

Уровень асимметричного диметиларгинина у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда

Е. А. Полунина, д.м.н., доцент

К. Ю. Кузьмичев, аспирант

Л. П. Воронина, д.м.н., проф., проф. кафедры

О. С. Полунина, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

Asymmetric dimethylarginine level in patients with unstable angina and acute myocardial infarction

E. A. Polunina, K. Yu. Kuzmichyov, L. P. Voronina, O. S. Polunina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

Цель исследования: изучить уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) в сравнительном аспекте у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда (ИМ) с анализом частоты встречаемости нормодиметиларгининемии (НДАН) и гипердиметиларгининемии (ГДАН). Всего в исследование было включено 104 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) и 20 соматически здоровых лиц в качестве группы контроля. Из 104 пациентов с ОКС у 63 человек был диагностирован острый ИМ, у 41 человека – НС. Из 41 пациента с НС было 15 человек с впервые возникшей стенокардией и 26 человек с прогрессирующей стенокардией. Уровень АДМА определялся методом иммуноферментного анализа. Обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0. В результате исследования установлено, что уровень АДМА статистически значимо был выше у всех пациентов с ОКС по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом значение уровня АДМА у пациентов с острым ИМ было статистически значимо выше, чем у пациентов с НС, среди которых уровень АДМА был статистически значимо выше у пациентов с прогрессирующей стенокардией, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией. По результатам анализа частоты встречаемости НДАН и ГДАН только у пациентов с впервые возникшей стенокардией у 33% была выявлена НДАН. У 100% пациентов с прогрессирующей стенокардией и острым ИМ была выявлена ГДАН. Значение уровня АДМА у пациентов с Q-образующим ИМ статистически значимо было выше, чем у пациентов с не Q-образующим ИМ, у пациентов с осложненным ИМ статистически значимо было выше, чем у пациентов с неосложненным ИМ, а у пациентов с кардиогенным шоком статистически значимо выше, чем у пациентов с отеком легких.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, асимметричный диметиларгинин, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда.

Summary

The aim of our research work was to study asymmetric dimethylarginine (ADMA) level in a comparative aspect in patients with unstable angina (UA) and acute myocardial infarction (MI) with an analysis of the frequency of normodimethylargininemia (NDAN) and hyperdimethylargininemia (HDAN). In total 104 patients with acute coronary syndrome (ACS) and 20 somatically healthy individuals as a control group were included in the study. From 104 patients with ACS, 63 patients had acute MI, 41 patients had UA. From 41 patients with UA, there were 15 patients with first-time angina and 26 patients with progressive angina. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine ADMA level. Statistica program version 12.0 was used to data processing. As a result of the study, it was found that the level of ADMA was statistically significantly higher in all patients with ACS compared to somatically healthy individuals. At the same time, the value of the ADMA level in patients with acute MI was statistically significantly higher than in patients with UA, among whom the ADMA level was statistically significantly higher in patients with progressive angina than in patients with first-time angina. Based on the analysis of the frequency of NDAN and HDAN, only 33% of patients with first-time angina were diagnosed with NDAN. HDAN was detected in 100% of patients with progressive angina and acute MI. The value of the ADMA level in patients with Q-wave MI was statistically significantly higher than in patients with non Q-wave MI, in patients with complicated MI it was statistically significantly higher than in patients with uncomplicated MI, and in patients with cardiogenic shock it was statistically significantly higher than in patients with pulmonary edema.

Key words: acute coronary syndrome, asymmetric dimethylarginine, unstable angina, acute myocardial infarction.

Актуальность

Главным патологическим действием АДМА является его способность ингибировать биосинтез оксида азота, который выполняет целый ряд важных функций для поддержания нормальной работы сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3].

К настоящему времени уже доказано, что АДМА является независимым фактором риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а увеличение его уровня является маркером развития эндотелиальной дисфункции [4, 5].

В настоящее время активно изучается прогностическая роль определения уровня АДМА у пациентов с ОКС [6, 7]. По данным крупных эпидемиологических исследований, ОКС является одной из ведущих причин смертности во всем мире среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Доказано, что повышение уровня АДМА является маркером риска прогрессирования атеросклероза и летального исхода у пациентов с ОКС, а также независимым фактором

риска развития острых коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [9, 10, 11].

При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению в сравнительном аспекте уровня АДМА у пациентов с НС и острым ИМ.

Цель исследования: изучить уровень АДМА в сравнительном аспекте у пациентов с НС и острым ИМ и проанализировать частоту встречаемости НДАН и ГДАН.

