

Значение фракталкина и асимметричного диметиларгинина в диагностике атеросклеротического поражения коронарных сосудов у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и без него

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования - оценить уровни фракталкина и 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 их значение в прогнозировании наличия и выраженности 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 фракталкина, АДМА.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни фракталкина и АДМА достоверно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина ($p < 0,05$), в то время как уровень АДМА достоверно не различался между подгруппами в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий ($p > 0,05$). У пациентов с ИБС лиц с диффузным поражением коронарных артерий как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без, уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий ($p < 0,05$). У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без

диффузного поражения коронарных сосудов ($p < 0,05$). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов ($p > 0,05$). При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов было установлена диагностическая ценность АДМА, однако в отношении прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных сосудов большей диагностической ценностью обладал фракталкин.

Выводы. Определение уровня фракталкина и АДМА имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и диагностики гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла, что способствует профилактике развития осложнений ИБС.

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

Резюме

Значення фракталкіну і асиметричного диметиларгініну в діагностиці атеросклеротичного ураження коронарних судин у хворих з супутнім на цукровий діабет 2-го типу і без нього

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

Мета дослідження - оцінити рівні фракталкіну і 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 їх значення в прогнозуванні наявності і вираженості атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи: обстежений 131 пацієнт з 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 розділені 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 фракталкіну, АДМА.

Результати. В ході дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ІХС як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без були підвищені рівні фракталкіну і АДМА достовірно в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). У пацієнтів з гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій був вірогідно підвищений рівень фракталкіну ($p < 0,05$), в той час як рівень АДМА вірогідно не відрізнявся між підгрупами в залежності від наявності гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій ($p > 0,05$). У осіб з дифузним ураженням коронарних артерій у пацієнтів з ІХС як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без рівні фракталкіну були достовірно вище, ніж в осіб без дифузного ураження коронарних артерій ($p < 0,05$). У пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2-го типу на тлі дифузного ураження коронарних артерій були вірогідно підвищені рівні АДМА в порівнянні з пацієнтами без дифузного ураження коронарних судин ($p < 0,05$). У осіб з ІХС без супутнього ЦД 2-го типу відзначалася недостовірна тенденція підвищення рівня АДМА при дифузному ураженні коронарних судин ($p > 0,05$). При порівнянні АUC ROC-кривих фракталкіну і АДМА для прогнозування наявності атеросклеротичного ураження коронарних судин було встановлено велику діагностичну цінність АДМА, проте відносно прогнозування наявності дифузного ураження коронарних судин більшою діагностичну цінність мав фракталкін.

Висновки. Визначення рівнів фракталкіну і 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: фракталкін, асиметричний диметиларгінін, атеросклероз коронарних судин, цукровий діабет 2-го типу.

Abstract

Fractalkine value and asymmetric dimethylarginine in the diagnosis of coronary atherosclerotic lesions in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and without diabetes

Zhuravlyova L., Lopina N.

The purpose of research - to assess the fractalkine and 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 fractalkine and ADMA.

Results: The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of fractalkine and ADMA compared with the control group ($p < 0.05$). In patients with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries was significantly elevated levels of fractalkine ($p < 0.05$), while ADMA levels were not significantly different between subgroups based on the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries ($p > 0.05$). In patients with diffuse CAD with and without T2DM fractalkine levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ($p < 0.05$). In patients with CAD associated with T2DM and diffuse coronary artery lesions ADMA levels were significantly increased compared with patients without diffuse coronary vessels ($p < 0.05$). In patients with CAD without concomitant T2DM was nonsignificant trend observed raising the level of ADMA in diffuse lesions of the coronary vessels ($p > 0.05$).

When comparing the AUC ROC-curves fractalkine and ADMA to predict the presence of coronary vessels atherosclerotic great diagnostic value of ADMA was set, however, in relation to predict the presence of diffuse coronary vessels greater diagnostic value had fractalkine.

Conclusions. Determination of fractalkine and ADMA levels 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 and helps prevent complications of CAD.

Keywords: fractalkine, Asymmetrical dimethylarginine, 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]. 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 развитие атеросклероза [3,6,16]. 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].

Семейство хемокинов, в целом, имеет большое значение в патогенезе ССЗ, так как активирует лейкоциты и способствует их адгезии к сосудистой стенке, то есть усиливает воспаление в эндотелии [8]. По данным Shah R. и соавт. было показано, что хемокин фракталкин (CX3CL1), источником которого является эндотелий, также вырабатывается жировой тканью при ожирении [15]. Он был описан как многодоменный белок большого размера, молекулярной массой 95 кДа. Фракталкин вырабатывается в многочисленных клетках, но, более всего в активированных эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах [9,12,18].

