

РОЛЬ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ЙОГО ІНДЕКСІВ У РОЗВИТКУ АРИТМІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Белікова Ю.О., науковий керівник: доктор мед. наук, професор Лизогуб В.Г.

Національний медичний університет ім'я О.О. Богомольця
Кафедра внутрішньої медицини №4

Резюме

Мета дослідження: на основі вивчення амінокислотного складу крові (АСК) та його окремих індексів покращити прогнозування аритмічних ускладнень, стратифікацію серцево-судинного ризику (ССР) та розробити диференційований підхід до призначення метаболічних кардіопротекторів (МК) у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) на тлі цукрового діабету типу 2 (ЦД2). **Об'єкт і методи дослідження:** Проаналізовано дані обстеження 72 пацієнтів із стабільною ІХС на тлі ЦД2 (38 чоловіків та 34 жінок, медіана віку – 65, 1 рік) та 22 пацієнтів із стабільною ІХС без порушень вуглеводного обміну. Визначали 20 амінокислот (АМК) та співвідношення між ними, в яких АМК були об'єднані конкурентним механізмом транспорту в клітину. За результатами холтерівського моніторингу ЕКГ пацієнтів з коморбідною патологією поділили на 2 групи: з аритміями ішемічного генезу (АІГ) високих градацій та без них.

Результати: Для хворих на ІХС на тлі ЦД 2 з АІГ характерним є зниження вмісту таурину (Тау) (на 38,4%), підвищення вмісту аланіну (на 21,42%), сумарного вмісту амінокислот (на 32,97%) порівняно із пацієнтами з прогностично байдужими аритміями. Ризик АІГ асоціюється з нижчими рівнями Тау/Ала (<0,048) та вищими значеннями співвідношення ароматичні амінокислоти (ААК) та метіоніну (Мет) ААК/Мет (>34,41) незалежно від наявності демографічних, анамнестичних і клініко-лабораторних предикторів ризику

Висновки: Оскільки жоден із визначених показників не продемонстрував одночасно високої специфічності та чутливості щодо АІГ, а кореляційні взаємозв'язки не проявили значної та помірної сили зв'язку щодо усіх параметрів, індекси потрібно застосовувати у відповідності до етапу дослідження: Тау та АРЛ найбільш прийнятні із скринінговою метою, Тау/Ала (<0,048) та ААК/Мет (>34,41) доцільніше застосовувати з метою цільового призначення терапії та в якості контролю лікування

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет типу 2, амінокислотний склад крові, амінокислотні індекси.

Цукровий діабет типу 2 (ЦД 2) є однією із найважливіших проблем сучасної медичної науки та практики як у всесвітньому масштабі, так і в нашій країні. Кількість хворих на ЦД 2 неухильно зростає [23].

В умовах оксидативного стресу при ЦД 2 спостерігається кальцієве перевантаження клітин внаслідок пригнічення енергозалежних процесів електролітного транспорту (ЕТ), наслідком чого є виникнення аритмії ішемічного генезу (АІГ).

Результати багатоцентрових досліджень показали вірогідність високого ризику раптової серцевої смерті (РСС) внаслідок АІГ. [5]. Не зважаючи на визначення основних факторів ризику (ФР), впровадження ефективних підходів профілактики та лікування, РКС складає близько 40% загальної летальності хворих на ЦД 2 [14]. Ризик РКС у пацієнтів з ЦД2 у 2–3 рази вище порівняно із загальною популяцією. Тому особливої актуальності набуває питання пошуку нових специфічних показників, які необхідно враховувати разом із загаль-

новизнаними, при стратифікації ризику та виборі ефективної лікувальної тактики РКС на тлі ЦД 2 [2].

Можливими предикторами РКС є показники амінокислотного складу крові (АСК). Роль дисаміноцидемії та конкурентного гальмування за певними амінокислотами (АМК) у виникненні порушень серцевого ритму (ПСР) показані у ряді попередніх експериментальних та клінічних досліджень [3,5-11, 13, 15, 19, 24, 25].

Необхідність превентивних дій щодо АІГ є безсумнівною. Амідарон та β-блокатори, не зважаючи на доведену ефективність, мають низку побічних ефектів та протипоказань. Відомим є також ефект “вислизання” при їх тривалому застосуванні та проаритмогенний ефект [1].

