УДК 616.132.2-002-036.11-06:616.379-008.65]-092:612.015.11

О.В. БУЛАК
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Оксидативний стрес та антиоксидантний захист у хворих на гострий коронарний синдром із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Згідно з результатами експериментальних досліджень останніх років, одним з найбільш ймовірних патогенетичних механізмів розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) є зміна співвідношення активності антиоксидантної та прооксидантної систем у бік переважання останньої з розвитком так званого «оксидативного стресу», що запускає або підсилює реакції атерогенезу та тромбозу [10, 11]. Виражене погіршення оксигенації тканин, що є наслідком підвищеного утворення продуктів вільнорадикального окиснення, спостерігається особливо при поєднанні ГКС та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [2]. Зокрема, доведено, що гіперглікемія у хворих з ЦД провокує надмірне утворення вільних радикалів і знижує антиоксидантний захист шляхом неферментативного глікозилювання антиоксидантних ферментів [3].

Вивчення механізмів розвитку оксидативного стресу та антиоксидантного захисту може допомогти в прогнозуванні виникнення ускладнень та клінічного перебігу ГКС на тлі супутнього ЦД 2-го типу [4, 5].

Мета нашого дослідження – порівняти ступінь вираженості оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у пацієнтів з ГКС із супутнім ЦД 2-го типу та без супутнього ЦД 2-го типу на початку та під час перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження. На базі комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова проведено дослідження 118 хворих на ГКС, з них 59 чоловіків (54,63%) та 49 жінок (45,37%), середній вік становив 56±4,7 року. Пацієнти були поділені на чотири групи: I група – із нестабільною стенокардією (НС) та інфарктом міокарда без підйому сегмента ST (ІМ без ST) із супутнім ЦД 2-го типу (44 особи (37,28%)), зокрема 20 чоловіків (44,11%) та 24 жінки (55,89%), II група – з ІМ із підйомом сегмента ST (ІМ із ST) із супутнім ЦД 2-го типу (36 осіб (30,51%)) – 16 чоловіків (45,16%) та 20 жінок (54,84%), III група – із НС та ІМ без ST та без супутнього ЦД 2-го типу (18 осіб (15,25%)), зокрема, 10 чоловіків (55,55%) та 8 жінок (44,45%), IV група – з ІМ із ST без ЦД 2-го типу (20 осіб (16,95%)) – 11 чоловіків (55%) та 9 жінок (45%). Діагноз НС та ІМ без ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріїв відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [8]. Діагноз ІМ з підняттям сегмента ST – на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [9]. Діагноз ЦД 2-го типу – на основі анамнестичних даних та у разі неодноразового виявлення рівня глікемії натще 7,0 ммоль/л і вище, та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) понад 7%. Активність антиоксидантного захисту визначали за рівнем церулоплазміну в сироватці крові (мг/л·год) методом Ревіна, ступінь оксидативного стресу – за вмістом малонового діальдегіду (нмоль/мг) в реакції з тіобарбітуровою кислотою. Усі показники визначали при надходженні пацієнтів та на 10-й день перебування у стаціонарі.

© Булак О.В., 2013

Результати досліджень та їх обговорення. Рівень вмісту білків гострої фази запалення в плазмі крові використовують в діагностиці, під час оцінки терапії, при прогнозуванні коронарних катастроф і як маркери факторів ризику серцево-судинних захворювань [1,7]. До таких білків належить церулоплазмін (ЦП), він є природним регулятором оксидативної рівноваги і бере участь в процесах окиснення ліпідів, обміну міді та заліза, згортанні крові тощо. ЦП утилізує вільні радикали, а отже, служить позаклітинним антиоксидантом [6].

Найвищі рівні ЦП в сироватці крові виявили при надходженні у групах пацієнтів із ІМ: у групі ІМ із ST без ЦД 2-го типу показник становив 468,45±29,16 мг/л, у групі ІМ із ST та із ЦД 2-го типу – 442,32±27,51 мг/л, що на 5,58% (p>0,05) нижче від попереднього. У пацієнтів з НС та ІМ без ST із ЦД 2-го типу рівень ЦП становив 361,16±24,59 мг/л, а в групі НС та ІМ без ST та без ЦД 2-го типу – 418,94±19,55 мг/л, що більше на 13,79% (p<0,05) (табл. 1). Отримані дані свідчать про підвищену активацію ЦП у перший день розвитку ГКС у групах пацієнтів із ІМ із ST без ЦД 2-го типу та ІМ із ST та із ЦД 2-го типу, а також про те, що у пацієнтів із ІМ із ST та НС та у пацієнтів із ІМ без ST без супутнього ЦД 2-го типу показники активності ЦП переважали аналогічні у групі ІМ із ST та у групі НС та ІМ без ST із супутнім ЦД 2-го типу. Тобто за наявності супутнього ЦД 2-го типу у хворих на ГКС виявляли знижені рівні ЦП у плазмі крові, а отже, антиоксидантний захист у таких пацієнтів менш активний порівняно з пацієнтами із ГКС, у яких відсутній ЦД 2-го типу.

