

**Яременко Олег Борисович**

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

Национальный медицинский

университет им. А.А. Богомольца

г. Киев, Украина

**Иорданова Наталия Харитоновна**

ассистент кафедры

Национальный медицинский

университет им. А.А. Богомольца

г. Киев, Украина

**Кучмеровская Тамара Муратовна**

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник

отдела биохимии витаминов и коэнзимов

Институт биохимии

им. А.В. Палладина НАН Украины

г. Киев, Украина

**РОЛЬ АМИНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМЫ КРОВИ  
В РАЗВИТИИ СТОЙКОЙ/ПОЗДНЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ  
ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ  
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

***Аннотация:** авторы данной статьи отмечают, что целью исследования, представленного в работе, было определить значение аминокислотного спектра плазмы крови (АСП) в прогнозировании развития стойкой/поздней систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) на десятые сутки госпитального периода у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST).*

***Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, систолическая дисфункция, левый желудочек, аминокислотный спектр, плазма крови.*

Обследовано 116 больных с ИМпST, которые были разделены на две группы: со стойкой / поздней СДЛЖ (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на десятые сутки  $\leq 40\%$ ) и без стойкой / поздней СДЛЖ (ФВЛЖ на десятые сутки  $> 40\%$ ). Обследование включало регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, определение общеклинических лабораторных показателей и АСП. По результатам логистического регрессионного анализа наиболее сильными факторами риска стойкой / поздней СДЛЖ у больных с ИМпST были рестриктивный профиль диастолической функции ЛЖ в день госпитализации, наличие предшествующих ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе и синусовой тахикардии в день госпитализации. Исходный уровень пролина был независимым от других факторов риска (наличие стенокардии напряжения, предшествующих ИМ и ХСН, уровень креатинина в плазме крови) предиктором развития стойкой / поздней СДЛЖ (ОШ = 1,61 [95% ДИ 1,12–2,32],  $p < 0,01$ ). По результатам ROC-анализа качество логистической регрессионной модели с исходным уровнем пролина было хорошим (AUC=0,72 [95% ДИ 0,62–0,81],  $p = 0,0022$  / чувствительность 80,0% и специфичность 66, 2% для уровня пролина  $> 1,59$  мг/дл). У больных с ранней СДЛЖ в день госпитализации развитие стойкой/поздней СДЛЖ на десятые сутки госпитального периода коррелировало с большей исходной величиной соотношения фенилаланин/тирозин (ОШ = 19,2 [95% ДИ 1,16–319,6],  $p < 0,05$ ) в плазме крови. Качество прогнозирования развития указанного осложнения при значении соотношения фенилаланин/тирозин  $> 1,39$  было крайне высоким (AUC = 0,93 [95% ДИ 0,74–0,99],  $p < 0,0001$  / чувствительность 100,0% и специфичность 77,8%). Следовательно, уровень пролинемии является независимым фактором риска развития стойкой / поздней СДЛЖ у всех больных с ИМпST, а большее исходное соотношение фенилаланин / тирозин ( $> 1,39$ ) является фактором риска стойкой / поздней СДЛЖ у больных с ранней СДЛЖ в день госпитализации.

Летальность при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) определяется, в том числе, развитием систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ). Возникновение последней зависит от метаболических

предпосылок, которые инициируют развитие гипертрофии, фиброза и снижение сократительной способности миокарда [12]. Одним из метаболических факторов, который патогенетически связан с указанными выше процессами и активно исследуется на настоящее время, является аминокислотный спектр плазмы крови (АСП) [6; 10; 15]. Изменения АСП обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции, миокардиального фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов, патологического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и, как следствие, возникновение диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [9; 16].

*Целью* нашей работы было определение ценности АСП в прогнозировании стойкой/поздней СДЛЖ (на десятые сутки госпитального периода) у больных с ИМпСТ.