Оптимальним видається корекція АІГ впливом на ЕТ кардіоміоцитів (КМЦ), які є джерелом аритмогенезу, за допомогою метаболічних кардіопротекторів (МК).

Проте ендогенна відповідь на застосування МК є досить індивідуальною, що може зумовлювати відсут-

ність позитивної динаміки та необхідність зміни терапії. Потужним регулятором такої відповіді в умовах ішемії при інсулінорезистентності (ІР) є АМК, що визначають активність ензимів та є субстратом низки біохімічних реакцій [16]. Це визначає необхідність подальших досліджень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: на основі вивчення АСК та його окремих індексів покращити прогнозування аритмічних ускладнень, стратифікацію ССР та розробити диференційований підхід до призначення МК у пацієнтів із стабільною ІХС на тлі ЦД2.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано дані обстеження 72 хворих ІХС на тлі ЦД 2((38 (52, 9%) чоловіків і 34 (47,05%) жінок), що склали основну групу. Група порівняння представлена 22 хворими на ІХС без порушень вуглеводного обміну ((16 (69 %) чоловіків та 6 (31,2%) жінок). Медіана віку пацієнтів становила 65,1 роки (міжквартильний інтервал – 61–68,5 років).

Визначали 20 АМК та співвідношення між ними, в яких АМК були об'єднані конкурентним механізмом транспорту в клітину

Добове холтерівське моніторування ЕКГ проводили на системі “Кардіосенс”.

На основі аналізу отриманих клінічних та лабораторних даних пацієнтів оцінено ризик РКС за допомогою SMART Risc Score [21].

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників було отримано при обстеженні 20 практично здорових осіб, співставних із хворими основної групи та групи порівняння за віком та статтю.

Для характеристики ступеня важкості плуночкових аритмій ($L_{1,5}$) ми дотримувалися класифікації за Lown, Wolf (1971). Аналогічним методом здійснювався розподіл суправентрикулярних аритмій ($K_{1,4}$). При цьому, аритмії високих градацій (АВГ) ($L_{3,5}$, $K_{3,4}$) оцінювалися як прогностично несприятливі, а аритмії малих гра-

дацій ($L_{1,2}$, $K_{1,2}$) – прогностично байдужі. Залежно від наявності ПСР пацієнтів із ІХС на тлі ЦД 2 розділено на дві групи: з АВГ (n=64) та з їх відсутністю (прогностично байдужі аритмії) (n=38).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів SPSS, MedStat, EZR. Діагностичну цінність визначали, використовуючи Receiver Operating Characteristic (ROC) аналіз. Обчислювали чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність, діагностичну точність, співвідношення правдоподібності позитивного і негативного результатів. На підставі цього визначали можливість використання індексів на різних етапах дослідження: із скринінговою метою або з метою визначення цільової терапії та контролю лікування.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження нами встановлено, що у пацієнтів з АІГ на тлі ЦД 2 мають місце статистично значущі нижчі показники Таурину (Tau) (p=0,027) та індексу Таурин/Аланін (Tau/Ала) (p=0,032) та вищі показники сумарного вмісту амінокислот (сумАК) (p=0,029), співвідношення Ароматичні амінокислоти/Метіонін(ААК/Мет) (p=0,036) та суми амінокислот з розгалуженим ланцюгом (АРЛ) (p=0,031) (табл. 1)

Нами виявлено статистично значущі кореляційні взаємозв'язки між показниками АСК та показниками, що характеризують ліпідний (ЛЮ) та вуглеводний обмін (ВО), ПСР, та серцево-судинним ризиком(ССР) за шкалою SMART (SMART RISK) (табл. 2).

Виявлено, що індекси Тау/Ала та ААК/Мет володіють високими специфічністю (Sp) (94 % та 92 % відповідно) та позитивною прогностичною цінністю (PPV) (93,9 % та 95,1% відповідно) при низьких чутливості (Se) (43,1 % та 41,1 % відповідно) та негативній прогностичній цінності(NPV) (37,3% та 35,1 % відповідно). Показники Тау та АРЛ проявили низькі Sp (40,0 % та 38,1 %) та PPV (37, 2 % та 39, 1 % відповідно) при ви-

Таблиця 1.