На 10-й день перебування в стаціонарі середні рівні ЦП достовірно підвищилися порівняно з 1-м днем у двох групах: на 10,86% (p<0,05) у групі ІМ із ST без ЦД 2-го типу (з 468,45±29,16 до 519,34±27,76 мг/л) та на 11,08% (p<0,05) у групі НС і ІМ без ST та без ЦД 2-го типу (з 418,94±19,55 до 465,38±24,09 мг/л). У групі НС та ІМ без ST із ЦД 2-го типу цей показник збільшився незначно – на 4,60% (p>0,05) (з 361,16±24,59 до 377,78±22,12 мг/л), проте не мав статистичної достовірності. Зовсім інші дані виявились у групі ІМ із ST та з ЦД 2-го типу, де середній рівень ЦП суттєво знизився – на 29,12% (p<0,05) (з 442,32±27,51 до 313,51±18,78 мг/л).

Таблиця 1

Активність ЦП (мг/л) у хворих на ГКС із супутнім ЦД 2-го типу (1-а та 2-а групи) і без супутнього ЦД 2-го типу (3-я та 4-а групи) (M±m)

Групи	n	ЦП 1-й день	ЦП 10-й день	p
1-а (НС+ІМ без ST+ЦД)	44	361,16±24,59	377,78±22,12	–
2-а (ІМ із ST+ЦД)	36	442,32±27,51	313,51±18,78	< 0,05
3-я (НС+ІМ без ST)	18	418,94±19,55*	465,38±24,09*	< 0,05
4-а (ІМ із ST)	20	468,45±29,16	519,34±27,76*	< 0,05

Примітки: p – достовірність між показниками на 1-й та 10-й день; * – різниця достовірна між 3-ю, 1-ю та між 4-ю і 2-ю групами (p<0,05).

Активність ЦП на 10-й день була вищою у групах без супутнього ЦД 2-го типу: на 65,65% (p<0,05) група ІМ із ST без ЦД 2-го типу переважала групу ІМ із ST та з ЦД 2-го типу, та на 23,19% (p<0,05) рівень ЦП був більший у групі НС та ІМ без ST та без ЦД 2-го типу порівняно з групою НС та ІМ без ST із ЦД 2-го типу.

Як при надходженні, так і на 10-й день захворювання рівні ЦП у плазмі крові знижені у групах ГКС із супутнім ЦД 2-го типу порівняно з аналогічними групами ГКС без супутнього ЦД 2-го типу, особливо у пацієнтів із ІМ із ST та ЦД 2-го типу. Отже, ступінь вираженості

антиоксидантного захисту є значнішим при ГКС у хворих без ЦД 2-го типу на відміну від пацієнтів із ГКС та із ЦД 2-го типу.

У проведеному дослідженні виявлено достовірне підвищення рівня МДА у хворих на ГКС із супутнім ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами із ГКС без супутнього ЦД 2-го типу: у групі ІМ із ST та із ЦД 2-го типу показник МДА становив 0,61±0,05 нмоль/мг ліпідів, що на 22% (p<0,05) більше, ніж у групі ІМ із ST без ЦД 2-го типу (0,50±0,03 нмоль/мг ліпідів), також з різницею у 8,33% (p>0,05) активність МДА була значніша у групі НС та ІМ без ST із ЦД 2-го типу (0,52±0,04 нмоль/мг ліпідів) на відміну від групи НС та ІМ без ST та без ЦД 2-го (0,48±0,06 нмоль/мг ліпідів) (табл. 2). Оксидативний стрес в 1-у добу був більш виражений у групах ІМ із ST з ЦД 2-го типу та НС і ІМ без ST із ЦД 2-го типу порівняно з аналогічними групами, але без супутнього ЦД 2-го типу.

