

Внутренние болезни



УДК 616.15: 612.015]:616.127.4-002.1

Л.В. Павлющенко¹, С.С. Рудь¹, Ю.Г. Ковальский¹, О.А. Лебедко¹, Г.Г. Обухова¹, Г.П. Березина¹,
Л.Н. Миляева², Е.В. Шульмина³

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРУПНООЧАГОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²Станция скорой медицинской помощи, 680007, ул. Волочаевская, 25, тел.: 8-(4212)-21-75-55;

³Городская клиническая больница №11, 680015, ул. Аксенова, 41, тел.: 8-(4212)-53-61-26, г. Хабаровск

Резюме

Проанализированы процессы свободнорадикального окисления сыворотки крови больных с острым Q-инфарктом миокарда. В рамках Q-инфаркта миокарда исследованы больные с предшествующей стенокардией и без нее.

У пациентов с Q-инфарктом миокарда отмечается интенсификация процессов свободнорадикального окисления и резкое угнетение антиоксидантной антирадикальной системы защиты. При сравнении групп пациентов с Q-инфарктом миокарда в зависимости от стажа ИБС не выявлено достоверных различий в активности процессов свободнорадикального окисления. Обнаружено достоверно более значимое снижение активности антиоксидантной антирадикальной системы защиты сыворотки крови у лиц с Q-инфарктом миокарда без предшествующей стенокардии в анамнезе.

Полученные данные свидетельствуют о возможности включения в базисную терапию инфаркта миокарда фармакологических препаратов для усиления антирадикальной антиоксидантной защиты миокарда.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, свободнорадикальный статус, процессы свободнорадикального окисления.

L.V. Pavlyushchenko¹, S.S. Rud¹, U.G. Kovalskij¹, O.A. Lebedko¹, G.G. Obukhova¹, G.P. Berezina¹,
L.N. Milyaeva², E.V. Shulmina³

FREE RADICAL STATUS IN PATIENTS WITH Q-WAVE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Far Eastern State Medical University;

²Ambulance station;

³Municipal City Hospital №11, Khabarovsk

Summary

The present research is devoted to the study of free radical status of blood serum in patients with acute Q-wave myocardial infarction. Myocardial infarction patients with preceding angina and without it were studied.

The Q-wave infarction patients showed an increase in free radical oxidation and severe depression of antioxidant status. The comparison of groups of patients with Q-wave myocardial infarction depending on the length of the ischemic heart disease did not demonstrate any significant differences in the free radical oxidation process. A more significant decrease in antioxidant status of blood serum in patients with Q-wave myocardial infarction without any previous history of angina was revealed.

The collected data allow considering the possibility of including pharmacological agents in myocardial infarction basic therapy to enhance the protection of myocardium from free radicals.

Key words: Q-wave myocardial infarction, free radical status, free radical oxidation process.

Заболеваемость острым инфарктом миокарда (ИМ) в Российской Федерации выросла с 139,3 в 2008 г. до 140,3 на 100 тыс. взрослого населения в 2009 г., а повторным инфарктом миокарда – с 20,6 до 21,2 на 100 тыс. взрослого населения соответственно [1].

В настоящее время не вызывает сомнения, что в развитии ИМ существенное значение играют процессы свободнорадикального окисления (СРО) [5, 14]. Гипоксия и увеличение энергетических затрат миокарда стимулируют активность симпатoadренальной системы и липолиз с избыточной мобилизацией жирных кислот, что приводит к активации СРО [7, 12]. Атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) наиболее подвержены свободнорадикальному окислению [3, 11, 16]. Окисленные ЛПНП вызывают значительное угнетение функционирования эндотелиальной NO-синтазы, они способны подавлять эндотелийзависимую релаксацию артерий и играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении микроциркуляции [2, 15]. Следствием данных нарушений может быть развитие ИМ. Следует отметить, что в настоящее время изучается преимущественно роль первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов у больных с различными формами ИБС [4, 5, 10]. В литературе практически нет данных о биогенезе реакционных, короткоживущих активных форм кислорода – свободных радикалов, запускающих процессы свободнорадикального окисления липидов, белков и других биомолекул у лиц с Q-ИМ.

Цель настоящего исследования состояла в изучении свободнорадикального статуса у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

В исследование были включены 118 пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда, находившихся на лечении в инфарктном отделении МУЗ ККБ № 2 и кардиологическом отделении МУЗ ГКБ № 11 Управления здравоохранения администрации г. Хабаровска в течение 2007–2011 гг. Всем больным проводили общепринятое клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

ИМ был диагностирован на основании критериев ВОЗ (1970), при этом устанавливали его величину, локализацию, осложнения и тяжесть течения заболевания.

