

DOI 10.31718/2077-1096.21.4.80

УДК 616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-07

Фельдман Д. А., Риндіна Н.Г.

## ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ – II ЩОДО РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ ЛІВОШЛУНОЧКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ГОСПІТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет

*Вступ.* У хворих на гострий інфаркт міокарду в 20% випадків зустрічається цукровий діабет 2 типу, що значно вище даного показника во всій популяції. При наявності даної коморбідної патології частота виникнення гострої лівошлуночкової недостатності з кардіогенним шоком значно вища ніж можна б було спрогнозувати на підставі розміру інфарктної зони, що є актуальним питанням сучасної кардіології. В основі етіопатогенезу розвитку гострому інфаркті міокарда при наявності цукрового діабету 2 типу лежить ендотеліальна дисфункція. Ендотеліальний моноцитаактивуючий пептид II – це мультифункціональний пептид, що володіє вираженою ангіогенезною та прозапальною активністю, активуючи прозапальні цитокіни та індукуючи запальні зміни в судинах. Він відіграє важливу роль у процесі ревазуляризації тканин міокарда при гострому інфаркті міокарда. Мета дослідження – дослідити зв'язок активності ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду - II та гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда у госпітальному періоді та цукровий діабет 2 типу, а також оцінити прогностичні властивості ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду - II щодо тяжкої лівошлуночкової недостатності з розвитком кардіогенного шоку у даної когорти хворих з побудовою моделі прогнозу. Матеріал та методи дослідження. В дослідженні брали участь 120 хворих на ГІМ, які були розподілені на 2 групи: 1 група - хворі з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 група – хворі на ізольований ГІМ (n=50). Серед обстежуваних було 60 чоловіків та 60 жінок, середній вік яких дорівнював 66,35±0,91 років, p<0,05). До складу контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб. Пацієнтам 1-ої, 2-ої та контрольної груп були виконані загальні рутинні клінічні та інструментальні обстеження. Згідно з завданнями даного дослідження на 1-шу добу ГІМ всім особам, які брали участь в ньому, було визначено рівень EMAP-II за допомогою комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating polypeptide – II ELISA KIT». Всі отримані в ході дослідження дані були оброблені за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Результати дослідження та їх обговорення. У хворих 1-ої групи рівень ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду-II був вищим ніж у хворих 2-ої групи у 1,65 рази - 4,54±0,331 нг/мл, 2,74±0,21 нг/мл, відповідно (p<0,05). У контрольній групі середнє значення даного показника дорівнювало 1,1±0,037 нг/мл. У 44% хворих, які входили до групи 3-ого тертілю за рівнем ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду-II був виявлений IV клас за шкалою Killip. Значення показника ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду-II >6,45 нг/мл у хворих 1-ої групи та >3,31 нг/мл у хворих 2-ої групи було предиктором виникнення лівошлуночкової недостатності з кардіогенним шоком. За результатами дослідження розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку IV класу за шкалою Killip – гострої лівошлуночкової недостатності з кардіогенним шоком у госпітальному перебігу ГІМ у хворих на ЦД 2 типу. Висновки. Таким чином, ендотеліальний моноцитаактивуючий пептид-II виступає у ролі предиктора гострої лівошлуночкової недостатності з розвитком кардіогенного шоку у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: ендотеліальний моноцитаактивуючий пептид - II, гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, коморбідна патологія, кардіогенний шок.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.* Наукова робота проведена у рамках науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № державної реєстрації 0120U102025.

### Вступ

Не дивлячись на великі успіхи щодо діагностики та лікування серцево-судинних захворювань, останні займають лідируюче місце серед захворюваності та смертності у всьому світі. На сьогодні, у 1 639,9 осіб на 100 000 населення України діагностовані захворювання серцево-судинної системи. Різні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) виявляють у 15-20% дорослого населення у світі [1].

Державна служба статистики Україні демонструє, що за перші 6 місяців 2020 року захворю-

вання серцево-судинної системи забрали життя 196 567 осіб, з них ІХС - 135 867 осіб [2].