Фракталкин усиливает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в ткани за счет повышения селектин-опосредованного связывания, вызывая адгезию и, в конечном итоге, миграцию лейкоцитов через эндотелиальный слой. В последнее время в некоторых исследованиях на культурах гладкомышечных клеток продемонстрировано, что CX3CL1 обладает антиапоптотическими свойствами, и

влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток, и, как следствие, может иметь важное значение в развитии и прогрессировании сосудистой патологии, где баланс пролиферации гладкомышечных клеток и процессы апоптоза играют важнейшую роль в развитии стенозирования сосудов [10,18].

Shah R. и соавт. в своём исследовании показали, что фракталкин является адипохемокином, который вырабатывается адипоцитами и клетками стромы сосудов в ответ на системное воспаление в организме и находится в больших концентрациях в подкожной жировой ткани у лиц с ожирением [15]. Авторы продемонстрировали, что у лиц с СД 2-го типа имеют место большие значения уровня CX3CL1 в сравнении с лицами без сопутствующего СД. Известно, что высокая концентрация глюкозы способствует экспрессии фракталкина гладкомышечными клетками и эндотелиальными клетками в экспериментах (*in vitro*), что способствует усилению адгезии моноцитов и потенциально вызывает развитие и прогрессирование атерогенеза [13,16]. Возможная связь между уровнем фракталкина, СД и атерогенезом в настоящее время до конца не изучена. Показано, что увеличение уровней фракталкина у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа может способствовать замедлению разрушения моноцитов, и, тем самым, способствовать развитию и прогрессированию атерогенеза.

Эндотелиальная дисфункция сопровождается нарушением баланса выработки вазоактивных веществ, регулирующих просвет сосуда и рост клеток. Оксид азота (NO) - один из медиаторов, который имеет первостепенное значение для поддержания функционирования эндотелиальных клеток [17]. Кроме прямого вазодилатирующего эффекта, NO, образующийся в эндотелиальных клетках при помощи синтазы NO, 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 [14].

Субстратом для синтеза NO под действием синтазы NO выступает аминокислота L-аргинин - основная эндогенная аминокислота. Помимо участия в

обмене NO, 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 [17]. Назначение L-аргинина в качестве субстрата образования NO приводит к улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, снижает артериальное давление 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 холестерина липопротеинов низкой плотности при стенокардии напряжения, уменьшает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у людей *in vivo* [14]. 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 переносят метильные группы, и образуют метилированные аминокислоты, в том числе асимметричный диметиларгинин (АДМА), который может конкурировать с L-аргинином в качестве субстрата синтазы NO и приводить к развитию эндотелиальной дисфункции [11]. В 1992 году было впервые показано, что увеличение концентрации АДМА приводит к значительному снижению выработки NO [11,14]. АДМА представляет собой производное аминокислоты L-аргинин, в молекуле которой у одного атома азота два атома водорода замещены метильными группами. АДМА обладает способностью ингибировать синтазу NO, 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 ССЗ. Опубликовано более 800 экспериментальных и клинических исследований, посвященных вопросам метаболизма АДМА и роли данного вещества в механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний [11,17]. Недавно проведенный мета-анализ Хуан С. и соавт., включавший 4713

участников, продемонстрировал, что повышение уровня АДМА сопровождается повышенным риском ИБС [19].

Однако в настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость уровня хемокина фракталкина и 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 указанных маркеров эндотелиальной дисфункции с показателями поражения сосудов.

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

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова были обследованы 131 пациент (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых был $59,6 \pm 9,11$ 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, 6,15]. 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

фракталкина определялся с помощью набора реактивов RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США), 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.

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов КА (стенозирующий атеросклероз КА более 70%).

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, 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 КА не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы как более 50%, так и более 70%. 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 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 КА [4,5].

Пациенты первой группы разделены на - 1а-подгруппу (стенозы КА менее 70%), и на 1б-подгруппу (стенозы КА более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а-подгруппу (стенозы КА менее 70%), и на 2б-подгруппу (стенозы КА 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, 1г-подгруппа - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения КА; 2в-подгруппа - пациенты 2-ой группы с диффузным поражением КА, 2 г-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 КА	
стенозы КА < 70%	стенозы КА ≥70%	с диффузным поражением КА	без диффузного поражения КА
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 КА	
стенозы КА < 70%	стенозы КА ≥ 70%	с диффузным поражением КА	без диффузного поражения КА
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 и обсуждение.