На 10-й день перебування в стаціонарі активність МДА знизилась у групі ІМ із ST та із ЦД 2-го типу на 19,6% (p<0,05), з 0,61±0,05 нмоль/мг ліпідів до 0,49±0,04 нмоль/мг ліпідів, у групі НС та ІМ без ST із ЦД 2-го типу цей показник суттєво не змінився: 0,52±0,04 нмоль/мг ліпідів – при надходженні та 0,51±0,03 нмоль/мг ліпідів – на 10-й день.

У групах ГКС без ЦД на 10-й день спостерігалося зниження показників МДА порівняно із 1-м днем: у групі ІМ із ST без ЦД 2-го типу цей показник знизився на 14% (p<0,05) (із 0,50±0,03 до 0,43±0,05 нмоль/мг ліпідів), у групі НС та ІМ без ST та без ЦД – на 8,33% (p<0,05) (з 0,48±0,06 до 0,44±0,04 нмоль/мг ліпідів).

Незважаючи на зниження активності МДА у всіх досліджуваних групах на 10-й день захворювання, ступінь вираженості оксидативного стресу, як і у 1-й день, значніший у групах ГКС, де наявний супутній ЦД 2-го типу, про що свідчить різниця у 13,95% (p<0,05) між групою ІМ із ST без ЦД 2-го типу та групою ІМ із ST із ЦД 2-го типу та 15,9% (p<0,05) між групою НС та ІМ без ST та без ЦД 2-го типу та групою НС та ІМ без ST із ЦД 2-го типу.

Поступове зниження рівня МДА у інфарктних хворих протягом перших 10 днів захворювання є одним з показників успішного результату проведеного лікування [10].

Таблиця 2

Рівень малонового діальдегіду (нмоль/мг ліпідів) у хворих на ГКС із супутнім ЦД 2-го типу (1-а та 2-а групи) та без супутнього ЦД 2-го типу (3-я та 4-а групи) (M±m)

Групи	n	МДА 1-й день	МДА 10-й день	p
1-а (НС+ІМ без ST+ЦД)	44	0,52±0,04	0,51±0,03	–
2-а (ІМ із ST+ЦД)	36	0,61±0,05	0,49±0,04	< 0,05
3-я (НС+ІМ без ST)	18	0,48±0,06	0,44±0,04*	< 0,05
4-та (ІМ із ST)	20	0,50±0,03*	0,43±0,05*	< 0,05

Примітки: p – достовірність між показниками на 1-й та 10-й день; * – різниця достовірна між 3-ю і 1-ю та між 4-ю і 2-ю групами (p<0,05)

Висновки. Ступінь вираженості антиоксидантного захисту є нижчим у хворих з ГКС із супутнім ЦД 2-го типу як при надходженні, так і на 10-й день захворювання, на відміну від пацієнтів з ГКС без супутнього ЦД 2-го типу, що характеризується зниженими показниками ЦП у сироватці крові, особливо в групі ІМ із ST з супутнім ЦД 2-го типу, де різниця на 10-й день досягала 65,6% (p<0,05) порівняно з аналогічною групою, але без супутнього ЦД 2-го типу.

У хворих з ГКС, за наявності ЦД 2-го типу відбувається посилення оксидативного стресу, про що свідчить інтенсивніше накопичення МДА в сироватці крові під час розвитку та подальшого перебігу захворювання порівняно з групами ГКС без супутнього ЦД 2-го типу, про що свідчить різниця у рівнях МДА між групами ІМ із ST від 22% ($p<0,05$), у 1-й день до 13,95% ($p<0,05$) на 10-й день, та між групами НС та ІМ без ST від 8,33% ($p>0,05$) у 1-й день, до 15,9% ($p<0,05$) на 10-й день залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Возможности* коррекции нарушений реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М.В. Кудряшова, Ю.В. Довгалюк, И.Е. Мишина и др. // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 9–12. 2. *Гемореологические* показатели и свободнорадикальные процессы у больных острым инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета / М.В. Кудряшова, М.В. Березин, М.Р. Гринева и др. // Российский национальный конгресс кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи»: матер. конгресса. – М., – 2008. – С. 201. 3. *Дедов И.И.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // МИА. – 2006. – 346 с. 4. *Орлова Н.В.* Развитие острофазовой реакции у больных острым инфарктом миокарда с нарушениями углеводного обмена / Н.В Орлова, И.И. Чукаева // Клиницист. – 2007. – № 5. – С. 71. 5. *Терёхина Н.А.* Прогностическое значение параметров антиоксидантной защиты при инфаркте миокарда / Н.А. Терёхина, О.Г. Горячева, М.А. Зубарев / Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 9. – С. 48. 6. *Ceruloplasmin*: a scavenger of superoxid anion radicals / I. Goldstain, H. Kaplan, H. Edelson, G. Weissmann // J.Biol.Chem. – 1979. – № 254. – P. 4040–4045. 7. *C-Reactive* Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men / P. Ridker, N. Paynter, N. Rifai et al. / Circulation. – 2008. – № 118.— P. 2243–2251. 8. *ESC Guidelines* for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / European Heart Journal. –2011. – № 32.– P. 2999–3054. 9. *Management* of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / European Heart Journal. – 2008. – № 29. – P. 2909–2945. 10. *Oxidative* stress and total antioxidant status in myocardial infarction / R. Surekha, B. Srikanth, P. Jharna et al. // Singapore Med. J. – 2007. – № 482. – P. 137–142. 11. *Role of* oxidative stress in alterations of mitochondrial function in ischemic-reperfused hearts / Z. Makazan, H. Saini, N. Dhalla et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – № 292. – P. 1986–1994.