*Материалы и методы.* Работа базируется на проспективном обследовании 116 больных с ИМпСТ в возрасте от 34 до 74 лет (средний возраст  $59,4 \pm 9,1$  года), среди которых было 78 (67,2%) лиц мужского пола. Все больные находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении для больных с ИМ Киевской городской клинической больницы №3 в период с октября 2006 года по июнь 2011 года. Диагноз ИМпСТ устанавливали на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ) и биохимических критериев в соответствии с «Протоколом оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с элевацией ST (инфарктом миокарда с зубцом Q)» [2] и рекомендациями Европейской кардиологической ассоциации [14]. Средняя продолжительность временного периода от появления первых симптомов заболевания до момента госпитализации составила  $13,0 \pm 8,8$  часа, продолжительность стационарного лечения – в среднем  $22,1 \pm 8,1$  суток.

Критериями включения пациентов в исследование были подтвержденный диагноз ИМпСТ в течение первых 3 суток от появления первых симптомов, возраст до 74 лет, отсутствие признаков спонтанной реваскуляризации коронарной артерии, которая обусловила развитие инфаркта, и письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критериями не включения пациентов в исследование были применение методов реваскуляризации миокарда, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, гемодинамически значимых пороков клапанов сердца, острой левожелудочковой недостаточности IV стадии по классификации Т. Killip и J. Kimball (1969) в день госпитализации, хронической сердечной недостаточности (ХСН) IIБ-III стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, сахарного диабета (СД) I типа или тяжелой формы СД II типа в стадии декомпенсации, хронического обструктивного заболевания легких, бронхиальной астмы, хронической сопутствующей патологии других внутренних органов в стадии декомпенсации, уровень гемоглобина  $< 100$  г/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин. Все больные с ИМпСТ получали медикаментозное лечение в соответствии с утвержденными стандартами [2].

Обследование больных включало ежедневную регистрацию ЭКГ, стандартное лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней кардиоспецифических ферментов и/или тропонина I, коагулограмму, расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта (1976).

Степень ишемического повреждения миокарда определяли, оценивая сумму элеваций и депрессий сегмента ST (мм) на ЭКГ и суммарное количество отведений (из 12 стандартных), в которых наблюдали смещение сегмента ST от изолинии (в точке J) более 1 мм: 1) сумма элеваций сегмента ST  $\geq 1$  мм в 12 стандартных отведениях, кроме aVR ( $\Sigma$ эл.), мм; 2) количество отведений с элевацией сегмента ST  $\geq 1$  мм (Nэл.) 3) сумма элеваций и депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм в 12 стандартных отведениях, кроме aVR ( $\Sigma$ эл./деп.), мм; 4) количество отведений с элевацией и депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм (Nэл./деп.).

Эхокардиографию выполняли всем больным в день госпитализации и на десятые сутки госпитального периода с использованием ультразвуковой системы «ALOKA SSD-1700» (Япония) по общепринятой методике [3]. Определяли конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), конечно-систолический объем ЛЖ

(КСО), рассчитывали конечно-диастолический индекс (КДИ), конечно-систолический индекс (КСИ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ). Для оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсного доплера измеряли показатели трансмитрального потока: максимальные скорости ранней фазы (VE) и предсердной фазы диастолического наполнения ЛЖ (VA), а также их соотношение (VE/VA) и время замедления (DecTE) раннего диастолического наполнения ЛЖ. При ФВЛЖ $\leq$ 40% диагностировали СДЛЖ. Ранняя СДЛЖ в день госпитализации была выявлена у 26 больных.

Для дальнейшего анализа всех больных с ИМпST разделили на две группы: с ФВЛЖ $\leq$ 40% на десятые сутки (со стойкой/поздней СДЛЖ) и ФВЛЖ $>$ 40% в десятые сутки (без стойкой/поздней СДЛЖ). Стойкая/поздняя СДЛЖ была диагностирована у 17 больных (у 16 из них она развивалась на фоне ранней СДЛЖ).

Концентрации свободных аминокислот в плазме крови определяли методом ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии по классической методике Штейна и Мура [1] с использованием автоматического аминокислотного анализатора модели ААА-339 фирмы «Mikrotechna» (Чехия) в день госпитализации и на десятые сутки госпитального периода.