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни фракталикина и АДМА (Рис.1., Рис.2.). Кроме того у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены уровни фракталикина ($611,84 \pm 123,94$ пг/мл vs $495,36 \pm 95,56$ пг/мл; $p_{12} = 0,00001$) (Рис.1.). Достоверных различий в уровне АДМА между 1-ой и 2-ой группами выявлено не было (Рис.2.).

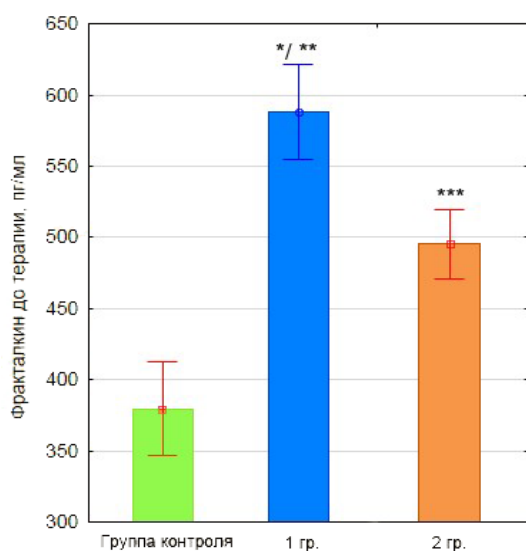


Рис.1. Уровни фракталкина у обследованных, пг/мл.

Примечание: различие в сравнении с группой контроля статистически достоверно * $p=0,0001$, различие в сравнении со 2-ой группой статистически достоверно ** $p=0,0001$, различия в сравнении с контрольной группой статистически достоверно *** $p=0,00001$.

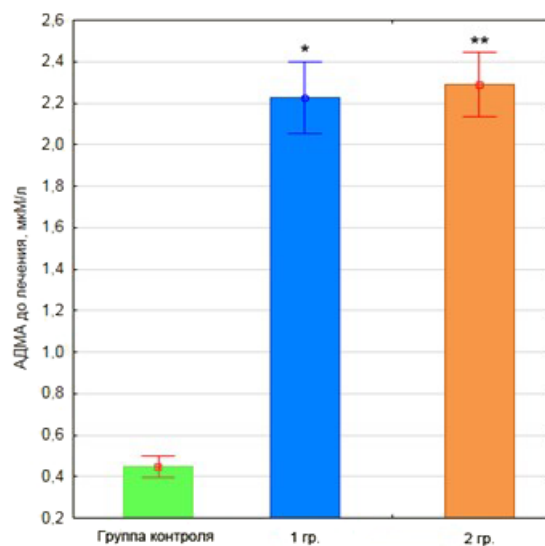


Рис.1. Уровни АДМА у обследованных, мкм/л.

Примечание: различие в сравнении с группой контроля статистически достоверно * $p=0,0001$, различие в сравнении с группой контроля статистически достоверно ** $p=0,0001$.

При оценке показателей фракталкина у пациентов 1-ой группы выявлено его достоверное повышение у лиц 1б-подгруппы с гемодинамически значимыми стенозами КА ($630,22 \pm 135,46$ пг/мл vs $562,53 \pm 66,24$ пг/мл; $p_{1a1б} = 0,0413$). У лиц 2б-подгруппы также была отмечена достоверная тенденция к повышению уровня фракталкина при большей выраженности атеросклеротического процесса ($514,66 \pm 80,88$ пг/мл vs $430,57 \pm 114,58$ пг/мл; $p_{2a2б} = 0,0026$) (Рис.3.).