Згідно з офіційними даними ВООЗ, у віці 50-54 років смертність від ІХС становить 404-467 осіб на 100 тис. населення у різних країнах світу. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2030 року від хвороб системи кровообігу буде померати близько 23,5 мільйона осіб, серед яких ІХС домінуватиме [3, 4].

На сучасному етапі лікування ГІМ згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 164 від 03.03.2016 р. та № 455 від 02.07.2014 р. з використанням тромболітичної терапії, пер-

кутанних втручань істотно покращилися результати лікування. Однак, в ряді випадків, прогноз залишається несприятливим, що обумовлено в значній мірі наявністю коморбідної патології.

На даний час, в Україні 1264500 осіб страждають на ЦД, в світі - 347 млн. людей. 90% зі всіх хворих на ЦД страждають на ЦД 2 типу, роблячи дане захворювання глобальною проблемою України та світу [5].

Прогнозована кількість хворих на ЦД 2 типу до 2040 року складатиме близько 642 мільйонів осіб [6].

У хворих на ГІМ у 20% випадків зустрічається ЦД 2 типу, що значно вище даного показника воїєї популяції [7].

Наявність ЦД 2 типу обтяжує перебіг ГІМ, що пов'язано з етіопатогенетичними механізмами.

Ендотелій, що є внутрішнім шаром всіх судин, виконує численні функції. Ендотелій бере участь у підтриманні нормальної мікроциркуляції на периферії, корегуючи швидкість течії крові по капілярам та попереджуючи можливість розвитку кровотечі у випадку травматизації судинної стінки. Одним з ключових біологічно-активних сполучень є оксид азоту (NO). На сьогоднішній день доведена участь індукованої NO-синтази в посиленні інсуліну та прискоренні апоптозу β-клітин підшлункової залози, що призводить до аутоімунної деструкції інсулініндукуючих клітин та розвитку діабету. Внаслідок дисфункції ендотелію знижується утворення NO, що полегшує функціонування механізмів прищвидшеного утворення структурних змін в судинній стінці, які характерні для ангіопатій, у тому числі для атеросклерозу. Окислювальний стрес та активування процесів перекисного окислення ліпідів, у тому числі і ліпопротеїдів низької щільності, супроводжується інгібуванням синтезу ендотеліального NO [8].

Незважаючи на сучасність терапевтичних заходів, перебіг ГІМ обтяжується розвитком ускладнень, таких як порушення ритму і провідності серця, гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН), кардіогенний шок (КШ), що особливо актуально за наявності ЦД.

Адже, ускладнення ГІМ (серцева недостатність, ГЛШН, порушення ритму, КШ) у хворих з супутньою коморбідною патологією у вигляді ЦД 2 типу є актуальним питанням сучасної кардіології [9, 10].

Ендотеліальний моноцитаривуючий пептид - II (endothelial monocyte activating polypeptide – II, EMAP-II) – це мультифункціональний поліпептид, що володіє ангіогенезною та прозапальною активністю, активуючи цитокіни (інтерлейкин-8, інтерлейкин-1β та ФНП- α) та сприяючи розвитку запальних змін в судинному руслі [11].

Саме EMAP-II бере участь у процесах ревазуляризації міокарда при ГІМ. Експериментально доведено, що блокада окисного та нітрозалежного стресу EMAP-II моноклональними антитілами призводить до збільшення ангіогенезу, покращуючи функції міокарда після перенесеного ГІМ та покращує порушений при артеріаль-

ній гіпертензії синтез оксиду азоту (NO) de novo, усуваючи серцеву та ендотеліальну дисфункції. На моделі ізольованих легеневиx артерій було доведено, що під час EMAP-II-індукованого запалення процеси вазодилатації пов'язані з системою NO. EMAP-II-індукована вазодилатація зменшувалась при блокаді NO – L-NAME інгібітором NO-синтази [12].

На даний час, залишаються до кінця не вивчені зміни EMAP-II у хворих з ЦД 2 типу, ускладненим перебігом ГІМ.

### Мета дослідження

Дослідити зв'язок активності ендотеліального моноцитаривуючого пептиду - II та гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда у госпітальному періоді та цукровий діабет 2 типу, а також оцінити прогностичні властивості ендотеліального моноцитаривуючого пептиду - II щодо тяжкої лівошлуночкової недостатності з розвитком кардіогенного шоку у даної когорти хворих з побудовою моделі прогнозу.