Статистическую обработку данных выполнили на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ StatSoft, Inc. (2004) STATISTICA 7.0. и MedCalc Statistical Software version 12.7.8. Категориальные показатели представлены в виде частот и процентов (n, %), количественные показатели – в виде среднего арифметического и его стандартного квадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Достоверность различий средних в независимых совокупностях оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для количественных признаков и критерия  $\chi^2$  (с поправкой Йейтса, когда ожидаемые частоты показателей были  $\leq 5$ ) для признаков, измеренных в номинальной шкале. Наличие корреляционной связи между показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Взаимосвязь между развитием стойкой / поздней СДЛЖ и потенциальными предикторами изучали с по-

мощью метода бинарной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для выявления независимых предикторов развития стойкой / поздней СДЛЖ был выполнен пошаговый логистический регрессионный анализ многофакторных моделей [4]. Для анализа качества каждой регрессионной модели, оценки ее чувствительности и специфичности использовали Receiver Operator Characteristic (ROC) анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) [7]. Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа в общей популяции больных с ИМпСТ свидетельствуют, что наиболее сильными факторами риска стойкой/поздней СДЛЖ были рестриктивный профиль диастолической функции ЛЖ в день госпитализации, наличие предыдущих ИМ и ХСН в анамнезе, а также синусовая тахикардия в день госпитализации (таблица 1).

Таблица 1

Анамнестические, клинические и инструментальные факторы риска  
стойкой/поздней СДЛЖ у больных с ИМпСТ

Показатель (в день госпитализации)	ОШ	95% ДИ	p
ИМ в анамнезе	7,00	2,11–23,2	0,001
ХСН I-II А ст.	17,7	2,21–141,8	< 0,0001
Синусовая тахикардия	5,43	1,80–16,4	0,002
КДО, мл	1,07	1,04–1,11	< 0,0001
КДИ, мл/м <sup>2</sup>	1,11	1,05–1,17	< 0,0001
VE, м/с	57966,1	57,80–58132660	0,0004
VA, м/с	205,3	2,03–20762,0	0,022
DecTE, мс	0,93	0,89–0,97	< 0,0001

*Примечание.* p – вероятность для коэффициента  $\chi^2$  соответствующего уравнения логистической регрессии.

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа с включением анамнестических (стенокардия напряжения, предшествующие ИМ,

ХСН) и лабораторных факторов риска (уровень креатинина в плазме крови) показали, что среди аминокислотных показателей только исходный уровень пролина (ОШ = 1,61 [95% ДИ 1,12–2,32],  $p < 0,01$ ) и величина соотношения аспарагиновая кислота/лизин (ОШ = 574,6 [95% ДИ 1,70–194573,6],  $p < 0,05$ ) были независимыми от других факторов риска предикторами развития стойкой / поздней СДЛЖ у больных ИМПСТ. Результаты ROC-анализа продемонстрировали, что только логистическая регрессионная модель с включением исходного уровня пролина характеризовалась хорошей предикторной способностью (AUC = 0,72 [95% ДИ 0,62–0,81],  $p = 0,0022$ ). Уровень пролина в плазме крови  $>1,59$  мг/дл оказался высокочувствительным (80,0%) и специфичным (66,2%) маркером прогнозирования развития стойкой / поздней СДЛЖ в общей группе больных ИМПСТ (рис. 1).

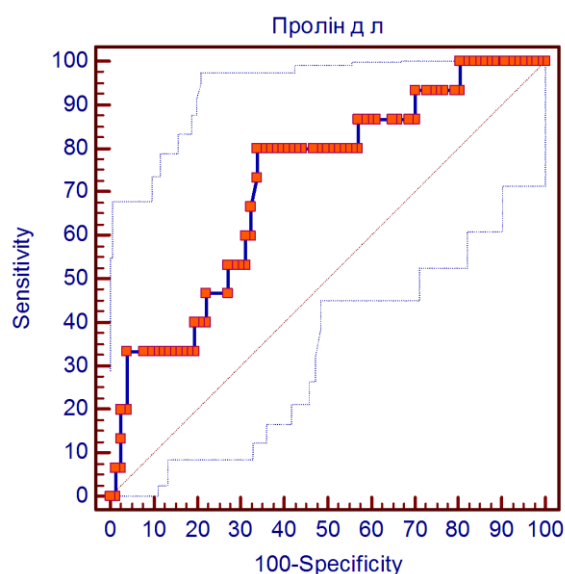


Рис. 1. ROC-кривая зависимости риска развития стойкой/поздней СДЛЖ у больных с ИМПСТ от исходного уровня пролина в плазме крови

