у стані акінезу	3,5 ± 2,8	3,1 ± 2,7 [#]	3,9 ± 3,7	3,1 ± 3,1 [#]
Кількість сегментів у стані гіпокінезу	4,5 ± 2,6	3,6 ± 2,5 ^{***}	5,5 ± 2,8	4,8 ± 2,3 [*]
Кількість сегментів у стані нормокінезу	8,0 ± 3,4	9,1 ± 3,4 ^{***}	6,4 ± 4,5	7,3 ± 5,1
ІРСЛШ, бали	1,72 ± 0,36	1,67 ± 0,42 ^{**}	1,95 ± 0,74	1,88 ± 0,71
ФВЛШ, %	47,3 ± 9,0	51,4 ± 8,9 ^{****}	43,8 ± 10,5	48,5 ± 9,1 ^{**}
VE, м/с	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1
VA, м/с	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2
VE/VA	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,4	1,2 ± 0,8
Час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ, мс	176,8 ± 26,8	174,4 ± 37,1	166,1 ± 38,9	183,5 ± 64,9

Різниця щодо значення показника у I групі на ту саму добу статистично значуща: * p < 0,05.

Різниця щодо значення на першу добу статистично значуща: # p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001.

маркер біодоступності ВН4 [26, 27]. Надзвичайна чутливість ВН4 до змін редокс-стану і його надмірне окиснення до дигідробіоптерину (ВН2) зумовлюють дефіцит ВН4 при багатьох захворюваннях. У молекулі NOS ВН4 функціонує, зокрема, як алостеричний модулятор зв'язування аргініну й викликає конформаційні зміни, які підвищують афінність для зв'язування аргінін-орієнтованих лігандів. При цьому присутність тригідробіоптерин-радикалу як посередника, який підтримує редокс-роль ВН4 в каталітичному процесі, може пояснити, чому зв'язування eNOS з ВН4 супроводжується обмеженням вивільнення активних форм кисню (АФК) [8]. В експерименті метильовані деривати аргініну в умовах достатньої кількості субстрату (аргініну) зменшували продукцію NO через посередництво нейрональної NOS на 75 і 79%, а при дефіциті ВН4 — на 100% [9]. За умови дефіциту ВН4 нормальний рівень або надлишок аргініну супроводжуватиметься продукцією eNOS вазоконстрикторних АФК на тлі дефіциту NO, що є патогенетичною ланкою в розвитку серцево-судинних захворювань та ішемічно-реперфузійного пошкодження [12, 31, 33]. Встановлено, що швидкість окиснення ВН4 в реакціях з пероксинітритом (ONOO⁻) у кілька разів вища, ніж швидкість реакції пероксинітриту з глутатіоном, аскорбатом та тіоловими групами. Окиснення ВН4 прямо не зменшує його біодоступність. Проте його окиснені продукти, зокрема ВН2, які не мають власної кофакторної активності, можуть конкуру-

вати з ВН4 за зв'язок з eNOS [8]. В експериментальних дослідженнях уведення ВН4 під час ранньої реперфузії собакам після зупинки серця та екстракорпорального кровообігу сприяло відновленню міокардіальної, ендотеліальної та легеневої функцій, збільшувало рівень циклічної гуанозинмонофосфатази (маркера біодоступності NO) у плазмі крові й асоціювалося з відсутністю зниження середнього АТ, показників систолічної та діастолічної функцій ЛШ та коронарного кровотоку порівняно з групою контролю [33].

Отже, виходячи з отриманих нами даних та патогенетичних міркувань, вихідне значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові можна вважати маркером вихідних можливостей ендогенних систем кардіопротекції у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST і збільшення зазначеного відношення понад 2,06 можна брати до уваги як негативний прогностичний чинник перебігу захворювання та ефективності лікування.

Висновки

У хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST вихідне значення відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові понад 2,06 (більш ніж у 1,4 разу вище, ніж у здорових осіб) як непрямий маркер дефіциту тетрагідробіоптерину та обмежених можливостей ендогенних систем кардіопротекції виявляється у 27% пацієнтів і асоціюється з частішим розвитком гострої ліво-

шлуночкової недостатності, лабораторного запального синдрому та відсутності гіпертензивної реакції в день госпіталізації.

За умов однакових локалізації некрозу міокарда, розмірів ішемічного пошкодження, показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка в день госпіталізації, однакового лікування

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – О. Я., Н. І., П. Д.; збір та обробка матеріалу – Н. І., Т. К.; статистичне опрацювання даних – Н. І.; написання тексту – О. Я., Н. І.; редагування тексту – О. Я.