### Матеріал та методи дослідження

В дослідженні брали участь 120 хворих на ГІМ, які були розподілені на 2 групи: 1 група - хворі з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 група – хворі на ізольований ГІМ (n=50). Серед обстежуваних було 60 чоловіків та 60 жінок, середній вік яких дорівнював 66,35±0,91 років (p<0,05). До складу контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб.

Протягом госпітального періоду у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу виявлено 20 випадків ускладненого розвитком ГЛШН перебігу. Розподіл випадків ускладненого періоду ГІМ з певного класу Killip відбувався наступним чином: I клас за Killip було виявлено у 29 хворих (41,43%), II клас за Killip – у 11 хворих (15,71%), III клас за Killip – у 20 хворих (28,57%), IV клас за Killip – у 10 хворих (14,29%).

В якості баз для обстеження хворих були обрані 2-х лікувальних заклади м. Харків - КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, кардіологічне відділення для хворих на гострий інфаркт міокарда та Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця», 1-е кардіологічне відділення.

Діагноз ГІМ було встановлено відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» та №436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST».

Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно з протоколами Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) – 2015 рік.

Пацієнтам 1-ої, 2-ої та контрольної груп були

виконані загальні рутинні клінічні та інструментальні обстеження. Згідно з завданнями даного дослідження на 1-у добу ГІМ всім особам, які брали участь в ньому, було визначено рівень ЕМАР-II за допомогою комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating polypeptide – II ELISA KIT».

Відповідно до міжнародних вимог проведення медичних наукових досліджень за участю людини щодо «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», які були прийняті Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., учасники дослідження були ознайомлені з метою, завданнями, методами дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому. Протягом проведення даного дослідження були застосовані всі заходи щодо організації анонімності пацієнтів.

Всі отримані в ході дослідження дані були оброблені за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). В ході статистичної обробки даних були використані наступні методи: кореляційний аналіз з розрахунком середніх арифметичних величин:  $M \pm m$ , вірогідності й рівню достовірності ( $p$ ). Якщо вибірки не підлягали законам Гаусівського розподілу були використаний  $U$ -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Задля оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками був використаний коефіцієнт кореляції ( $r$ ).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з результатами дослідження було визначено, у хворих 1-ої групи середній рівень ЕМАР-II був вищим ніж у хворих 2-ої групи у 1,65 рази -  $4,54 \pm 0,331$  нг/мл,  $2,74 \pm 0,21$  нг/мл, відповідно ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі середній по-

казник ЕМАР-II дорівнював  $1,1 \pm 0,037$  нг/мл.

Приймаючи до уваги роль ЕМАР-II як активатора прозапальної цитокінінової ланки, ефекти якої увійшли до парадигми механізмів розвитку ГЛШН [11], наступним етапом було розподілення ЕМАР-II за тертілями та аналіз розподілу випадків ГЛШН, IV класу за Killip за тертілями даного показника у хворих 1-ої групи.

Рівень ЕМАР-II був розподілений на 3 тертілі: 1-ий тертіль ЕМАР-II  $\leq 3,59$  нг/мл; 2-ий тертіль ЕМАР-II -  $3,59-5,67$  нг/мл; 3-ій тертіль ЕМАР-II  $> 5,67$  нг/мл.