Доказано, что уровень пролина в плазме крови является не только субстратом для синтеза коллагена, но и был идентифицирован в экспериментальных исследованиях как чувствительный маркер гипоксии и предиктор отторжения сердечного трансплантата [13]. Нами были выявлены негативные корреляционные связи уровня исходной пролинемии с уровнем общей протеинемии ( $r = -0,23$ ,  $p <$

0,05), УИ ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ) и DecTE ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ), подтверждающие влияние пролина на диастолическую и систолическую функции ЛЖ, а также на процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Статистический анализ внутри группы больных с ранней СДЛЖ в день госпитализации показал, что в подгруппе со стойкой/поздней СДЛЖ было достоверно большее количество больных со стенокардией напряжения в анамнезе (100,0% против 40,0%,  $p < 0,01$ ) и синусовой тахикардией в день госпитализации (62,5% против 10,0%,  $p < 0,05$ ), а также меньшее количество больных, получающих низкомолекулярные гепарины (31,3% против 80,0%,  $p < 0,05$ ), по сравнению с подгруппой без стойкой/поздней СДЛЖ. Также у больных со стойкой/поздней СДЛЖ на фоне ранней СДЛЖ (по сравнению с больными с дальнейшей нормализацией систолической функции ЛЖ) в день госпитализации были достоверно большими показатели  $\Sigma\text{эл.}$  ( $9,67 \pm 5,94$  мм против  $5,20 \pm 6,61$  мм,  $p < 0,05$ ), КДО ( $177,0 \pm 32,9$  мл против  $142,3 \pm 26,6$  мл,  $p < 0,01$ ), КДИ ( $92,1 \pm 21,3$  мл/м<sup>2</sup> против  $73,7 \pm 12,2$  мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), КСО ( $119,3 \pm 23,9$  мл против  $90,5 \pm 18,1$  мл,  $p < 0,01$ ), КСИ ( $62,1 \pm 15,2$  мл/м<sup>2</sup> против  $46,9 \pm 8,78$  мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), VE ( $0,68 \pm 0,12$  м/с против  $0,56 \pm 0,07$  м/с,  $p < 0,05$ ), VA ( $0,78 \pm 0,15$  м/с против  $0,65 \pm 0,10$  м/с,  $p < 0,05$ ), DecTE ( $182,3 \pm 27,3$  мс против  $137,4 \pm 26,8$  мс,  $p < 0,01$ ) и меньшей ФВЛЖ ( $32,6 \pm 4,8\%$  против  $36,5 \pm 1,99\%$ ,  $p < 0,05$ ). Другие демографические, анамнестические, клинические, инструментально-лабораторные данные в указанных выше подгруппах больных были сопоставимы.

Сравнительный анализ исходных показателей АСП у больных с ранней СДЛЖ позволил выявить, что у больных со стойкой/поздней СДЛЖ исходный уровень гомоцистеина был выше (в 2,3 раза), а исходные уровни аргинина и тирозина были ниже (в 1,7 раза и в 1,6 раза соответственно) по сравнению с больными без стойкой / поздней СДЛЖ (таблица 2 2).

Таблица 2

АСП у больных с ИМпST и ранней СДЛЖ в день госпитализации  
в зависимости от наличия стойкой / поздней СДЛЖ  
на десятые сутки госпитального периода



Показатель, мг/дл	Со стойкой/поздней СДЛЖ	Без стойкой/поздней СДЛЖ
Гомоцистеин	0,166 ± 0,129	0,073 ± 0,103*
Лизин	3,297 ± 1,286	3,465 ± 1,892
Гистидин	1,422 ± 0,403	1,536 ± 0,713
Аргинин	1,199 ± 0,461	2,004 ± 1,038*
Орнитин	1,862 ± 0,775	1,863 ± 0,960
Аспарагиновая кислота	1,015 ± 0,259	1,145 ± 0,567
Треонин	1,493 ± 0,558	1,904 ± 0,617
Серин	2,031 ± 0,402	2,061 ± 1,024
Глутаминовая кислота	5,634 ± 2,478	5,109 ± 4,108
Пролин	2,610 ± 1,742	2,050 ± 2,025
Глицин	2,690 ± 0,774	3,179 ± 1,014
Аланин	5,414 ± 2,100	5,359 ± 3,193
Цистеин	0,762 ± 0,555	0,877 ± 0,345
Валин	3,058 ± 1,135	3,795 ± 2,145
Метионин	0,425 ± 0,193	0,501 ± 0,269
Изолейцин	1,075 ± 0,450	1,258 ± 0,835
Лейцин	2,640 ± 1,131	3,222 ± 1,812
Тирозин	1,097 ± 0,637	1,746 ± 0,598**
Фенилаланин	2,132 ± 0,914	2,438 ± 1,416
Глутамин	7,383 ± 3,825	9,125 ± 3,856
Сумма	47,235 ± 18,304	52,635 ± 23,128