Література

1. Козаренко Т. Д. Ионообменная хроматография аминокислот. – Новосибирск: Наука, 1975. – 134 с.
2. Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
3. Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q) / Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6057>
4. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / Під ред. В. М. Коваленка та В. М. Корняцького. – К., 2015. – 354 с.
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография: пер. с англ / Под ред. В. В. Митькова. – 5-е изд. – М.: Видар, 1999. – 512 с.
6. Халафян А. A. Statistica 6. Статистический анализ данных: учебник. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.
7. Яременко О. Б., Йорданова Н. Х., Дудка П. Ф. та ін. Можливості диференційованого підходу до призначення кардиопротекторів у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST з урахуванням амінокислотного спектру крові // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 1. – С. 29–40.
8. Bendall J. K., Douglas G., McNeill E. et al. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease (review) // Antioxid. Redox Signal. – 2014. – Vol. 20, N 18. – P. 3040–3077.
9. Cardounel A. J., Xia Y., Zweier J. L. Endogenous methylarginines modulate superoxide as well as nitric oxide generation from neuronal nitric-oxide synthase: differences in the effects of monomethyl- and dimethylarginines in the presence and absence of tetrahydrobiopterin // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 7540–7549.
10. Challa S. R., Akula A., Metla S. et al. Partial role of nitric oxide in infarct size limiting effect of quercetin and rutin against ischemia-reperfusion injury in normal and diabetic rats // Indian J. Exp. Biol. – 2011. – Vol. 49, N 3. – P. 207–210.
11. Cohen M. V., Downey J. M. Cardioprotection: spotlight on PKG // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 152. – P. 833–834.
12. Cunningham C., Channon K. M. Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 1872–1877.
13. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2388–2442.
14. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia / reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning // Pharmacol. Rev. – 2007. – Vol. 59. – P. 418–458.
15. Ferreira A., Bettencourt P., Pestana M. et al. Renal synthesis of dopamine in asymptomatic post-infarction left ventricular systolic dysfunction // Clinical Science. – 2000. – Vol. 99. – P. 195–200.
16. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. e28-e292.
17. Go Y. – M. Jones D. P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 50, N 4. – P. 495–509.
18. Iaremenko O. B., Iordanova N. K., Dudka P. F. et al. Plasma phenylalanine / tyrosine ratio as predictor of quercetin effect on left ventricular remodeling after STEMI / International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions 2015 20th World Congress on Heart Disease Vancouver, B. C. Canada, July 25–27, 2015. – Abstracts // Cardiology. – 2015. – Vol. 131 (suppl. 2). – P. 222.
19. Ishizuka M., Terasaki A., Kubota K. Exacerbation of prothrombin time-international normalized ratio before second polymyxin B cartridge hemoperfusion predicts poor outcome of patients with severe sepsis and/or septic shock [Електронний ресурс] // J. Surg. Res. – 2007. – Vol. 200. – P. 308–314. – Режим доступу до журн. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.041>
20. Hausenloy D. J., Bøtker H. E., Condorelli G. et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology // Cardiovasc. Res. – 2013. – Vol. 98. – P. 7–27.
21. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection // Heart Fail. Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 217–234.
22. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic // Lancet. – 2013. – Vol. 281 (Issue 9861). – P. 166–175.
23. Heusch G., Kleinbongard P., Skyschally A. et al. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder // Cardiovasc. Res. – 2012. – Vol. 94. – P. 237–245.
24. 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. – Vol. 47. – P. 32–40.
25. Lichter-Konecki U., Hipke C. M., Konecki D. S. Human phenylalanine hydroxylase gene expression in kidney and other nonhepatic tissues // Mol. Gen. Metab. – 1999. – Vol. 67, N 4. – P. 308–316.
26. Mangge H., Schnedl W. J., Schröcksnadel S. et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with elevated phenylalanine to tyrosine ratios // Pteridines. – 2013. – Vol. 24. – P. 51–55.
27. Murr C., Grammer T. B., Meinitzer A. et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study [Електронний ресурс] // Journal of Amino Acids. – 2014. – Режим доступу до журн. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/783730>
28. Neurauter G., Schröcksnadel K., Scholl-Bürgi S. et al. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover // Current Drug Metabolism. – 2008. – Vol. 9, N 7. – P. 622–627.
29. Piper H. M., Garcia-Dorado D. Reducing the impact of myocardial ischaemia/reperfusion injury // Cardiovasc. Res. – 2012. – Vol. 94. – P. 165–167.
30. Pizarro G., Fernández-Friera L., Fuster V. et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction results from the METOCARD-CNIC Trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction) // JACC. – 2014. – Vol. 63, N 22. – P. 2356–2362.
31. Rochette L., Lorin J., Zeller M. et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? // Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 140, N 3. – P. 239–257.
32. Schulman S. P., Becker L. C., Kass D. A. et al. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction. The vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial // JAMA. – 2006. – Vol. 295, N 1. – P. 58–64.
33. Szabo G., Seres L., Soos P. et al. Tetrahydrobiopterin improves cardiac and pulmonary function after cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 40. – P. 695–700.