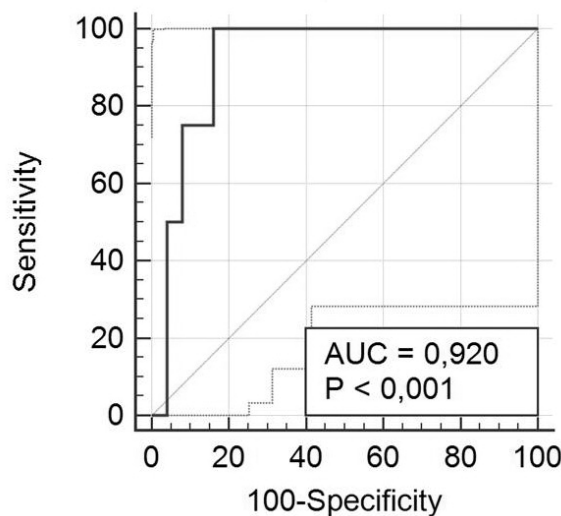
У хворих, рівень ЕМАР-II яких входив до групи 1-ого тертілю IV клас за шкалою Killip (КШ) не був виявлений, у 10% хворих групи 2-ого тертілю за рівнем ЕМАР-II був виявлений IV клас за шкалою Killip, у 44% хворих групи 3-ого тертілю за рівнем ЕМАР-II був виявлений IV клас за шкалою Killip. Тобто при зростанні тертіля ЕМАР-II спостерігається збільшення випадків ГЛШН, IV класу за шкалою Killip з розвитком КШ, а саме майже 50% даних випадків знайдено у 3-ому тертілі при рівні ЕМАР-II  $> 5,67$  нг/мл.

Результати дослідження обумовили можливість розрахунку наявності прогностичної цінності ЕМАР-II щодо розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу у госпітальному періоді.

Задля цієї мети було побудована ROC - крива (Receiver Operator Characteristic) на плоскості чутливість – специфічність з оцінкою площі під кривою, що демонструє прогностичні характеристики досліджуваного параметру.

На графіку 1 та таблиці 1 продемонстрована побудована ROC-крива, щодо прогностичних властивостей ЕМАР-II до розвитку КШ протягом 6-місячного спостереження у хворих 1-ої групи. Показник ЕМАР-II продемонстрував високі характеристики специфічності (84%) та чутливості (100%).

ЕМАР-II



Графік 1. Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – ГЛШН з КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 1.  
Предикторна інформативність ЕМАР-II щодо розвитку IV класу за шкалою Killip – ГЛШН з КШ у госпітальному періоді ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ЕМАР-II	0,920	0,05	0,757	0,988

Результати ROC-аналізу, наведені у таблиці 1 та на рисунку 1, демонструють прогностичні властивості ЕМАР-II з високою чутливістю і специфічністю, а саме, при значенні даного показника > 6, 45 нг/мл прогнозують розвиток IV класу за шкалою Killip – ГЛШН у госпітальному періоді ГІМ у хворих на ЦД 2 типу.

Отримані результати щодо предикторні цінності ЕМАР-II стали поштовхом для побудови моделі прогнозу розвитку IV класу за шкалою Killip – ГЛШН з КШ у госпітальному періоді ГІМ.

$O_{(k=1)}$

$$= \frac{1}{1 + 2.718282 \cdot \left( -12.8530 + 2.1063 \cdot \text{ЕМАР-II} + 3.2714 \cdot \begin{cases} 1, \text{ якщо ЦД відсутній} \\ -1, \text{ якщо ЦД присутній} \end{cases} + 0.4301 \cdot \begin{cases} 1, \text{ якщо стать} = "ж" \\ -1, \text{ якщо стать} = "ч" \end{cases} - 0.3663 \cdot \begin{cases} 1, \text{ якщо ЦД} \times \text{стать} = 1 \\ -1, \text{ якщо ЦД} \times \text{стать} = -1 \end{cases} \right)}$$

При отриманні результату, що дорівнює або наближається до 1, можна прогнозувати розвиток КШ.

Існує ряд досліджень, щодо взаємозв'язку факторів ендотеліальної дисфункції з захворюваннями серцево-судинної системи з наявною супутньої патологією, пов'язаною з порушенням вуглеводного обміну.

Продемонстрований прямий взаємозв'язок між підвищенням рівня ЕМАР-II та прогресуванням атеросклерозу у хворих з коморбідною патологією у вигляді ІХС та ЦД 2 типу. Ендотеліальна дисфункція супроводжувалася порушенням балансу продукції вазоактивних речовин, що регулюють просвіт судин та зріст клітин [11].