Показники Тау, Тау/Ала, ААК/Мет, АРЛ залежно від наявності АІГ та ЦД 2 у пацієнтів зі стабільною ІХС

Показник	Пацієнти з стабільною ІХС на тлі ЦД 2 (n=102)		Пацієнти з ІХС без порушення вуглеводного обміну (n=32)	p
	Пацієнти без АІГ (n=38)	Пацієнти з АІГ (n=64)		
Тау, мг/100 мл	0,313 (0,297-0,470)	0,230 (0,213-0,282)	0,373 (0,287-0,460)	0,027
Тау/Ала	0,19 (0,1-0,45)	0,038 (0,03-0,1)	0,22 (0,1-0,43)	0,032
ААК/Мет	39,95 (17,4-48,9)	49,16 (25,7-52,9)	33,94 (17,9-38,1)	0,036
АРЛ, мг/100 мл	4,57 (3,77-4,88)	8,96 (7,01-9,96)	4,23 (3,81-8,11)	0,031
сумАК,мг/100 мл	38,71 (33,2-44,2)	41,96(34,2-46,2)	36,11(31,4-42,3)	0,029

Таблиця 2.

Кореляційні взаємозв'язки між показниками АСК та показниками ЛЮ, ВО, ПСР, SMART RISK

Показник	Екстрасистолія Високих градацій	Епізоди Ішемії (депресія ST)	SMART RISK	АпоА1/Апо В	НОМА
Таурин	r=-0,41; p=0,01	r=-0,41; p=0,02	r=-0,34; p=0,01	r=-0,23; p=0,02	r=-0,33; p=0,01
Таурин/Аланін	r=-0,42; p=0,01	r=-0,34; p=0,01	r=-0,31; p=0,02	r=-0,27; p=0,01	r=-0,34; p=0,01
Фен+Тир/Мет	r=0,33; p=0,01	r=0,29; p=0,01	r=0,52; p=0,01	r=0,35; p=0,01	r=0,31; p=0,01
АРЛ	r=0,38; p=0,01	r=0,21; p=0,02	r=0,34; p=0,02	r=0,39; p=0,01	r=0,33; p=0,01

сокій Se(89,9 % та 86,7%) та NPV (84,6% та 86,5% відповідно).

Отримані нами дані не суперечать результатам більшості робіт інших авторів. Результати дослідження Magnusson M. та співавторів (2013), що тривало 12 років, показали, що ААК є предикторами не лише ЦД типу 2, але й ССЗ при його тривалому перебігу за рахунок зростання схильності до атеросклерозу [12,24].

Підвищення рівня АРЛ асоціюється з ССУ у осіб з ІР, що є результатом трайлу PREDIMED(2016) та висновком крос-секційного дослідження Wen Hu та співавторів (2016) [18].

Конкурентне гальмування за вхід у клітину описане як причина порушення нормального постачання тканин АМК, що лежить в основі патологічних станів та є точкою прикладання дії лікарських засобів. [16,22]. Специфічні транспортні системи описані як конкурентні щодо ряду певних АМК: система ВІАТІ - для ААК, АРК та Мет, Я-система – для Тау та Ала. [4,22]

Зниження вмісту Тау у крові асоційоване з електролітними порушеннями у міокарді, його підвищеною збудливістю та, як наслідок, ПСР. Підвищення ж вмісту Ала, та АРЛ, які є конкурентами Тау за проникнення через мембрану КМЦ, пов'язують із АІГ. [3,5-11, 13, 15, 19, 24, 25].

ВИСНОВКИ

1. Для хворих на ІХС на тлі ЦД 2 з аритміями високих градацій характерним є зниження вмісту Тау (на 38,4%), підвищення вмісту Ала (на 21,42 %), зростання сумарного вмісту амінокислот (на 32,97 %) порівняно із пацієнтами з прогностично байдужими аритміями.

2. У хворих на ІХС на тлі ЦД 2 ризик АІГ асоціюється з нижчими рівнями Тау/Ала (<0,048) та вищими значеннями АРК/Мет (>34,41) незалежно від наявності демографічних, анамнестичних і клініко-лабораторних предикторів ризику.

3. АМК доцільно використовувати як прогностичні маркери АІГ та з метою цільового призначення МК хворих на стабільну ІХС на тлі ЦД2.