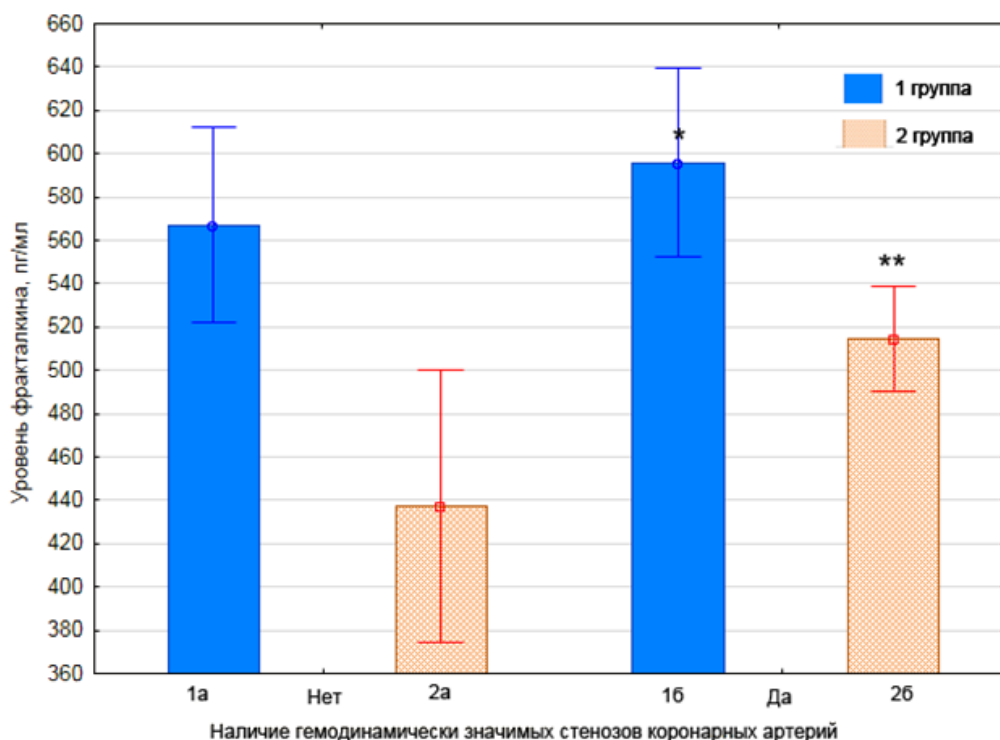


Рис.3. Уровни фракталкина, пг/мл у обследованных пациентов с ИБС в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и СД 2-го типа. Примечание: различие в сравнении с подгруппой 1а статистически достоверно * $p=0,0413$, различие в сравнении с подгруппой 2а статистически достоверно ** $p=0,0026$.

У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами КА не было выявлено различий в содержании АДМА. Данный показатель был повышен во всех подгруппах у всех пациентов с ИБС (Рис.4.).

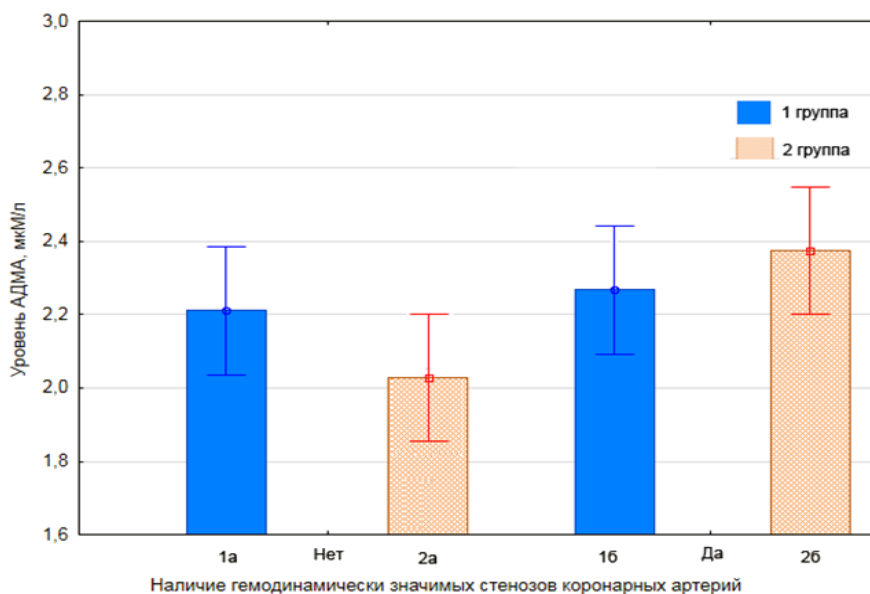


Рис.4. Уровни АДМА, мкМ/л у обследованных пациентов с ИБС в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

артерий и СД 2-го типа. Примечание: все различия в подгруппах не достоверны $p > 0,05$.

Также нами были проанализированы уровни фракталкина и АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения КА. Уровень фракталкина у лиц с наличием диффузного поражения коронарных артерий в подгруппах обеих групп был достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных сосудов – у пациентов 1в-подгруппы достоверно выше, чем у лиц 1г-подгруппы ($657,57 \pm 131,53$ пг/мл vs $543,25 \pm 69,65$ пг/мл; $p_{1в1г} = 0,0001$), у пациентов 2в-подгруппы достоверно выше, чем у пациентов 2г-подгруппы ($558,50 \pm 44,12$ пг/мл vs $485,83 \pm 97,81$ пг/мл; $p_{2в2г} = 0,044$) (Рис.5.).