При наявності артеріальної гіпертензії з супутнім ЦД 2 типу середній рівень ЕМАР-II дорівнював  $4,86 \pm 2,3$  нг/мл; при наявності артеріальної гіпертензії та ожиріння -  $2,92 \pm 1,42$  нг/мл; ізольованої артеріальної гіпертензії -  $2,02 \pm 0,33$  нг/мл; в контрольній групі -  $1,08 \pm 0,53$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). В ході дослідження виявили прямий кореляційний зв'язок між показником ЕМАР-II та індексом маси тіла, вмістом ліпідів, глікозильованого гемоглобіну, глюкози. Тобто, при наявності ІХС збільшувався вміст прозапальних маркерів, прикладом яких був ЕМАР-II [13].

### Висновки

Таким чином, майже половина випадків розвитку IV класу за шкалою Killip – гострої лівошлуночкової недостатності з розвитком кардіогенного шоку на тлі гострого інфаркту міокарда у госпітальному періоді у хворих на цукровий діабет 2 типу виявлена у 3-ому тертілі ЕМАР-II (рівень ЕМАР-II > 5, 67 нг/мл). ЕМАР-II при рівні > 6, 45 нг/мл є маркером прогнозу IV класу за шкалою Killip – гострої лівошлуночкової недостатності з розвитком кардіогенного шоку у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда у

До складу моделі увійшли наступні дані: рівень ЕМАР-II у сировотці крові на 1-шу добу захворювання на ГІМ, наявність або відсутність ЦД 2 типу та стать хворого.

За результатами дослідження розроблено багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку IV класу за шкалою Killip – ГЛШН з КШ у госпітальному перебігу ГІМ у хворих на ЦД 2 типу.

хворих на цукровий діабет 2 типу.

Побудована модель прогнозу розвитку IV класу за шкалою Killip – гострої лівошлуночкової недостатності з розвитком кардіогенного шоку у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда із залученням статі; наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2 типу та сироваткового рівня ЕМАР-II, визначеного у 1-шу добу захворювання, допоможе виявити групу високого ризику несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда для інтенсифікації терапевтично-профілактичних заходів.

### Перспективи подальших досліджень

Доцільним є подальше вивчення показника ендотеліальної дисфункції - ендотеліального моноцитарноактивуючий пептиду II як предиктору несприятливого перебігу коморбідної патології у вигляді гострого інфаркту міокарда та супутнього цукрового діабета 2 типу.

### Література

- Gorbas IM, Smirnova IP. Jepidemiologicheskie aspekty serdechno-sosudistyh zabojevanij [Epidemiological aspects of cardiovascular diseases]. Compendium. 2019; 5: 2480. (Russian).
- Turenko K. Rak, infekcii, bolezni serdca - pochemu umirajut ukraincy (2020) [Cancer, infections, heart disease - why Ukrainians are dying]. [Internet]. Available from: <https://vesti.ua/strana/rak-infektsii-ibs-gosstat-nazval-samyechastye-prichiny-smerti-ukraintsev>. (Russian).
- Hess PL, Wojdyła DM, Al-Khatib SM, et al. Sudden Cardiac Death After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. JAMA Cardiol. 2016; 1(1):73-9.
- Hsieh P-S, Ho H-H, Tsao ShP, et al. Multi-strain probiotic supplement attenuates streptozotocin-induced type-2 diabetes by reducing inflammation and  $\beta$ -cell death in rats. PLoS One. 2021; 16(6):e0251646.
- Fel'dman DA, Rindina NG, Kravchun PG, et al. Prognostichne znachennja asimetrichnogo dimetilargininu shhodo rozvitku uskladnen' v hospital'nomu periodi gostrogogo infarktu miokarda z elevacieju segmenta ST u hvorih na cukrovij diabet 2 tipu. [Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in the development of complications in the hospital period of acute myocardial infarction with ST-segment elevation in patients with type 2 diabetes mellitus.] Ukraїns'kij zhurnal medicini, biologij ta sportu. 2021; 1 (29):145-152.
- Liang J, Pylpynchuk R, Tang X, et al. Rationale, design and population description of the CREDENCE study: cardiovascular risk equations for diabetes patients from New Zealand and