Оскільки жоден із визначених показників не продемонстрував одночасно високої специфічності та чутливості щодо АІГ, а кореляційні взаємозв'язки із показниками ЛО та ВО та ПСР не проявили значної та помірної сили зв'язку щодо усіх параметрів, індекси потрібно застосовувати у відповідності до етапу дослідження: Тау та АРЛ найбільш прийнятні із скринінговою метою, Тау/Ала(<0,048) та Фен+Тир/Мет(>34,41) доцільніше застосовувати з метою цільового призначення терапії та в якості контролю лікування

ЛІТЕРАТУРА

1. Barrueto F., Traub S., Gragzel J. Beta blocker poisoning. (<http://uptodate.com/contents/beta-blocker-poisoning>, 2017.

2. Boulet M.M., Chevrier G., Grenier-Larouche T., Pelletier M., Nadeau M., Scarpa J., et al. Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk. *Am J Physiol* 2015;309: E736–46.

3. Bousquet P., Feldman J., Bloch R., and Schwartz J. The central cardiovascular effects of taurine. *Eur. J. Pharmacol.* 98:269-273, 1984.

4. Broyer S. Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia. *Physiol Rev. Jan*;88(1), 2008, p.254.

5. Carsten W. Mechanisms of sudden cardiac death Israel 2014 Jan; 66(Suppl 1): S10–S17.

6. Cavallaro N.L., Garry J., Shi X., Gerszten R.E., Anderson E.J., Walford G.A. A pilot, short-term dietary manipulation of branched chain amino acids has modest influence on fasting levels of branched chain amino acids. *Food Nutr Res* 2016;60:28592.

7. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., Covas M.I., Corella D., Aros F., et al Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.

8. Finley R.J., Incelet R.I. et al: Major operative trauma increases peripheral amino acid release during the steady-state infusion of total parenteral nutrition in man. *Surgery*, 99(4):491-500 1986 .

9. Franceschi and Campisi. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 69(S1):S4-S9 (2014).

10. Hernandez J., Artillo S., Serrano M. I., and Serrano J.S. Further evidence of the antiarrhythmic efficacy of taurine in the rat heart. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 43(2):343-346, 1984.

11. Iwasaki M., Ishihara J., Takachi R., Todoriki H., Yamamoto H., Miyano H. Validity of a self-administered food-frequency questionnaire for assessing amino acid intake in Japan: comparison with intake from 4-day weighed dietary records and plasma levels. *J Epidemiol* 2016;26:36–44.

12. Magnusson M., Lewis G.D., Ericson U., Orho-Melander M., Hedblad B., Engstrom G. et al. A diabetes-predictive amino acid score and future cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 1982–1989.

13. Manna P., Das J., Sil P., Role of sulfur containing amino acids as an adjuvant therapy in the prevention of diabetes and its associated complications/*Curr Diabetes*/2013, May, 9(3) 237-48.

14. Martin-Timyn I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Caciczo-Gymez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014;5:444–470.

15. Newgard C. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab* 2012;15:606–14.

16. Pratelli R., Pilot G., *Journal of experimental botany*. Vol. 65, Issue 19,1, October 2014, p.5535-5556.

17. Rosenblatt D.S., Fowler B. Infringements of transport of cobalamin and folate and metabolism. In: Fernandes J., Saudubrey J.M., van den Berg G., Walter J.H., editors. *Congenital metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. Hardcover; Springer; Berlin, Germany: 2006. p. 341-356.

18. Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas-Salvado J, Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. *Clin Chem* 2016;62:582–92.

19. Sebring L.A. and Huxtable R.J. Cardiovascular actions of taurine. In: *Sulfur Amino Acids: Biochemical & Clinical Aspects*, 1983.

20. Sun L., Gong Y., Zhou Y., Yang P. Relationship between Branched-Chain Amino Acids, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Profile in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study *International Journal of Endocrinology Volume 2016, Article ID 8173905, 10 pages.*

21. www.escardio.org/, /2017.

22. www.Surgeryzone.net/biohimiya/transport-aminokislota.html.

23. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016.

24. Wen Hu., Luning Sun, Yingyun Gong, Ying Zhou, Panpan Yang, Zhengqin Ye., Jinxiang Fu., Aijie Huang, Zhenzhen Fu. Relationship between Branched-Chain Amino Acids, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Profile in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study *International Journal of Endocrinology Volume 2016, Article ID 8173905, 10 pages.*

25. Wessberg P., Hedner T., Hedner J., and Jonason J. Effects of taurine and a taurine antagonist on some respiratory and cardiovascular parameters. *Life Sci.*, 33:1649-1655, 1983.