Таблица 1
Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Пациенты с впервые возникшей стенокардией, n = 15	Пациенты с прогрессирующей стенокардией, n = 26	Пациенты с острым ИМ, n = 63	Критический уровень статистической значимости (p-value)
	1	2	3	
Возраст, лет	49,0 [46,0; 57,0]	50,0 [46,0; 59,0]	51,0 [48,0; 59,0]	$p_{1-2} = 0,148$ $p_{1-3} = 0,141$ $p_{2-3} = 0,341$
Пол, n:				
– женский	2 (13%)	4 (15%)	17 (27%)	χ^2 с п. Йетса = 0,09; df = 1; $p_{1-2} = 0,764$ χ^2 с п. Йетса = 0,31; df = 1; $p_{1-3} = 0,577$ χ^2 с п. Йетса = 0,45; df = 1; $p_{2-3} = 0,504$
– мужской	13 (87%)	22 (85%)	46 (73%)	$\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_{1-2} = 0,960$ $\chi^2 = 0,16$; df = 1; $p_{1-3} = 0,687$ $\chi^2 = 0,18$; df = 1; $p_{2-3} = 0,672$
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет	5,1 [4,1; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5]	7,8 [7,3; 8,4]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n				
I ФК	4 (27%)	6 (23%)	19 (30%)	χ^2 с п. Йетса = 0,03; df = 1; $p_{1-2} = 0,869$ χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; $p_{1-3} = 0,916$ χ^2 с п. Йетса = 0,07; df = 1; $p_{2-3} = 0,794$
II ФК	11 (73%)	20 (77%)	44 (70%)	$\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_{1-2} = 0,923$ $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_{1-3} = 0,912$ $\chi^2 = 0,07$; df = 1; $p_{2-3} = 0,786$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n	7 (47%)	13 (50%)	34 (54%)	χ^2 с п. Йетса = 0,03; df = 1; $p_{1-2} = 0,871$ χ^2 с п. Йетса = 0,01; df = 1; $p_{1-3} = 0,968$ $\chi^2 = 0,04$; df = 1; $p_{2-3} = 0,849$
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n	5 (33%)	9 (34%)	7 (11%)	χ^2 с п. Йетса = 0,07; df = 1; $p_{1-2} = 0,792$ χ^2 с п. Йетса = 1,87; df = 1; $p_{1-3} = 0,172$ χ^2 с п. Йетса = 3,33; df = 1; $p_{2-3} = 0,068$
Желудочковая экстрасистолия, n	5 (33%)	8 (31%)	14 (22%)	χ^2 с п. Йетса = 0,04; df = 1; $p_{1-2} = 0,836$ χ^2 с п. Йетса = 0,14; df = 1; $p_{1-3} = 0,713$ χ^2 с п. Йетса = 0,15; df = 1; $p_{2-3} = 0,694$

Материалы и методы

Все включенные в исследование пациенты с направительным диагнозом ОКС (104 человека) проходили обследование и лечение на базе отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань). Из 104 пациентов с ОКС у 63 был

диагностирован острый ИМ, у 41 – НС. Из 41 пациента с НС было 15 человек с впервые возникшей стенокардией и 26 – с прогрессирующей стенокардией. Среди пациентов с острым ИМ (n = 63) были выделены лица с не Q-образующим ИМ (n = 30) и с Q-образующим ИМ (n = 33). Среди 63 пациентов с острым ИМ было 50 человек с неосложненным

ИМ и 13 – с осложненным ИМ. У 18% пациентов с острым ИМ были зарегистрированы жизнеугрожающие осложнения. Так, у 4 человек был зарегистрирован отек легких и у 7 – кардиогенный шок.

Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристики обследуемых пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 2
Уровень АДМА, мкмоль/л

Соматически здоровые лица, n = 20	Пациенты с НС, n = 41		Пациенты с острым ИМ, n = 63
	Пациенты с впервые возникшей стенокардией, n = 15	Пациенты с прогрессирующей стенокардией, n = 26	
0,52 [0,35; 0,63]	0,78 [0,56; 1,11] $p_1 < 0,001$	0,95 [0,77; 1,20] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,008$	1,22 [0,97; 1,55] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с соматически здоровыми; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами с впервые возникшей стенокардией; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 68,18$; $df = 3$; $p < 0,0001$.

Таблица 3
Частота встречаемости НДАН и ГДАН среди пациентов с ОКС

Показатель	Количество пациентов с НДАН, n	Количество пациентов с ГДАН, n
Пациенты с впервые возникшей стенокардией, n = 15	5 (33)	10 (67%) χ^2 с п. Йетса = 0,55; $df = 1$; $p_1 = 0,458$
Пациенты с прогрессирующей стенокардией, n = 26	–	26 (100%) $\chi^2 = 0,68$; $df = 1$; $p_2 = 0,410$
Пациенты с острым ИМ, n = 63	–	63 (100%) $\chi^2 = 0,84$; $df = 1$; $p_2 = 0,361$; $\chi^2 = 0,99$; $df = 1$; $p_3 = 0,999$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с НДАН с количеством пациентов с ГДАН среди пациентов с впервые возникшей стенокардией; p_2 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с ГДАН с впервые возникшей стенокардией; p_3 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с ГДАН с прогрессирующей стенокардией.