- Chinese electronic health records. Eur J Epidemiol. 2021; 36(10):1085-1095.
7. Sasso FC, Rinaldi L, Lascar N, et al. Role of Tight Glycemic Control during Acute Coronary Syndrome on CV Outcome in Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2018; 4:3106056.
  8. Kornienko EA, Oynotnikova OSh, Baranov AP, et al. Sovremennye vzglyady na jetiopatogenez infarkta miokarda pri saharom diabete 2 tipa i metody lechenija. [Modern views on the etiopathogenesis of myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus and treatment methods]. Bulletin of new medical technologies. 2015; 2: 3-8. (Russian).
  9. USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. [Internet]. United States Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/diabetes>
  10. Malmborg M, Schmiegelow MDS, Gerds T, et al. Compliance in Primary Prevention With Statins and Associations With Cardiovascular Risk and Death in a Low-Risk Population With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Heart Assoc. 2021; 10(13):e020395.
  11. Mogylnytska LA. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance. Fiziol Zh. 2015; 61(1):102-11.
  12. Dorofeyeva NA, Kotsuruba AV, Mogilnitskaya LA, et al. Endothelial monocyteactivating factor II cancels oxidative stress, constitutive nos uncoupling and induced violations of cardiac hemodynamics in hypertension (part II). Fiziol Zh. 2015; 61(3):11-8.
  13. Teregulov JuZ, Latipova ZK, Maksimova MS, Maksumova NV. Vliyanie gemodinamicheskikh faktorov i strukturno-geometricheskogo remodelirovaniya levogo zheludochka na sutochnyj profil' arterial'nogo davlenija u pacientov s arterial'noj gipertenziej. [Influence of hemodynamic factors and structural and geometric remodeling of the left ventricle on the daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension.]. Prakticheskaja medicina. 2018; 1(112):7-14. (Russian).

### Реферат

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО МОНОЦИТАКТИВИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА - II В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Фельдман Д. А.

Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий пептид-II, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, коморбидная патология, кардиогенный шок.

**Введение.** У больных с острым инфарктом миокарда в 20% случаев встречается сахарный диабет 2 типа, что значительно выше данного показателя во всей популяции. При наличии данной коморбидной патологии частота возникновения острой левожелудочковой недостаточности с кардиогенным шоком значительно выше, чем можно было бы спрогнозировать на основании размера инфарктной зоны, что является актуальным вопросом современной кардиологии. В основе этиопатогенеза развития острого инфаркта миокарда при наличии сахарного диабета 2 типа лежит эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальный моноцитактивирующий пептид - II - это мультифункциональный пептид с провоспалительной и ангиогенезной активностью, который активизирует целый ряд провоспалительных цитокинов, индуцируя воспалительные изменения в сосудах. Он играет важную роль в процессе ревазуляризации тканей миокарда при остром инфаркте миокарда. Цель исследования - проанализировать связь уровня эндотелиального моноцитактивирующего пептида - II и острой левожелудочковой недостаточности у больных острым инфарктом миокарда в госпитальном периоде и сахарным диабетом 2 типа, а также оценить прогностическое значение эндотелиального моноцитактивирующего пептида - II в развитии тяжелой левожелудочковой недостаточности с кардиогенным шоком в данной когорте больных с построением модели прогноза. Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 120 больных острым инфарктом миокарда, которые были распределены на 2 группы: 1 группа - больные с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (n=70), 2 группа - больные с изолированным острым инфарктом миокарда (n=50). Среди обследуемых было 60 мужчин и 60 женщин, средний возраст которых - 66,35±0,91 лет (p<0,05). В состав контрольной группы вошли 20 практически здоровых лиц. Пациентам 1-ой, 2-ой и контрольной групп были выполнены общие клинические и инструментальные обследования. Согласно задачам данного исследования, на 1-ые сутки острым инфарктом миокарда всем лицам, участвовавшим в нем, был определен уровень EMAP-II с помощью коммерческой тест-системы «Human Endothelial monocyte activating polypeptide – II ELISA KIT».