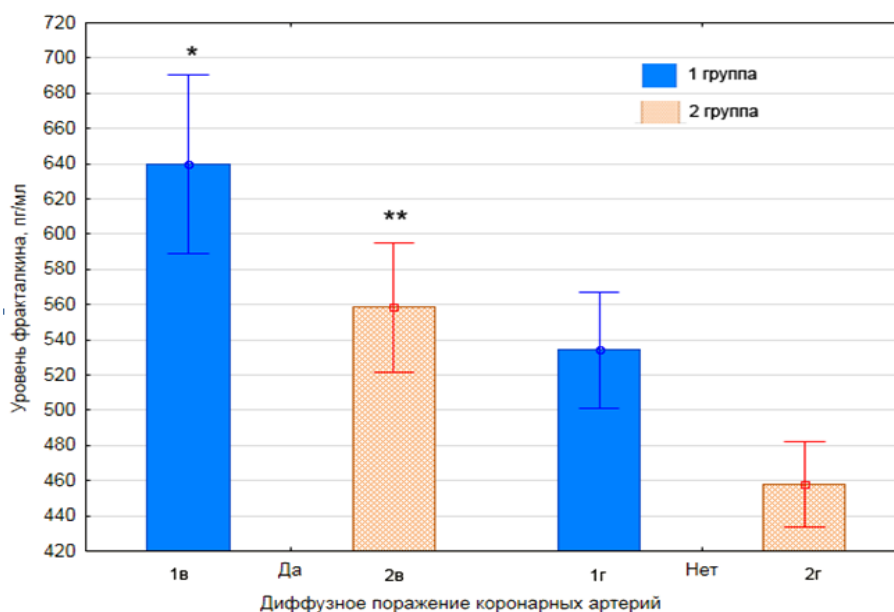


Рис.5. Уровни фракталкина у обследованных пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий и СД 2-го типа. Примечание: различие в сравнении с подгруппой 1г статистически достоверно * $p = 0,0001$, различие в сравнении с подгруппой 2г статистически достоверно ** $p = 0,044$.

При анализе уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов в обеих подгруппах основных групп отмечалась тенденция к повышению его уровня при более тяжелом поражении КА, а именно, в 1в-подгруппе уровень АДМА был достоверно выше, чем в 1г-подгруппе ($2,39 \pm 0,57$ мкМ/л vs $1,97 \pm 0,51$ мкМ/л; $p_{1в1г} = 0,0024$), 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 (Рис.6.).

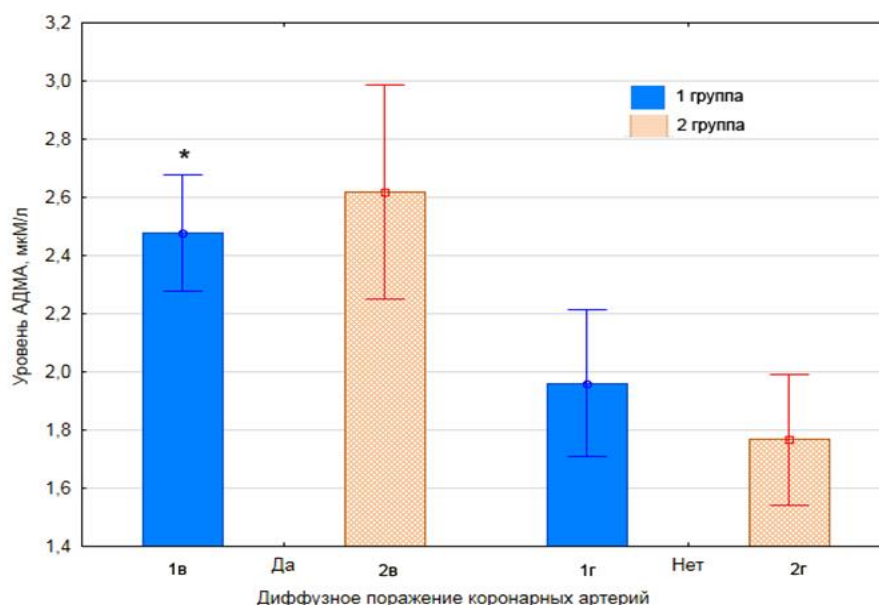


Рис.6. Уровни АДМА, мкМ/л у обследованных пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий и СД 2-го типа. Примечание: различие в сравнении с подгруппой 1г статистически достоверно * $p=0,0024$.

Кроме того, при проведении оценки чувствительности и специфичности уровня фракталкина и АДМА в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении коронарного атеросклероза установлена для значения фракталкина более 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 85,5% и 95,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,909 \pm 0,0237$ (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p<0,0001$), 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; $p<0,0001$) (Табл.1., Рис.7.).

Табл.1. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) фрактакина и АДМА для выявления пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Фракталкин	0,909	0,0237	0,852 - 0,950
АДМА	1,000*	0,0003	0,975 - 1,000

Примечание: Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой фракталкина статистически достоверно: * $p=0,0001$.

При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов была установлена достоверная разница между AUC фракталкина и АДМА: разница между площадями ROC-кривых $0,0906 \pm 0,0236$ (95% доверительный интервал: 0,0444 до 0,137; $p=0,0001$).

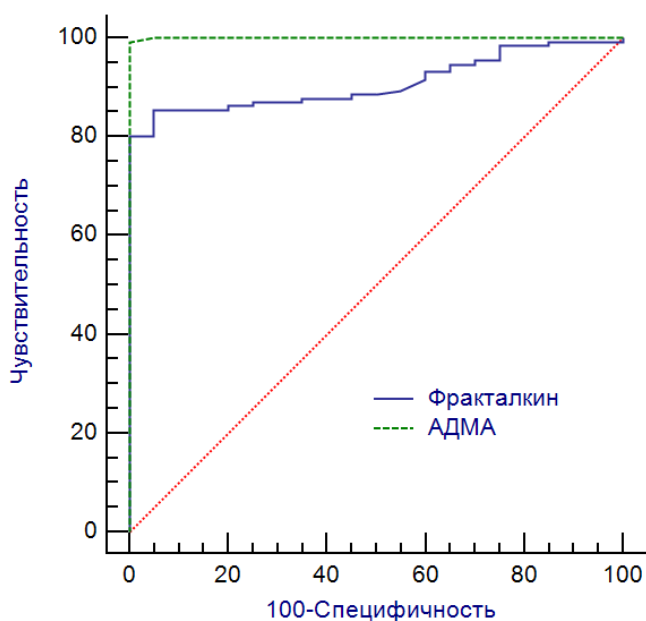


Рисунок 7. Чувствительность и специфичность определения уровня фракталкина и АДМА при прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Также нами оценивалась диагностическое значение определения уровня фракталкина и 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 фракталкина более 468 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составляют 88,8% и 56,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,742 \pm 0,0431$ (95% доверительный интервал: 0,665-0,810; $p<0.0001$), 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; $p<0.0001$) (Табл.2., Рис.8.).

Табл.2. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) фракталики и АДМА для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Фракталкин	0,742	0,0431	0,665-0,810
АДМА	0,734*	0,0462	0,656-0,803

Примечание: Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой фракталики статистически недостоверно: * p=0,86.

При сравнении AUC ROC-кривых фракталики и АДМА для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА не было установлено достоверных различий между AUC фракталики и АДМА: разница между площадями ROC-кривых $0,00818 \pm 0,0477$ (95% доверительный интервал: - 0,0852 - 0,102; p=0,8637).