Стаття надійшла до редколегії 25.02.13

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

О.В. БУЛАК

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

В статье проанализированы изменения показателей антиоксидантной защиты и системы перекисного окисления липидов у больных с острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Выявлены более значительные нарушения активации антиоксидантной защиты и интенсивное накопление МДА в группе больных ОКС с сопутствующим СД 2-го типа по сравнению с больными ОКС без СД 2-го типа.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2-го типа, церулоплазмин, малоновый диальдегид.

OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

O. BULAK
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article analyzed the changes of antioxidant protection system and systems of lipid peroxidation in patients with acute coronary syndrome combined with diabetes mellitus type 2.

One of the most probable pathogenetic mechanism of acute coronary syndrome is a change in the ratio of antioxidative and prooxidative systems toward dominance last. During this process oxidative stress develops that launches or intensifies reaction of atherogenesis and thrombosis. In combination of acute coronary syndrome with diabetes mellitus type 2 worsening oxygenation of tissues occurs, resulting from increased formation of oxidation products of free radicals. Hyperglycemia in patients with diabetes mellitus type 2 reduces the antioxidant defenses and provokes excessive formation of free radicals by glycosylation of antioxidant enzymes.

The aim of the study was to compare degree of expression of oxidative stress and antioxidant defense in patients with acute coronary syndrome, combined with diabetes mellitus type 2 and without diabetes mellitus type 2 at the beginning and in the dynamics of the disease.

118 patients with acute coronary syndrome were studied, including 59 men (54,63%) and 49 women (45,37%), average age was 56±4,7 years. Patients were divided into 4 groups: 1st group – with unstable angina and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus type 2 (44 persons (37,28%)), including 20 men (44,11%) and 24 women (55,89%), 2nd group – with ST-segment elevation acute myocardial infarction, combined with diabetes mellitus type 2 (36 persons (30,51%)) – 16 men (45,16%) and 20 women (54,84%), 3rd group – with unstable angina and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction without diabetes mellitus type 2 (18 persons (15,25%)), including 10 men (55,55%) and 8 women (44,45%), and 4th group – with ST-segment elevation acute myocardial infarction without diabetes mellitus type 2 (20 persons (16,95%)) – 11 men (55%) and 9 women (45%).

The degree of severity of antioxidant protection was lower in patients with acute coronary syndrome combined with diabetes mellitus type 2, both at admission and on the 10th day of the disease, unlike patients with acute coronary syndrome without diabetes mellitus type 2. This conclusion was based on the data about decrease ceruloplasmin in serum, especially in the group with ST-segment elevation acute myocardial infarction, combined with diabetes mellitus type 2, where the difference on the 10th day reached 65,6% ($p<0,05$), compared with a similar group, but without diabetes mellitus type 2.

In patients with acute coronary syndrome combined with diabetes mellitus type 2 oxidative stress was increased, as evidenced by the more intensive accumulation of malonic dialdehyde in serum during development and the further course of the disease compared with the groups of acute coronary syndrome without diabetes mellitus type 2. These results were evidenced by the difference in the levels of malonic dialdehyde between groups of ST-segment elevation acute myocardial infarction from 22% ($p<0,05$) on the first day, to 13,95% ($p<0,05$) on the 10th day, and between groups with unstable angina and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction from 8,33% ($p>0,05$) on the first day, to 15,9% ($p<0,05$) on the 10th day, depending on the presence of diabetes mellitus type 2.

Key words: acute coronary syndrome, diabetes mellitus type 2, ceruloplasmin, malonic dialdehyde.