Все полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью программного пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc, США). Результаты исследования и их обсуждение. У больных 1-ой группы уровень эндотелиального моноцитактивирующего пептида - II был выше, чем у больных 2-ой группы в 1,65 раза - 4,54 ± 0,331 нг / мл, 2,74 ± 0,21 нг / мл, соответственно (p <0,05). В контрольной группе среднее значение данного показателя соответствовало - 1,1 ± 0,037 нг / мл. У 44% больных, входивших в группу 3-го тертиля по уровню эндотелиального моноцитактивирующего пептида - II был выявлен IV класс по шкале Killip. Значение показателя эндотелиального моноцитактивирующего пептида - II > 6,45 нг / мл у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и > 3,31 нг / мл у больных острым инфарктом миокарда без сопутствующего сахарного диабета 2 типа является предиктором возникновения острой левожелудочковой недостаточности - кардиогенного шока. По результатам исследования разработана многофакторная логистическую регрессионную модель прогноза развития IV класса по шкале Killip – острой левожелудочковой недостаточности с кардиогенным шоком в госпитальном течении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Выводы.** Таким образом, эндотелиальный моноцитактивирующий пептид - II выступает в роли предиктора развития острой левожелудочковой недостаточности с кардиогенным шоком в госпитальном периоде у больных с острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

### Summary

PROGNOSTIC VALUE OF ENDOTHELIAL MONOCYTE ACTIVATING POLYPEPTIDE – II ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE LEFT VENTRICULAR FAILURE IN HOSPITAL PERIOD OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Feldman DA

Key words: endothelial monocyte activating polypeptide - II, acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, comorbid pathology, cardiogenic shock.

**Introduction.** 20% of patients with acute myocardial infarction are diagnosed as having type 2 diabetes: this is much higher than in the entire population. In the presence of this comorbid disease, the incidence of acute left ventricular failure with cardiogenic shock is also much higher than could be predicted based on the size of the infarction zone that poses a challenge for modern cardiology. Endothelial dysfunction is known to underlay the etiopathogenesis of acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes. Endothelial monocyte activating polypeptide – II is a multifunctional peptide with proinflammatory and angiogenesis properties, it activates a number of proinflammatory cytokines, inducing inflammatory changes in blood vessels. It plays a significant role in the process of myocardial tissue revascularization in acute myocardial infarction (AMI). The aim of this study is to investigate the relationship between the activity of endothelial monocyte activating polypeptide – II and acute left ventricular failure in patients with acute myocardial infarction in hospital period and type 2 diabetes mellitus, as well as to evaluate the prognostic properties of endothelial monocyte activating peptide II in this cohort of patients with following design of prognostic model. **Material and methods.** The study involved 120 patients (60 men and 60 women) with AMI, whose mean age was  $66.35 \pm 0.91$  years, ( $p < 0.05$ ). The participants were divided into 2 groups: group 1 - patients with concomitant type 2 diabetes ( $n = 70$ ), group 2 - patients with isolated AMI ( $n = 50$ ). The control group included 20 healthy individuals. All participants underwent standard routine clinical and instrumental examinations. According to the objectives of this study, on the 1st day after AMI diagnosis was confirmed, the level of EMAR-II was evaluated in all participants using a commercial test system "Human Endothelial monocyte activating polypeptide – II ELISA KIT". The findings data obtained were processed by the software package "Statistica 6.0" (StatSoft Inc, USA). **Results.** The patients of the 1 group had higher level of endothelial monocyte peptide-II 1.65 times than the patients of the 2nd group ( $4.54 \pm 0.331$  ng / ml vs.  $2.74 \pm 0.21$  ng / ml, respectively, ( $p < 0,05$ ). In the control group, the average value of this indicator was  $1.1 \pm 0.037$  ng / ml. Class IV by the Killip scale was detected in 44% of the patients included in the group of the 3rd tertile according to the level of endothelial monocyte activating polypeptide – II. The value of endothelial monocyte activating polypeptide – II  $> 6.45$  ng / ml in patients of the 1 group and  $> 3.31$  ng / ml in the patients of the 2 group is a predictor for occurrence of left-ventricular failure resulting in cardiogenic shock. Based on the results of the study, a multifactor logistic regression model for the prognosis of acute left-ventricular cardiac failure with cardiogenic shock in the hospital course of AMI in patients with type 2 diabetes was developed. **Conclusions.** Thus, endothelial monocyte activating polypeptide – II acts as a predictor for acute left ventricular failure resulting in cardiogenic shock in the hospital period of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes.