

Уровень асимметричного диметиларгинина и его значение в диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования - определить уровни асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий, а также его значение в диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы: обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались уровни АДМА.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без, повышены уровни АДМА достоверно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий не было выявлено различий в содержании АДМА. При анализе уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов у больных СД отмечалась статистически значимое повышение его уровня при более тяжелом поражении коронарных артерий. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения АДМА более 0,63 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 95% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – $1,000 \pm 0,0003$ (95% доверительный интервал: 0,975 до 1,000; $p < 0,0001$). Прогностическая значимость АДМА в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена

для значения АДМА более 2,17 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода составляют 68,4% и 73,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,734 \pm 0,0462$ (95% доверительный интервал: 0,656 до 0,803; $p < 0,0001$). Прогностическая значимость определения уровня АДМА для прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных артерий установлена для значения АДМА более 2,15 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода составляют 80% и 58,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,704 \pm 0,0424$ (95% доверительный интервал: 0,625-0,776; $p < 0,0001$).

Выводы. Определение уровня асимметричного диметиларгинина имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и диагностики гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Резюме

Рівень асиметричного диметиларгініну і його значення в діагностиці атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Мета дослідження - визначити рівні асиметричного диметиларгініну (АДМА) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в залежності від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу і характеру ураження коронарних артерій, а також його значення в діагностиці атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи: обстежений 131 хворий на ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік яких склав $59,6 \pm 9,11$ років. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розподілені на 2 групи: 1-а група ($n = 70$) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група ($n = 61$) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. У всіх хворих оцінювалися рівні АДМА.

Результати. В ході дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ІХС як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без, підвищені рівні АДМА достовірно в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). У пацієнтів з гемодинамічно значущими і

незначущими стенозами коронарних артерій не було виявлено відмінностей у концентрації АДМА. При аналізі рівнів АДМА у пацієнтів з ІХС в залежності від наявності дифузного ураження коронарних судин у хворих на ЦД відзначалось статистично значуще підвищення його рівня при важчому ураженні коронарних артерій. В ході дослідження прогностична значимість щодо наявності коронарного атеросклерозу встановлена для значення АДМА більше 0,63 мкМ/л, чутливість і специфічність методу високі і становлять 95% і 100% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) - $1,000 \pm 0,0003$ (95% довірчий інтервал: 0,975 до 1,000; $p < 0,0001$). Прогностична значущість АДМА щодо наявності гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій встановлена для значення АДМА більш 2,17 мкМ/л, чутливість і специфічність методу складають 68,4% і 73,6% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) - $0,734 \pm 0,0462$ (95% довірчий інтервал: 0,656 до 0,803; $p < 0,0001$). Прогностична значущість визначення рівня АДМА для прогнозування наявності дифузного ураження коронарних артерій встановлена для значення АДМА більш 2,15 мкМ/л, чутливість і специфічність методу складають 80% і 58,4% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) - $0,704 \pm 0,0424$ (95% довірчий інтервал: 0,625-0,776; $p < 0,0001$).

Висновки. Визначення рівню АДМА має важливе значення як в прогнозуванні наявності атеросклеротичного ураження коронарних судин, так і діагностики гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій, дифузного ураження коронарного русла.

Ключові слова: асиметричний диметиларгінін, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу.

Abstract

Asymmetrical dimethylarginine level and its importance in diagnostic of coronary atherosclerosis

Zhuravlyova L., Lopina N.

The purpose of research - to find the asymmetrical dimethylarginine (ADMA) levels in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence type 2

diabetes mellitus (T2DM), the nature of coronary artery lesions, and its value in predicting the presence and severity of coronary atherosclerotic lesions.

Materials and Methods: 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6 ± 9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2nd group (n = 61) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also were assessed the levels of ADMA.

Results: The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of ADMA compared with the control group ($p < 0.05$). In patients with hemodynamically significant and not significant stenosis of the coronary arteries there were no difference in the content of ADMA. In patients with diffuse coronary artery disease with concomitant T2DM and without T2DM mellitus ADMA levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ($p < 0.05$). In the study, the predictive value for the presence of coronary atherosclerosis ADMA values was set for a 0.63 uM/L, the sensitivity and specificity of high and account for 95% and 100%, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 1.000 ± 0.0003 (95% confidence interval: 0.975 to 1.000; $p < 0.0001$). Prognostic significance of ADMA for the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries was set for the ADMA values over 2.17 uM/L, the sensitivity and specificity 68.4% and 73.6%, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.734 ± 0.0462 (95% confidence interval: 0.656 to 0.803; $p < 0.0001$). Prognostic significance of determining the ADMA level for predicting the presence of diffuse coronary artery disease was set for the value of ADMA 2.15 uM/L, the sensitivity and specificity 80% and 58.4%, respectively, the area under the ROC curve (AUC) - $0,704 \pm 0,0424$ (95% CI: 0,625-0,776; $p < 0.0001$).

Conclusions. Determination of ADMA level is important in predicting the presence of atherosclerotic lesions of the coronary vessels and the presence of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

Keywords: Asymmetrical dimethylarginine, atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus.

Актуальность исследования.

Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. У больных СД 2-го типа кардиоваскулярный риск повышен в сравнении с лицами без метаболических нарушений. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [7]. В основе атеросклеротического поражения сосудов лежит нарушение функции эндотелия сосудов.

Поэтому актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [3,6,9]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается нарушением баланса выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосуда и рост клеток. Оксид азота - один из медиаторов, который имеет первостепенное значение для поддержания функционирования эндотелиальных клеток [11]. Кроме прямого вазодилатирующего эффекта, оксид азота (NO), образующийся в эндотелиальных клетках при помощи NO синтазы, препятствует развитию атеросклероза благодаря другим свойствам: снижению экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, содержания провоспалительных цитокинов, контролю пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, сохранению баланса свёртывающей и противосвёртывающей систем крови [10].

Субстратом для синтеза оксида азота под действием NO синтазы выступает аминокислота L-аргинин - основная эндогенная аминокислота. Помимо участия в обмене оксида азота, L-аргинин является продуктом процесса детоксикации

аммиака, метаболитом цикла мочевины, предшественником орнитина, мочевины и креатинина, участником формирования активных центров некоторых ферментов. Данные экспериментов на животных, а также исследований *in vitro* показали комбинированное антиагрегационное, антикоагуляционное и профибринолитическое действие L-аргинина [11]. Назначение L-аргинина в качестве субстрата образования NO приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, снижает АД и общее периферическое сопротивление сосудов как у здоровых лиц, так и у пациентов с заболеваниями ССС, улучшает функцию эндотелиальных клеток, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и снижает интенсивность окисления ХС-ЛПНП при стенокардии напряжения, уменьшает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у людей *in vivo* [10]. В организме L-аргинин, как и другие аминокислоты, подвергается различным метаболическим изменениям. В частности, на L-аргининовые остатки, входящие в состав различных белков как в эндотелии, так и в других тканях, под действием ферментов они переносят метильные группы, и образуют метилированные аминокислоты, в том числе асимметричный диметиларгинин (АДМА), который может конкурировать с L-аргинином в качестве субстрата синтазы оксида азота и приводить к развитию эндотелиальной дисфункции [8]. В 1992 году было впервые показано, что увеличение концентрации АДМА приводит к значительному снижению выработки оксида азота [8,10]. АДМА представляет собой производное аминокислоты L-аргинин, в молекуле которой у одного атома азота два атома водорода замещены метильными группами. АДМА обладает способностью ингибировать NO синтазу, что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах и других тканях. Поэтому в последние годы значительное внимание исследователей привлекает потенциальная роль АДМА в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликовано более 800 экспериментальных и клинических исследований, посвященных вопросам метаболизма АДМА и роли данного вещества в механизмах развития ССЗ [8,11].

Недавно проведенный мета-анализ Хуан С. и соавт., включавший 4713 участников, продемонстрировал, что повышение уровня АДМА сопровождается повышенным риском развития ИБС [12].

Однако в настоящее время недостаточно известна диагностическая значимость уровня АДМА в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него. Отсутствуют целенаправленные исследования, которые изучали бы взаимосвязь указанного маркера эндотелиальной дисфункции с показателями поражения сосудов.

Цель работы - оценить уровни асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий, а также его значение в диагностике наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза «ИБС, стабильная стенокардия напряжения» проводилась на основании клинико-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронарорентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И. Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4,5]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3,6,9]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit «Immundiagnostik» K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий (КА) в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n=70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n=61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений коронарных артерий, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [4]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения коронарных артерий стенозы как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация, в целом, достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения коронарных артерий [4,5].

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов коронарных артерий (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий более 70%). Пациенты первой группы разделены на - 1а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%). Также

в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы - 1в подгруппа - пациенты 1-ой группы с диффузным поражением КА, 1 г подгруппа - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения КА; 2в подгруппа - пациенты 2-ой группы с диффузным поражением КА, 2г подгруппа - пациенты 2-ой группы без диффузного поражения КА. Диффузный характер поражения КА подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (Табл.1.).

Табл.1. Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
стенозы коронарных артерий < 70%	стенозы коронарных артерий $\geq 70\%$	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
27%	73%	60%	40%
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
стенозы коронарных артерий < 70%	стенозы коронарных артерий $\geq 70\%$	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
24,6%	75,4%	13,1%	86,9%

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики. Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применялся ROC-

анализ с расчётом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывалась площадь под рок-кривой (AUC - Area Under Curv). Модель считалась адекватной при площади под кривой более 0,5 при значении $p < 0,05$. Значения AUC 0,5-0,6 оценивались как низкая прогностическая значимость метода диагностики, 0,6-0,7 - средняя прогностическая значимость метода диагностики, 0,7-0,8 - хорошая прогностическая значимость метода диагностики, более 0,8 – как высокая прогностическая значимость метода диагностики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты.

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни АДМА. Достоверных различий в уровне АДМА между 1-ой и 2-ой группами выявлено не было (Табл.2.).

Табл.2. Оценка уровней АДМА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой.

Группы Показатель	Контроль ($n_k=20$)	1 группа ($n_1=70$)	2 группа ($n_2=61$)
Уровень асимметричного диметиларгинина, мкМ/л	0,46±0,12	2,22±0,58*/#	2,29±0,61##

Примечание: здесь и далее - количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически недостоверно: * $p > 0,05$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов контрольной группы статистически достоверно: # $p = 0,00001$; ## $p = 0,00001$.

У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий не было выявлено различий в содержании АДМА. Данный показатель был повышен во всех подгруппах у всех пациентов с ИБС (Табл.3.).

Табл.3. Оценка уровней АДМА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий.

Показатель	Группы					
	1 (n=70)	1a (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2a (n=15)	2б (n=46)
Уровень асимметричного диметиларгинина, мкМ/л	2,22 ±0,58	2,21 ± 0,64	2,22 ±0,56	2,29 ±0,61	2,11 ±0,58	2,34 ±0,62

Примечание: Различия в подгруппах недостоверны: $p > 0,05$.

При анализе уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов у больных СД отмечалась статистически значимое повышение его уровня при более тяжелом поражении КА, а именно в 1в подгруппе уровень АДМА был статистически значимо выше, чем в 1г-подгруппе ($2,39 \pm 0,57$ мкМ/л vs $1,97 \pm 0,51$ мкМ/л; $p_{1в1г} = 0,0024$), однако во 2в подгруппе уровень АДМА был недостоверно выше, чем во 2г-подгруппе ($2,62 \pm 0,44$ мкМ/л vs $2,24 \pm 0,62$ мкМ/л; $p_{2в2г} > 0,05$) ввиду небольшого количества наблюдений в 2в подгруппе (Табл.4.).

Табл.4. Оценка уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий.

Показатель	1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения	
		Да - 1в (n=42)	Нет - 1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет - 2г (n=53)
Уровень асимметричного диметиларгинина, мкМ/л	2,22 ±0,58*	2,39 ±0,57 #	1,97 ±0,51	2,29 ±0,61	2,62 ±0,44 ##	2,24 ±0,62

Примечание: здесь и далее - количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически недостоверно: * $p > 0,05$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1г подгруппы статистически достоверно: # $p = 0,0024$; различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2г подгруппы статистически недостоверно ## * $p > 0,05$.

Кроме того, при проведении оценки чувствительности и специфичности уровня АДМА в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении коронарного атеросклероза установлена для значения АДМА более 0,63 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 95% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – $1,000 \pm 0,0003$ (95% доверительный интервал: 0,975 до 1,000; $p < 0,0001$) (Рис.1.).

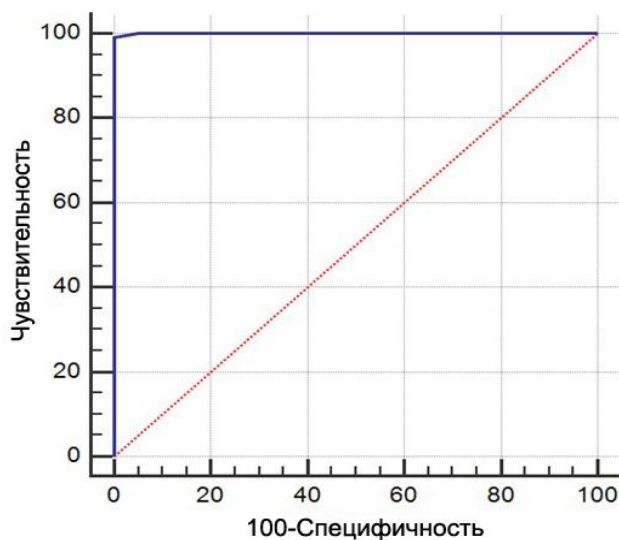


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность определения уровня АДМА при выявлении пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Площадь под кривой (AUC)= 1,000, станд.ошибка=0,0003; $p < 0,0001$ (95% доверительный интервал: 0,975-1,000).

Также нами оценивалась диагностическое значение определения уровня АДМА в отношении прогнозирования выраженности поражения КА – наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения КА.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения АДМА более 2,17 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода составляют 68,4% и 73,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,734 \pm 0,0462$ (95% доверительный интервал: 0,656 до 0,803; $p < 0,0001$) (Рис.2.).

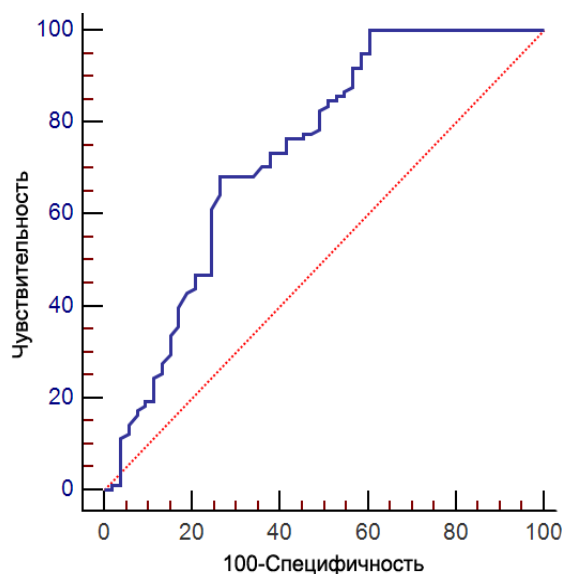


Рисунок 2. Чувствительность и специфичность определения уровня АДМА при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Площадь под кривой (AUC) = 0,734, станд.ошибка=0,0462; $p=0,0285$, 95% ДИ=0,656-0,803.

Прогностическая ценность определения уровня АДМА у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения КА выше: информативность в отношении наличия диффузного поражения коронарных артерий установлена для значения АДМА более 2,15 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода составляют 80% и 58,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,704 \pm 0,0424$ (95% доверительный интервал: 0,625-0,776; $p < 0,0001$ (Рис.3.).

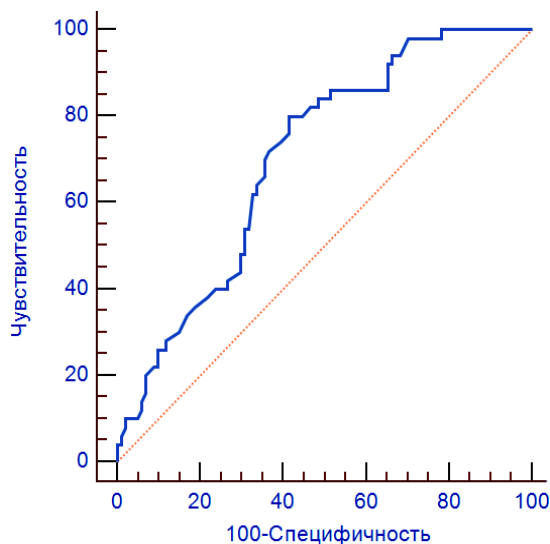


Рисунок 3. Чувствительность и специфичность определения уровня АДМА при прогнозировании наличия диффузного поражения коронарных артерий. Площадь под кривой (AUC) = 0,704, станд.ошибка=0,0424; $p < 0,0001$, 95% ДИ= 0,625-0,776.

По данным проведенного нами исследования определение уровня маркера эндотелиальной дисфункции АДМА имеет высокую прогностическую значимость в отношении диагностики коронарного атеросклероза (площадь под ROC кривой (AUC) – $1,000 \pm 0,0003$ (95% доверительный интервал: 0,975 до 1,000; $p < 0,0001$)). Прогностическая значимость определения уровня АДМА в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов оценена как хорошая (площадь под ROC кривой (AUC) - 0,734, стандартная ошибка=0,0462; $p = 0,0285$, 95% ДИ=0,656-0,803). Прогностическая значимость определения уровня АДМА в отношении диагностики диффузного поражения КА оценена как средняя (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,704 \pm 0,0424$ (95% доверительный интервал: 0,625-0,776; $p < 0,0001$)).

Выводы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркера эндотелиальной дисфункции – АДМА у пациентов с ИБС и его прогностическую диагностическую ценность, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни АДМА достоверно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).
2. У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий не было выявлено различий в содержании АДМА.
3. При анализе уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов у больных СД отмечалась статистически значимое повышение его уровня при более тяжелом поражении КА, а именно в 1в подгруппе уровень АДМА был статистически значимо выше, чем в 1г подгруппе ($2,39 \pm 0,57$ мкМ/л vs $1,97 \pm 0,51$ мкМ/л; $p_{1в1г} = 0,0024$), однако во 2в подгруппе уровень АДМА был недостоверно выше, чем во 2г-подгруппе ($2,62 \pm 0,44$ мкМ/л vs $2,24 \pm 0,62$ мкМ/л; $p_{2в2г} > 0,05$) ввиду небольшого количества наблюдений в 2в подгруппе.

4. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения АДМА более 0,63 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 95% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) – $1,000 \pm 0,0003$ (95% доверительный интервал: 0,975 до 1,000; $p < 0,0001$).
5. Прогностическая значимость АДМА в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения АДМА более 2,17 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода составляют 68,4% и 73,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,734 \pm 0,0462$ (95% доверительный интервал: 0,656 до 0,803; $p < 0,0001$).
6. Прогностическая значимость определения уровня АДМА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА установлена для значения АДМА более 2,15 мкМ/л, чувствительность и специфичность метода составляют 80% и 58,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,704 \pm 0,0424$ (95% доверительный интервал: 0,625-0,776; $p < 0,0001$).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза и дисфункции эндотелия. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий. Определение уровня АДМА имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець //

- Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледощук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
 3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6–70.
 4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
 5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
 6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
 7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
 8. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // Atherosclerosis. – 2007. – Vol.191. – P.211–9.
 9. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.
 10. Sibal L. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease // L. Sibal, S.C. Agarwal, P.D Home, R.H. Boger // Current Cardiology Reviews. – 2010. – Vol. 6, Suppl.2. – P. 82–90.
 11. Wang D. Isoform-specific regulation by N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular

endothelium-derived relaxing factor NO / D. Wang, P.S. Gill, T. Chabrashvili, M.L. Onozato, J. Raggio, M. Mendonca et al.// *Circulation Research*. – 2007. – Vol.101. – P.627–635.

12.Xuan C. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants / C.Xuan, Q.W. Tian, H. Li, B.B. Zhang, G.W. He, L.M. Lun // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23, Suppl.5. – P.502-10.