В качестве группы контроля были обследованы 20 соматически здоровых лиц из г. Астрахани. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Проведение клинического исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом (18.01.2016, протокол № 12). От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: возраст старше 60 лет; врожденные и приобретенные пороки сердца в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; наличие хронической сердечной недостаточности III–IV ФК; психические заболевания; наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Верификация ОКС и выбор лечебной тактики осуществлялись

на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами по МКБ-10.

Уровень АДМА определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы ADMA Xpress ELISA Kit (Immundiagnostik, Германия).

Обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0. Для статистического анализа данных использовались непараметрические критерии, так как при анализе распределения данных были выявлены распределения, отличные от нормального. Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса применялся для проведения межгрупповых сравнений в трех и более группах, а при выявлении статистической значимости для межгрупповых сравнений в двух группах применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и процентиля [5-й и 95-й процентиль]. При сравнении качественных данных использовали непараметрический критерий χ^2 Пирсона.

Критический уровень статистической значимости (p-value) был принят за $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных в табл. 2, уровень АДМА был статистически значимо выше у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией, а также у пациентов с острым ИМ по сравнению с соматически здоровыми лицами.

Значение уровня АДМА было статистически значимо выше у пациентов с острым ИМ по сравнению с пациентами с впервые возникшей и с прогрессирующей стенокардией, а у пациентов с прогрессирующей стенокардией – статистически значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией.

У пациентов с Q-образующим ИМ уровень АДМА составил 1,37 [1,22; 1,55] мкмоль/л, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с не Q-образующим ИМ где значение уровня АДМА составило 1,17 [0,97; 1,27] мкмоль/л. Среди пациентов с осложненным ИМ уровень АДМА составил 1,45 [1,37; 1,55] мкмоль/л, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с неосложненным ИМ, где значение уровня АДМА составило 1,20 [0,97; 1,3] мкмоль/л. При этом у пациентов с кардиогенным шоком уровень АДМА составил 1,52 [1,48; 1,55] мкмоль/л, что было статистически значимо выше ($p = 0,044$), чем у пациентов с отеком легких, где значение уровня АДМА составило 1,47 [1,37; 1,51] мкмоль/л.

Для анализа частоты встречаемости НДАН и ГДАН все обследуемые пациенты с ОКС были разделены на группы. Первая – пациенты с НДАН, у которых уровень АДМА находился в диапазоне 5-го и 95-го интерпроцентильных размахов уровня АДМА в группе соматически здоровых лиц, что составило 0,35–0,63 мкмоль/л. Вторая – пациенты с ГДАН, у которых уровень АДМА превышал 95-й процентиль уровня АДМА в группе соматически здоровых лиц, что составило более 0,63 мкмоль/л.

Как видно из результатов анализа, частота встречаемости НДАН и ГДАН у пациентов с ОКС,

представленных в табл. 3, среди больных с впервые возникшей стенокардией ГДАН была выявлена у 67%, среди пациентов с прогрессирующей стенокардией и острым ИМ – у 100% исследуемых.

Заключение

Таким образом, уровень АДМА был статистически значимо выше у всех пациентов с ОКС по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом значение уровня АДМА у пациентов с острым ИМ было статистически значимо выше, чем у пациентов с НС. Среди пациентов с НС уровень АДМА был статистически значимо выше у пациентов с прогрессирующей стенокардией, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией. По результатам анализа частоты встречаемости НДАН и ГДАН только у пациентов с впервые возникшей стенокардией у 33% была

выявлена НДАН. У 100% пациентов с прогрессирующей стенокардией и острым ИМ была выявлена ГДАН. Значение уровня АДМА у пациентов с Q-образующим ИМ было статистически значимо выше, чем у пациентов с не Q-образующим ИМ, у пациентов с осложненным ИМ было статистически значимо выше, чем у пациентов с неосложненным ИМ, а у пациентов с кардиогенным шоком – статистически значимо выше, чем у пациентов с отеком легких.

Список литературы

1. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Уровни фрактакина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий. Научные результаты биомедицинских исследований. 2016. Т. 2, № 3. С. 11–17.
2. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 88–102.
3. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза. Кардиология. 2009. Т. 49, № 11. С. 64–74.

4. Zhou S., Zhu Q., Li X., et al. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7 (44692): 1–9. DOI: 10.1038/srep44692.
5. Aldámiz-Echevarría L., Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci.* 2012; 13 (9): 11288–11311. DOI: 10.3390/ijms130911288.
6. Zhang S., Zhang S., Wang H. et al. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population: A case-control study. *Medicine.* 2017; 96 (7): e6074. DOI: 10.1097/md.00000000000006074.
7. Ali R.I.A., Attia S.A., Mohamed A.O., et al. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with acute coronary syndrome. *QJM: an International Journal of Medicine.* 2018; 111 [suppl 1]: i3. DOI: 10.1093/qjmed/hcy200.005.
8. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016. 4 (13). 256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.
9. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., и др. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 5. С. 26–29. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29.
10. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Связь уровня асимметричного диметиларгинина с модифицируемыми и немодифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска, выраженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов. *Likars'ka sprava.* 2017. № 3–4. С. 20–26.
11. Borgeraas H., Strand E., Ringdal E.P., et al. Omega-3 Status and the Relationship between Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Risk of Myocardial Infarction in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Cardiology Research and Practice.* 2012; 2012: 1–11. DOI: 10.1155/2012/201742.

Для цитирования: Полунина Е.А., Кузьмичев К.Ю., Воронина Л.П., Полунина О.С. Уровень асимметричного диметиларгинина у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Медицинский алфавит. 2020 (13): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-12-15>.

For citation: Polunina E.A., Kuzmichyov K. Yu., Voronina L.P., Polunina O.S. Asymmetric dimethylarginine level in patients with unstable angina and acute myocardial infarction. *Medical alphabet.* 2020 (13): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-12-15>.



Онлайн-тест «Измерь возраст своего сердца!»

Российское кардиологическое общество и компания Bayer в середине мая запустили Всероссийский онлайн-тест «Измерь возраст своего сердца!».

Он позволяет всем жителям страны в возрасте 21 года и старше измерить «возраст» (разницу между его биологическим и фактическим возрастом) своего сердца и тем самым выявить персональный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тест разработан специалистами Российского кардиологического общества в партнерстве с компанией Bayer и является частью социально-образовательного проекта «Пульс жизни».

Цель теста – популяризация здорового образа жизни и снижение ключевых факторов риска ССЗ у населения. Он наглядно демонстрирует, насколько ваше сердце изношено и что необходимо предпринять, чтобы отсрочить наступление кардиориска. Запуск проекта в разгар пандемии COVID-19 особенно актуален, так как, согласно имеющимся в настоящее время данным, сердечно-сосудистые заболевания способствуют более тяжелому течению болезни и в 2–3 раза, в зависимости от патологии, повышают вероятность летального исхода. Если в среднем смертность от нового вируса составляет около 3,0%, то при наличии артериальной гипертензии она возрастает до 6,0%, при сахарном диабете – до 7,3%, а при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца и атеросклероз, – до 10,5%¹. По данным Всемирной организации здравоохранения, 65% умерших от COVID-19 имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания².

«Несмотря на то что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний практически ежегодно снижается, именно эта группа болезней все еще является основной причиной летальных исходов. По данным Росстата 2019 года, на долю болезней системы кровообращения приходится 46,8% всех смертей. Таким образом, несмотря на пандемию COVID-19, нужно понимать, что вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний для большинства россиян значительно выше. Запуск проекта именно сегодня, когда факторы риска сердечно-сосудистых

заболеваний в условиях пандемии многократно возрастает, – это нужная и полезная инициатива, дающая населению возможность больше узнать о состоянии своего сердца и изменить образ жизни в сторону более здорового», – заявил академик РАН, президент Российского кардиологического общества Евгений Владимирович Шляхто.

Тест «Измерь возраст своего сердца!» подготовлен с учетом лучших российских и международных практик в области профилактики болезней системы кровообращения. Его прохождение занимает не более 5 минут, при этом он позволяет получить персональные рекомендации, следуя которым, все желающие смогут улучшить состояние здоровья и снизить кардиориск. Тест рекомендован лицам старше 21 года, у которых нет подтвержденных ранее сердечно-сосудистых заболеваний. Проект особенно актуален для имеющих один из следующих факторов риска: повышенное давление, лишний вес, курение и малоподвижный образ жизни. В тест включены рекомендации специалистов в области профилактики ССЗ, которые учитывают специфику здорового образа жизни в условиях карантина.

«Формат онлайн-тестирования на предмет факторов риска болезней системы кровообращения – это своевременная инициатива в ситуации, когда меняются традиционный образ жизни и привычки, большинство россиян вынуждены оставаться дома. Как показывают различные исследования, у подавляющего большинства соотечественников есть доступ в интернет, что позволяет практически любому, вне зависимости от региона проживания, пройти тест, определить «возраст» сердца и получить рекомендации, которые можно применить, даже находясь в условиях самоизоляции», – прокомментировала идею проекта директор по коммуникациям и связям с государственными и общественными организациями Ирина Лаврова.

Онлайн-тест «Измерь возраст своего сердца!» можно пройти по адресу www.heartbeatrussia.ru/ru/heartbeat/ssz.

Источники

1. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия), стр. 7.
2. www.euro.who.int/en/health-topics/emergency/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report.