*Примечание. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  по сравнению с больными со стойкой/поздней СДЛЖ.*

При наличии ранней СДЛЖ в день госпитализации у больных без стойкой/поздней СДЛЖ соотношение глицин/серин было меньшим ( $1,31 \pm 0,19$  против  $1,66 \pm 0,28$ ,  $p < 0,01$ ), но большими были значения соотношений лизин/аргинин ( $2,88 \pm 0,68$  против  $1,77 \pm 0,78$ ,  $p < 0,01$ ), аланин/треонин ( $3,61 \pm 0,31$  против  $2,64 \pm 1,07$ ,  $p < 0,01$ ), гомоцистеин/цистеин ( $0,91 \pm 0,95$  против  $0,13 \pm 0,25$ ,  $p < 0,05$ ), фенилаланин/тирозин ( $2,12 \pm 0,61$  против  $1,28 \pm 0,53$ ,  $p < 0,001$ ) и величина индекса Фишера ( $2,22 \pm 0,39$  против  $1,85 \pm 0,37$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с больными со стойкой/поздней СДЛЖ.

Логистический регрессионный анализ, проведенный в группе больных с ранней СДЛЖ в день госпитализации выявил, что риск сохранения стойкой /

поздней СДЛЖ на десятые сутки госпитального периода ассоциируется с меньшим исходным уровнем тирозина в плазме крови (ОШ = 0,20 [95% ДИ 0,04–0,90],  $p < 0,05$ ). ROC-анализ выявил, что соответствующая логистическая регрессионная модель обладала очень хорошей предикторной способностью (AUC = 0,84 [95% ДИ 0,63–0,96],  $p = 0,0002$ ), а чувствительность и специфичность уровня тирозина  $\leq 1,95$  мг/дл для прогнозирования развития указанного осложнения составила соответственно 100,0% и 66,7% (рис. 2).

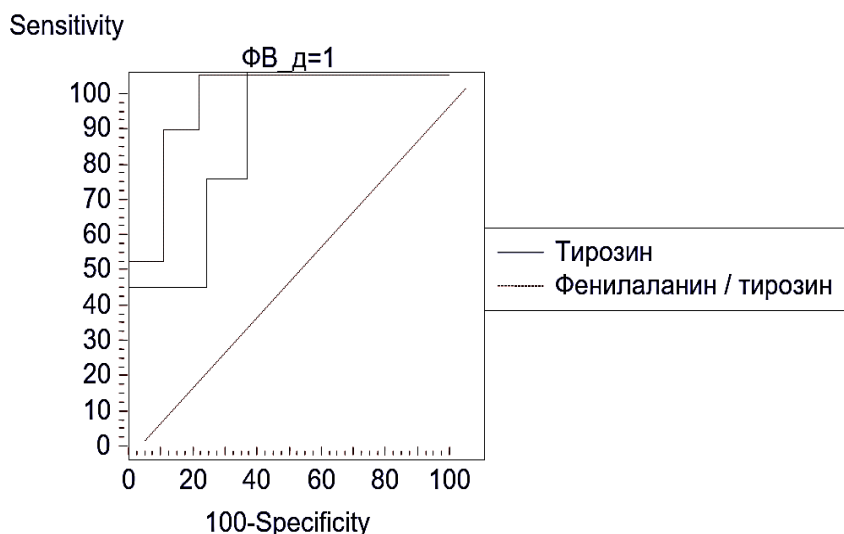


Рис. 2. ROC-кривые зависимостей риска развития стойкой/поздней СДЛЖ от исходных концентрации тирозина и величины соотношения фенилаланин/тирозин в плазме крови больных с ИМпСТ и ранней СДЛЖ в день госпитализации

Также были выявлены достоверные связи между развитием стойкой/поздней СДЛЖ у больных с ранней СДЛЖ и исходными величинами соотношений аланин/треонин (ОШ = 8,84 [95% ДИ 1,40–55,9],  $p < 0,05$ ), глицин/серин (ОШ = 0,001 [95% ДИ 0,00–0,31],  $p < 0,05$ ), лизин/аргинин (ОШ = 7,20 [95% ДИ 1,54–33,6],  $p < 0,05$ ) и фенилаланин/тирозин (ОШ = 19,2 [95% ДИ 1,16–319,6],  $p < 0,05$ ). ROC-анализ выявил, что прогностическое качество логистических регрессионных моделей с соотношениями аланин/треонин, глицин/серин и лизин/аргинин было несколько хуже ( $AUC > 0,8$ ) по сравнению с прогностическим качеством регрессионной модели с соотношением фенилаланин/тирозин, которое

было очень высоким ( $AUC = 0,93$  [95% ДИ 0,74–0,99],  $p < 0,0001$ ). Значение соотношения фенилаланин/тирозин  $>1,39$  в плазме крови у больных с ранней СДЛЖ в день госпитализации характеризовалось чувствительностью 100,0% и специфичностью 77,8% для прогнозирования стойкой/поздней СДЛЖ у этих больных (рис. 2).

Как известно, уровень тирозина в плазме крови определяется активностью процессов его образования из фенилаланина [11]. В клинических исследованиях было выявлено, что увеличение соотношения фенилаланин/тирозин, как результат снижения активности фенилаланин-гидроксилазы, происходит при активации иммунной системы и воспалении, в том числе у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8; 17]. Подобное увеличение указанного соотношения было более выраженным у больных с ИМпСТ по сравнению с больными с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [10]. Murr C. и соавт. (2014) предположили, что снижение каталитической активности фенилаланин-гидроксилазы, вероятно, является следствием активации перекисного окисления, нарушения третичной структуры протеинов в результате окисления сульфгидрильных групп и дефицита тетрагидробиоптерина (BH4). Последний является кофактором не только фенилаланин-гидроксилазы, но также NO-синтазы, глицерилэфирмоноксигеназы, и высвобождается в повышенном количестве из эндотелиальных клеток. Дефицит BH4 или его избыточное окисление до дигидробиоптерина ассоциируется с нарушением активности NO-синтазы, избыточной продукцией вазоконстрикторных активных радикалов кислорода и истощением запасов NO [10]. Тирозин является предшественником многих биологически активных соединений, в частности, катехоламинов, гормонов щитовидной железы, меланина и ацетоацетата. J.C. Felger и соавт. (2013) обнаружили, что большее соотношение фенилаланин/тирозин ассоциируется с меньшей концентрацией допамина в цереброспинальной жидкости у больных гепатитом C и коррелирует с выраженностью астенического синдрома [5]. Все вышеуказанное может объяснить связи плазменных концентраций фенилаланина, тирозина и их соотношения с показа-

телями ЧСС и артериального давления (АД). В нашем исследовании уровень фенилаланина и соотношение фенилаланин/тирозин положительно коррелировали с ЧСС в день госпитализации ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Кроме того, нами была обнаружена средней силы отрицательная корреляционная связь между величиной соотношения фенилаланин/тирозин и СКФ ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает результаты исследования Murr С. и соавт [10]. В то же время была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией фенилаланина и диастолическим АД в день госпитализации ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ), а концентрация тирозина положительно коррелировала с систолическим АД ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), диастолическим АД ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ), средним АД ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ) на третьи сутки госпитального периода и отрицательно коррелировала с  $\Sigma$ эл. в день госпитализации ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Также было выявлено, что величина СОЭ положительно коррелирует с концентрацией фенилаланина ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) и с величиной соотношения фенилаланин/тирозин ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает обнаруженные другими исследователями связи этого аминокислотного соотношения с плазменными маркерами воспаления (уровнями С-реактивного протеина и неоптерина) у больных ИБС [10]. Кроме того, в нашем исследовании соотношение фенилаланин/тирозин негативно коррелировало с уровнем гемоглобина ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем общей протеинемии ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ), а концентрация фенилаланина – с уровнями общей протеинемии ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ), альбуминемии ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и показателем УО ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Интересно, что нами не были выявлены корреляционные связи между показателями внутрисердечной гемодинамики и соотношением фенилаланин/тирозин. Однако выявленная корреляция с величиной СОЭ подтверждает мнение, что соотношение фенилаланин/тирозин может выступать в качестве маркера воспалительной реакции без прямой связи с процессами сокращения миокарда и косвенно влияет на эти процессы путем модуляции степени миокардиального повреждения.

*Выводы.* Уровень пролина в плазме крови  $> 1,59$  мг/дл в день госпитализации больных с ИмпСТ является фактором риска развития стойкой / поздней

СДЛЖ (на десятые сутки госпитального периода и позже), независимым от анамнестических факторов (стенокардия напряжения, предшествующие ИМ и ХСН) и функции почек. Большее исходное соотношение фенилаланин/тирозин ( $> 1,39$ ) в плазме крови является фактором риска стойкой/поздней СДЛЖ у больных с ранней СДЛЖ в день госпитализации.

### ***Список литературы***

1. Козаренко Т.Д. Ионообменная хроматография аминокислот [Текст] / Т.Д. Козаренко. – Новосибирск: Наука, 1975. – 134 с.
2. Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q) / Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6057>
3. Фейгенбаум Х. Эхокардиография [Текст] / Пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. – 5-е изд.. – М.: Видар. – 1999. – 512 с.
4. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных [Текст]: Учебник. – М.: Бином-Пресс, 2008. – 512 с.
5. Felger J.C. Tyrosinemetabolism during interferon-alpha administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations [Текст] / J.C. Felger, L. Li, P.J. Marvar et al. // Brain Behavior and Immunity. – 2013. – V. 31. – P. 153–160.
6. Go Y.-M. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease [Текст] / Go Y.-M. Jones D.P. // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – V. 50. – №4. – P. 495–509.
7. Hanley J.A. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve [Текст] / J.A. Hanley, B.J. McNeil // Radiology. – 1982. – V. 143. – №1. – P. 29–36.
8. Mangge H. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with elevated phenylalanine to tyrosine ratios [Текст] / H. Mangge, W.J. Schnedl, S. Schröcksnadel et al. // Pteridines. – 2013. – V. 24. – P. 51–55.

9. Mangoni A.A. Serum thiols and cardiovascular risk scores: a combined assessment of transsulfuration pathway components and substrate/product ratios / A.A. Mangoni, A. Zinellu, C. Carru et al. // *Journal of Translational Medicine*. – 2013. – V. 11. – P. 99 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.translational-medicine.com/content/11/1/99>
10. Murr C. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / C. Murr, T.B. Grammer, A. Meinitzer et al. // *Journal of Amino Acids*. – 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/783730>
11. Obeid O.A. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men [Текст] / O.A. Obeid // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2005. – V. 75 (4). – P. 267–273.
12. Paulus W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [Текст] / W.J. Paulus, C.J. Tschöpe // *JACC*. – 2013. – Jul 23. – V. 62. – №4. – P. 263–271.
13. Tao M. Metabonomic analysis of rats with acute heart rejection [Текст] / M. Tao, D.R. Xiu // *Transplant Proc.* – 2013. – V. 45. – №2. – P. 618–624.
14. Van de Werf F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation [Текст] / Van de Werf F., C.J. Bax, A. Betriu et al. // *European Heart Journal*. – 2008. – V. 29. – P. 2909–2945.
15. Vizzardi E. Homocysteine and heart failure: an overview [Текст] / E. Vizzardi, I. Bonadei, G. Zanini et al. // *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*. – 2009. – V. 4. – P. 15–21.
16. Wang X. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress [Текст] / X. Wang, L. Cuib, J. Josepha et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. – V. 52. – №3. – P. 753–760.
17. Zangerle R. Increased blood phenylalanine to tyrosine ratio in HIV-1 infection and correction following effective antiretroviral therapy [Текст] / R. Zangerle, K. Kurz,

G. Neurauter et al. // Brain, Behavior, and Immunity. – 2010. – V. 24. – №3. – P. 403–408.