**РОЛЬ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА
ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЕГО ИНДЕКСОВ
В РАЗВИТИИ АРИТМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
И СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО
РИСКА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ
САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2**

Беликова Ю.О.

*Научный руководитель: доктор мед. наук,
профессор Лизогуб В.Г.*

Резюме

Цель исследования: на основании изучения аминокислотного состава крови (АСК) и отдельных индексов, улучшить прогнозирование аритмических осложнений, стратификацию сердечно-сосудистого риска (ССР) и разработать дифференцированный подход к назначению метаболических кардиопотекторов (МК) у у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета типа 2 (СД2).

Объект и методы исследования Проанализированы данные обследования 72 пациентов со стабильной ИБС на фоне СД2 (38 мужчин и 34 женщины, медиана возраста -65,1 года) и 22 пациентов со стабильной ИБС без нарушений углеводного обмена. Определяли 20 аминокислот (АМК) и соотношения между ними, в которых АМК были объединены конкурентным механизмом транспорта в клетку. По результатам холтеровского мониторингирования ЭКГ пациентов основной группы разделили на 2 подгруппы: с аритмиями ишемического генеза (АИГ) высоких градаций и их отсутствием.

Результаты: Для пациентов с ИБС на фоне СД 2 з АИГ характерно сниженное содержание таурина (Tau) (на 38,4%), повышение аланина (Ала) (на 21,42%), суммарного содержания АМК (на 32,97%) в сравнении с пациентами с прогностически безразличными аритмиями. Риск АИГ ассоциирован с индексами Tau / Ала (<0,048) и ароматические аминокислоты/метионин (АРК / Мет) (> 34,41) независимо от наличия демографических, анамнестических и клинико-лабораторных предикторов риска.

Выводы: Аминокислотные индексы целесообразно использовать как прогностические маркеры АИГ и для целевого назначения МК больным стабильной ИБС на фоне СД2. Tau и АРЛ наиболее приемлемы со скрининговой целью, Tau / Ала (<0,048) и АРК / Мет (> 34,41) целесообразнее применять для целевого назначения МК и в качестве контроля лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2, аминокислотный состав крови, аминокислотные индексы.

**THE ROLE OF AMINO ACID COMPOUNDS
OF BLOOD PLASMA AND ITS INDICES
IN THE DEVELOPMENT OF ARRHYTHMIC
COMPLICATIONS AND STRATIFICATION
OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH
STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE ON THE
BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS TYPE 2**

J. Belikova

Scientific adviser: V. Lizogub doctor of medical sciences, professor

Summary

Objective: to improve the prediction of arrhythmic complications, the stratification of cardiovascular risk (CVR) and to develop a differentiated approach to the appointment of metabolic cardioprotectors (MC) based on the study of the amino acid composition of blood (ASC).

Object and methods of investigation The data of examination of 72 patients with stable ischemic heart disease (IHD) on the background of diabetes mellitus type 2 (DM 2) (38 men and 34 women, median ages -65,1 year) and 22 patients with stable coronary heart disease without violations of carbohydrate metabolism were analyzed. 20 amino acids (AMC) and the relationships between them were determined, in which AMCs were combined by a competitive mechanism of transport into the cell. According to the results of holter ECG monitoring, patients were divided into 2 groups: with and without arrhythmias of ischemic genesis (AIG) of high grades.

Results For patients with IHD, against the background of DM 2, AIG is characterized by a reduced content of taurine (Tau) (by 38.4%), an increase in alanine (Ala) (by 21.42%), a total content of aromatic amino acids (ARA) (by 32.97%) in comparison with patients with prognostically indifferent arrhythmias. The risk of AIG is associated with Tau / Ala indices (<0.048) and aromatic amino acids/ methionin (ARA / Met) (> 34.41), regardless of the availability of demographic, anamnestic and clinico-laboratory risk predictors.

Conclusion: Amino acid indices should be used as prognostic markers of AIG for the purpose of treatment of patients with IHD on the background of CD2. Tau and ARL are the most suitable for screening purposes, Tau / Ala (<0.048) and ARA / Met (> 34.41), it is more appropriate to use for the intended purpose of MC and as a control of treatment.

Key words: ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, amino acid composition of blood, amino acid indices.