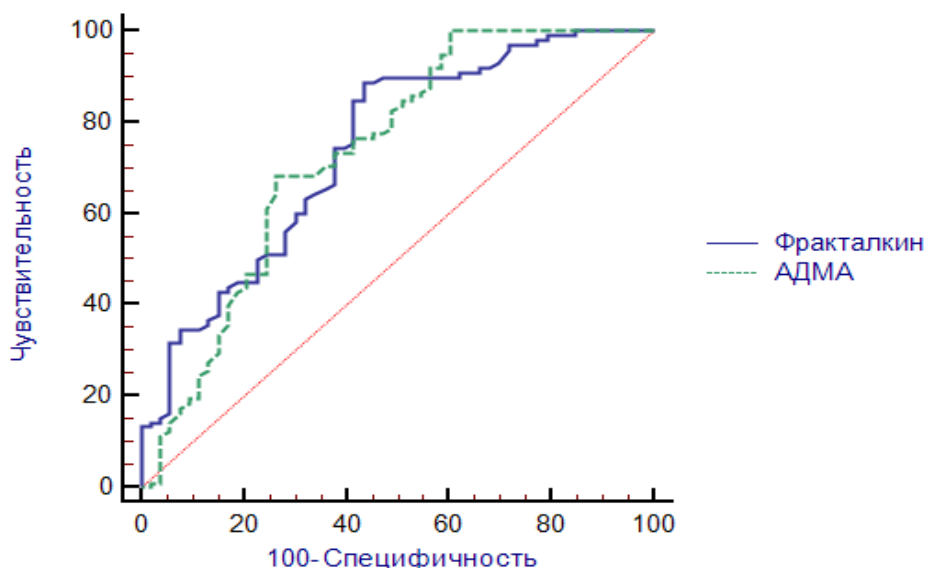


Рисунок 8. Чувствительность и специфичность определения уровня фракталики и АДМА при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Прогностическая ценность определения уровня фракталики у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения КА выше: информативность в отношении наличия диффузного поражения КА у больных с ИБС установлена для значения фракталики более 596 пг/мл, чувствительность и

специфичность метода составляют 56% и 96,3% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,841 \pm 0,0329$ (95% доверительный интервал: 0,772-0,895; $p < 0,0001$, 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; $p < 0,0001$ (Табл.3., Рис.9.).

Табл.3. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) фрактакина и АДМА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
Фракталкин	0,841*	0,0329	0,772-0,895
АДМА	0,704	0,0424	0,625-0,776

Примечание: Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой АДМА статистически достоверно: * $p = 0,006$.

При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА была выявлена достоверная разница между AUC фракталкина и АДМА: разница между площадями ROC-кривых $0,136 \pm 0,0496$ (95% доверительный интервал: 0,0392- 0,234; $p = 0,006$).

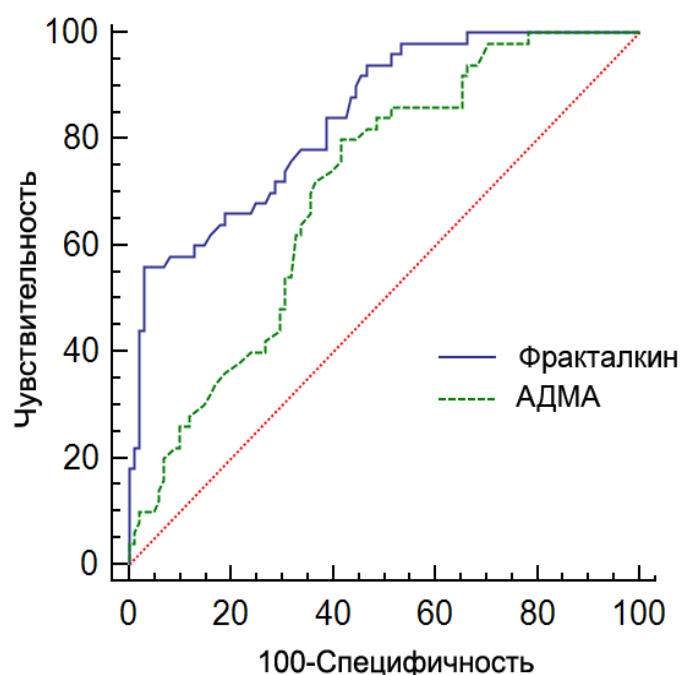


Рисунок 9. Чувствительность и специфичность определения уровня фракталкина и АДМА при прогнозировании наличия диффузного поражения коронарных артерий.

По данным проведенного нами исследования определение уровня фракталкина имеет высокую прогностическую значимость в отношении диагностики коронарного атеросклероза (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,909 \pm 0,0237$ (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$)). Определение уровня маркера эндотелиальной дисфункции АДМА также 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 фракталкина в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов хорошая (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,742 \pm 0,0431$ (95% доверительный интервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$)). Прогностическая значимость определения уровня АДМА в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов также оценена как хорошая (площадь под ROC кривой (AUC) - 0,734, станд.ошибка=0,0462; $p=0,0285$, 95% ДИ=0,656-0,803). Прогностическая значимость определения уровня фракталкина в отношении диагностики диффузного поражения КА высокая (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,802 \pm 0,0396$ (95% доверительный интервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$)), 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; $p < 0,0001$)).

При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов было установлена диагностическая ценность АДМА, однако в отношении прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных сосудов большей диагностической ценностью обладал фракталкин.

Необходимо учитывать, что в исследовании не принимали участие пациенты с СД 2-го типа и интактными КА, что, возможно, повлияло на

результаты. У пациентов 1-ой группы на фоне сопутствующего СД 2-го типа ИБС часто сопровождается асимптомным течением, атипичной симптоматикой, а сам диагноз СД впервые выявляется тогда, когда уже имеется многососудистый диффузный характер поражения. Например, у пациентов 1-ой группы в нашем исследовании диагноз СД впервые выявленный был выставлен в 31,4% количестве случаев (n=22). При этом у 8 из них был выявлен многососудистый диффузный характер поражения. В проведенном исследовании очень часто СД 2-го типа диагностировался впервые при обращении пациента в кардиологический стационар по поводу гемодинамически значимых стенозов КА. Проведение же коронарографий целенаправленно асимптомным или малосимптомным пациентам старше определенного возраста как с метаболическими нарушениями, так и без них, очень высокочатно и не всегда экономически целесообразно. Поэтому лица с интактными КА, но уже имеющейся дисфункцией эндотелия остаются вне поля зрения кардиолога в условиях реальной клинической практики. Для уточнения диагностической значимости фракталина и АДМА необходимо дальнейшее проведение целенаправленных исследований, в том числе и у лиц с СД 2-го с интактными КА.

Выводы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркеров эндотелиальной дисфункции – фракталина и асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови у пациентов с ИБС и их прогностическую диагностическую ценность в определении наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни фракталина и АДМА достоверно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).
2. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами КА был достоверно повышен уровень фракталина ($p < 0,05$), в то время как уровень АДМА достоверно не различался между подгруппами в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов КА ($p > 0,05$).

3. У пациентов с ИБС с диффузным поражением КА у как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровня фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения КА ($p < 0,05$).
4. У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов ($p < 0,05$). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов ($p > 0,05$).
5. По данным проведенного нами исследования определение уровня фракталкина имеет высокую прогностическую значимость в отношении диагностики коронарного атеросклероза (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,909 \pm 0,0237$ (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$)), определение уровня маркера эндотелиальной дисфункции АДМА также 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; $p < 0,0001$)).
6. Прогностическая значимость определения уровня фракталкина в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов хорошая (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,742 \pm 0,0431$ (95% доверительный интервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$)), прогностическая значимость определения уровня АДМА в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов также оценена как хорошая (площадь под ROC кривой (AUC) - 0,734, станд.ошибка=0,0462; $p=0,0285$, 95% ДИ=0,656-0,803).
7. Прогностическая значимость определения уровня фракталкина в отношении диагностики диффузного поражения КА высокая (площадь под ROC кривой (AUC) - $0,802 \pm 0,0396$ (95% доверительный интервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$)), 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; $p < 0,0001$)).

8. При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов была установлена достоверная разница между AUC фракталкина и АДМА: разница между площадями ROC-кривых $0,0906 \pm 0,0236$ (95% доверительный интервал: 0,0444 до 0,137; $p=0,0001$).
9. При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА не было установлено достоверных различий между AUC фракталкина и АДМА: разница между площадями ROC-кривых $0,00818 \pm 0,0477$ (95% доверительный интервал: -0,0852 - 0,102; $p=0,8637$).
10. При сравнении AUC ROC-кривых фракталкина и АДМА для прогнозирования наличия диффузного поражения КА была выявлена достоверная разница между AUC фракталкина и АДМА: разница между площадями ROC-кривых $0,136 \pm 0,0496$ (95% доверительный интервал: 0,0392- 0,234; $p=0,006$).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего СД. Определение уровня фракталкина и асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови у пациентов с ИБС имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и в прогнозировании выраженности атеросклероза КА, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклероза, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

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. Ikejima H. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris / H. Ikejima, T. Imanishi, H. Tsujioka et al. // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74. – P.337–345.
9. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. – 2011. – Vol.118. – e156–e167.
- 10.Liu H. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice / H. Liu, D. Jiang, S. Zhang, B. Ou // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2010. – Vol. 24. – P.17–24.
- 11.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.
- 12.Maegdefessel L. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects / L. Maegdefessel, A. Schlitt, S. Pippig, et al.// *Vascular Health and Risk Management*. – 2009. – Vol. 5. –P.849–857.
- 13.Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al.// *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – P.2297–2305.
- 14.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.
- 15.Shah R. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C.C. Hinkle, J.F. Ferguson et al.// *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P.1512–1518.
- 16.Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.
- 17.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.
- 18.White G.E. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G.E. White, T.C. Tan, A.E. John, C. Whatling, W.L. McPheat, D.R. Greaves // *Cardiovascular Research*. –2010. – Vol. 85. – P.825–835.
- 19.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.