34. Van de Werf F, Bax C.J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2909–2945.
35. Vizzardi E., Bonadei I., Zanini G. et al. Homocysteine and heart failure: an overview // *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery.* — 2009. — Vol. 4. — P. 15–21.
36. Xie W., Wood A. R., Lyssenko V. et al. Genetic variants associated with glycine metabolism and their role in insulin sensitivity and type 2 // *Diabetes.* — 2013. — Vol. 62. — P. 2141–2150.
37. Zangerle R., Kurz K., Neurauder G. et al. Increased blood phenylalanine to tyrosine ratio in HIV-1 infection and correction following effective antiretroviral therapy // *Brain, Behavior, and Immunity.* — 2010. — Vol. 24, N3. — P. 403–408.

Соотношение уровней фенилаланина и тирозина в плазме крови как маркер индивидуального состояния эндогенных систем кардиопротекции и предиктор течения госпитального периода острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

О. Б. Яременко¹, Н. Х. Иорданова¹, П. Ф. Дудка¹, Т. М. Кучмеровская²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев

Цель работы — изучить демографические, анамнестические, исходные клинические, лабораторно-инструментальные показатели и их динамику в течение госпитального периода острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST в зависимости от значения отношения фенилаланин/тирозин в плазме крови больных в день госпитализации.

Материалы и методы. Проспективно обследовано 92 пациента с ОИМ с подъемом сегмента ST (66,3 % мужчин; средний возраст — $59,2 \pm 9,3$ года), у которых не выполняли процедуры реваскуляризации. В зависимости от соотношения фенилаланина и тирозина в плазме крови в день госпитализации больных разделили на две группы: в I группу вошли больные с исходным отношением фенилаланин/тирозин 2,06 и меньше ($n = 67$), во II группу — со значением более 2,06 ($n = 25$). Содержание свободных аминокислот в плазме крови исследовали в день госпитализации методом ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии.

Результаты и обсуждение. В анамнезе больных II группы чаще встречались стенокардия напряжения (84,0 по сравнению с 43,3 %, $p = 0,001$), перенесенный инфаркт миокарда (28,0 по сравнению с 5,97 %, $p = 0,011$), артериальная гипертензия (100,0 по сравнению с 77,6 %, $p = 0,023$) и хроническая сердечная недостаточность (84,0 по сравнению с 43,3 %, $p = 0,001$). В день госпитализации у них чаще диагностировали острую левожелудочковую недостаточность (ЛЖН) (72,0 по сравнению с 35,8 %, $p = 0,002$) и синусовую тахикардию (48,0 по сравнению с 25,4 %, $p = 0,038$) по сравнению с больными I группы. У больных II группы были выше исходная СОЭ ($17,3 \pm 13,3$ по сравнению с $10,9 \pm 9,2$ мм/ч, $p < 0,01$) и меньше — скорость клубочковой фильтрации ($70,9 \pm 34,1$ по сравнению с $89,1 \pm 30,3$ мл/мин, $p < 0,05$). На фоне лечения статистически значимую динамику большинства лабораторных показателей наблюдали в обеих группах больных, однако уровень глобулинемии существенно снижался на десять суток (на 12,0 %, $p < 0,01$) только в I группе. В I группе были выше исходные уровни систолического, диастолического и среднего артериального давления (на 18,2 %, $p = 0,003$; на 20,6 %, $p = 0,00002$ и на 19,5 %, $p = 0,0002$) по сравнению со II группой и наблюдалось статистически значимое снижение этих показателей в течение десятидневного периода лечения. По характеристикам ЭКГ и ЭхоКГ, частоте развития систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в день госпитализации I и II группы больных статистически значимо не отличались. Однако улучшение индекса региональной сократимости ЛЖ в течение десятидневного госпитального периода было статистически значимым только в I группе. У больных II группы чаще наблюдали осложненное течение ОИМ с подъемом сегмента ST (96,0 по сравнению с 61,2 %, $p = 0,003$), стойкую/позднюю ЛЖН (на третьи сутки госпитального периода и позднее) (56,0 по сравнению с 26,9 %, $p = 0,009$) и опасные для жизни аритмии (28,0 по сравнению с 10,5 %, $p = 0,037$).

Выводы. У больных с ОИМ с подъемом сегмента ST исходное значение отношения фенилаланин/тирозин в плазме крови более 2,06 как косвенный маркер дефицита тетрагидриобиптерина и ограниченных возможностей эндогенных систем кардиопротекции наблюдается у 27 % пациентов и ассоциируется с более частым развитием острой ЛЖН, лабораторного воспалительного синдрома и отсутствием гипертензивной реакции в день госпитализации. В условиях одинаковых локализации некроза миокарда, размеров ишемического повреждения, показателей систолической и диастолической функций ЛЖ в день госпитализации, содержания лечения больные с ОИМ с подъемом сегмента ST с исходным отношением фенилаланин/тирозин более 2,06 имеют значительно худший прогноз для неосложненного течения госпитального периода заболелания и восстановления региональной сократимости ЛЖ по сравнению с больными с величиной отношения фенилаланин/тирозин 2,06 и меньше.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, кардиопротекция, аминокислотный спектр плазмы крови, отношение фенилаланин/тирозин.

Phenylalanine/tyrosine plasma ratio as marker of individual state of endogenous cardioprotection systems and predictor of hospital period of acute ST-segment elevation myocardial infarction

O. B. Iaremenko¹, N. Kh. Iordanova¹, P. F. Dudka¹, T. M. Kuchmerovska²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²A. V. Palladin Institute of Biochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The aim – to investigate demographic, anamnestic, baseline clinical, laboratory and instrumental parameters and their dynamics during the hospital period in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) depending on the value of phenylalanine/tyrosine ratio in plasma of patients on the admission day.

Materials and methods. The study was based on prospective examination of 92 patients with acute STEMI (66.3% – males; mean age – 59.2 ± 9.3 years) who were not treated by revascularization methods. All the patients were divided into two groups depending on the baseline value of phenylalanine/tyrosine ratio in plasma: I group included the patients with phenylalanine/tyrosine ratio in plasma ≤ 2.06 ($n = 67$) and II group – the patients with phenylalanine/tyrosine ratio in plasma > 2.06 ($n = 25$). The concentrations of plasma amino acids were analyzed by cation-exchanged liquid-column chromatography on the day of admission.

Results and discussion. The patients of II group more frequently suffered from stable angina pectoris (84.0% vs 43.3%, $p = 0.001$), previous myocardial infarction (28.0% vs 5.97%, $p = 0.011$), arterial hypertension (100.0% vs 77.6%, $p = 0.023$) and chronic heart failure (84.0% vs 43.3%, $p = 0.001$) in history. On the day of admission, acute left ventricular failure (LVF) (72.0% vs 35.8%, $p = 0.002$) and sinus tachycardia (48.0% vs 25.4%, $p = 0.038$) were diagnosed more often in II group than in I group. The baseline erythrocyte sedimentation rate was higher 17.3 ± 13.3 mm/h vs 10.9 ± 9.2 mm/h, $p < 0.01$) and glomerular filtration rate was lower 70.9 ± 34.1 ml/min vs 89.1 ± 30.3 ml/min, $p < 0.05$) in II group compared with I group. The dynamics of the laboratory parameters was statistically significant in the patients of both groups, but plasma level of globulins was significantly reduced on the tenth day (by 12.0%, $p < 0.01$, compared with the baseline level) only in I group. Baseline systolic, diastolic and average blood pressure levels were higher in I group (by 18.2%, $p = 0.003$; by 20.6%, $p = 0.00002$, and by 19.5%, $p = 0.0002$, respectively, compared with the II group) with significant decrease in these parameters during the ten days' treatment period. There was no statistically significant difference between the groups in the baseline characteristics of electrocardiography, echocardiography and prevalence of early systolic dysfunction of left ventricle at the day of admission. However the improved value of wall motion score index of left ventricle during the ten days of hospital period was revealed only in I group. The complicated course of acute STEMI (96.0% vs 61.2%, $p = 0.003$), resistant/late left ventricular failure (on the third day of hospital period or later) (56.0% vs 26.9%, $p = 0.009$) and life-threatening arrhythmias (28.0% vs 10.5%, $p = 0.037$) were diagnosed more often in II group compared with I group.

Conclusions. The baseline phenylalanine/tyrosine ratio in plasma > 2.06 as an indirect marker of tetrahydrobiopterine deficiency and limited capacity of endogenous cardioprotection systems is revealed in 27% of patients with acute STEMI and is associated with more frequent development of acute left ventricular failure, laboratory inflammation syndrome and lack of hypertensive reactions on the day of admission. In case of equal baseline localization of STEMI, size of ischemic injury, systolic and diastolic parameters of left ventricle and the same treatment, the patients with baseline phenylalanine/tyrosine ratio in plasma > 2.06 are characterized by much worse prognosis for uncomplicated hospital course of STEMI and recovery of regional contractility of left ventricle compared to the patients with phenylalanine/tyrosine ratio in plasma ≤ 2.06 .

Key words: acute ST-segment elevation myocardial infarction, cardioprotection, plasma amino acids, phenylalanine/tyrosine ratio.