Критериями исключения были: повторный ИМ, хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК по Нью-Йоркской классификации, постоянная форма фибрилляции предсердий, декомпенсация сахарного диабета, обострение хронической обструктивной болезни легких, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, онкопроцессы любой локализации, прием мультивитаминных и антиоксидантных препаратов в течение 2 предшествующих месяцев, а также отказ от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 30 чел. без клинических проявлений кардиальной патологии в возрасте 40–70 лет (15 мужчин и 15 женщин).

Было обследовано 83 мужчины и 35 женщин с острым первичным крупноочаговым ИМ, средний возраст которых составил $59,9 \pm 1,1$ г.

По клиническому варианту течения острейшего периода ИМ преобладал ангинозный (у 98,3% больных).

Настоящий ИМ был первым проявлением ИБС у 51,7% больных, у 48,3% пациентов в анамнезе имелась стенокардия напряжения I–III ФК давностью от 2 мес. до 20 лет. Преобладающее большинство больных (85,6%) поступило в стационар в первые 12 ч от начала заболевания.

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления сыворотки крови использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS-50B фирмы «PERKIN ELMER» (Швейцария). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых выполняли с помощью встроенной программы Finlab.

Алгоритм ХМЛ-исследования свободнорадикального статуса включал определение следующих параметров интенсивности спонтанного и активированного свечения биосубстрата [6]:

Ssp – светосуммы за 1 мин спонтанной ХМЛ, величина которой прямо коррелирует с интенсивностью генерации активных метаболитов кислорода;

h – максимума амплитуды быстрой вспышки Fe^{2+} – индуцированного свечения, свидетельствующего о содержании гидроперекисей липидов;

Sind-1 – светосуммы за 2 мин Fe^{2+} – индуцированной ХМЛ, отражающей скорость образования перекисных радикалов преимущественно липидной природы;

Slum – светосуммы за 1 мин люминол-зависимой ХМЛ, свидетельствующей об интенсивности продукции гидроксил-радикалов;

H – максимума амплитуды H_2O_2 – индуцированного люминол-зависимого свечения, величина которого обратно коррелирует с перекисной резистентностью субстрата;

Sind-2 – светосуммы за 2 мин H_2O_2 – индуцированной люминол-зависимой ХМЛ, величина которой обратно коррелирует с активностью антиоксидантной антирадикальной системы защиты.

Интенсивность ХМЛ выражали в относительных единицах.

Исследование ХМЛ выполнено в Центральной научно-исследовательской лаборатории ДВГМУ (зав. лабораторией – засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф. С.С. Тимошин).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена стандартными методами вариационной статистики: вычисляли среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку средней (m). Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью критерия Стьюдента (t). В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, применяли непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. Статистический анализ результатов исследования обрабатывали с помощью ПК на базе процессора «Intel Pentium IV» с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP, Statistica 6.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

При сравнительной характеристике ХМЛ-грамм свободнорадикального окисления сыворотки крови больных с Q-инфарктом миокарда и пациентов группы сравнения (табл. 1) выявлены следующие достоверные отличия:

1. Повышение интенсивности свободнорадикальных процессов (Ssp) в 1,4 раза за счет усиления активности первичного этапа перекисного окисления липидов, о чем свидетельствуют повышение содержания гидроперекисей липидов (h) в 1,3 раза и увеличение скорости образования перекисных радикалов (Sind-1) в 1,4 раза. Однако ожидаемого увеличения продукции гидроксил-радикала (Slum) не наблюдалось.

2. Активация процессов свободнорадикального окисления сочеталась с резким угнетением системы антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2) – в 2,3 раза, в том числе за счет снижения перекисной резистентности (H) в 1,7 раза (рис. 1).

Таблица 1

Показатели хемилюминесценции ($M \pm m$) (отн. ед.) сыворотки крови у больных с Q-инфарктом миокарда

Исследуемые группы	Показатели					
	Ssp	Sind-1	h	Slum	Sind-2	H
Группа сравнения (n=30)	0,126±0,004	0,274±0,006	0,123±0,001	0,137±0,008	0,143±0,042	0,188±0,024
Острый Q-инфаркт миокарда (n=118)	0,175±0,015 p<0,05	0,382±0,027 p<0,05	0,163±0,008 p<0,05	0,109±0,010 p>0,05	0,328±0,021 p<0,01	0,317±0,021 p<0,05

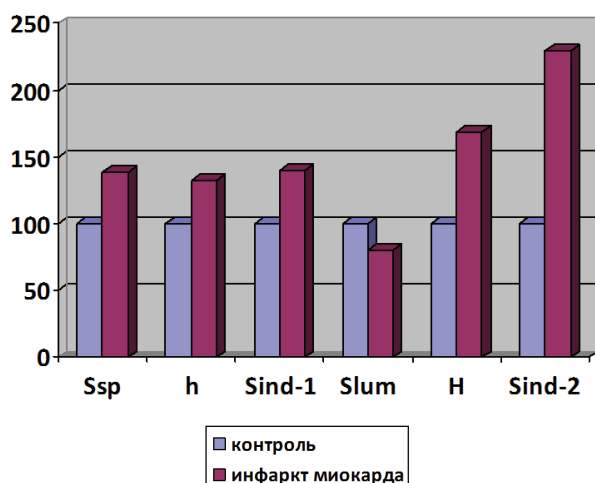


Рис. 1. Параметры свободнорадикального статуса сыворотки крови больных Q-инфарктом миокарда (в %) по отношению к контролю

Декомпенсированное накопление продуктов свободнорадикального окисления в сыворотке крови на фоне ослабления антиоксидантной антирадикальной защиты свидетельствует о наличии системного оксидативного стресса у больных острым Q-ИМ.

Анализ активности процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови больных, у которых инфаркт миокарда явился первым клиническим проявлением ИБС, в сравнении с пациентами, имевшими стенокардию в анамнезе (табл. 2), не выявил суще-

ственных различий, хотя выраженность системного оксидативного стресса у обеих категорий пациентов в сравнении с группой контроля была достоверно выше. По-видимому, это объясняется общностью патогенеза и обширностью зоны повреждения и некроза сердечной мышцы. Однако активность антиоксидантной антирадикальной системы защиты в группе пациентов с ИМ, не имевших в анамнезе стенокардии, была снижена более резко, что, вероятно, связано с определенной перестройкой обменных процессов, в том числе с так называемой «локальной адаптацией к гипоксии» миокарда у лиц с длительным стажем ИБС [9]. Одной из причин нарушения антиоксидантной защиты считается снижение активности селен-зависимой глутатионпероксидазы, т. к. в отличие от клеток других органов, содержащих две разновидности ГП – селеносодержащую и не содержащую селена, миоциты имеют только одну разновидность ГП – селеносодержащую, следовательно, в условиях дефицита селена мышечные клетки, лишенные ГП, становятся более уязвимыми к действию свободнорадикальных соединений [13].

Таблица 2

Показатели хемилюминесценции ($M \pm m$) (отн. ед.) сыворотки крови у больных с Q-инфарктом миокарда в зависимости от стажа ИБС

Исследуемые группы	Показатели					
	Ssp	Sind-1	h	Slum	Sind-2	H
Группа сравнения (n=30)	0,126±0,004	0,274±0,006	0,123±0,001	0,137±0,008	0,143±0,042	0,188±0,024
С предшествующей стенокардией (n=57)	0,165±0,030 p ₁ <0,05	0,367±0,049 p ₁ <0,05	0,149±0,010 p ₁ <0,05	0,105±0,023 p ₁ >0,05	0,292±0,03 p ₁ <0,01	0,310±0,036 p ₁ <0,05
Без предшествующей стенокардии (n=61)	0,192±0,022 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	0,389±0,019 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	0,175±0,012 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	0,112±0,015 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,371±0,029 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	0,335±0,026 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05

Примечания. p₁ – достоверность различий показателей группы сравнения с группой больных Q-инфарктом миокарда с предшествующей стенокардией; p₂ – достоверность различий показателей группы сравнения с группой больных Q-инфарктом миокарда без предшествующей стенокардии; p₃ – достоверность различий показателей группы больных Q-инфарктом миокарда без предшествующей стенокардии и больных Q-инфарктом миокарда с предшествующей стенокардией.

В настоящее время имеются единичные сообщения об успешном применении препаратов селена, как вспомогательного средства в диетотерапии у больных с прогрессирующей и стабильной стенокардией [8]. Полученные нами данные свидетельствуют и о возможности включения в базисную терапию острого ИМ фармакологических препаратов для усиления антирадикальной, антиоксидантной защиты миокарда, в том числе диетотерапии органическими формами селена,

что может способствовать уменьшению последствий ишемического повреждения.

Выводы

1. У пациентов с Q-инфарктом миокарда отмечается интенсификация процессов свободнорадикального окисления и резкое угнетение антиоксидантной антирадикальной системы защиты.

2. Активность процессов свободнорадикального окисления у пациентов с Q-инфарктом миокарда не зависела от стажа ИБС.

3. Наиболее резкое снижение активности антиоксидантной антирадикальной системы защиты сыворотки крови обнаружено у лиц с Q-инфарктом миокарда без предшествующей стенокардии в анамнезе.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2009 году: стат. материалы. Часть II. – М., 2010. – С. 169.
2. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58–67.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 1999. – С. 512.
4. Курашвили Л.В., Ушакова С.В., Волотов В.И. Инфаркт миокарда: особенности липидного обмена, окислительного и антиокислительного потенциала // Вестник РАМН. – 2009. – № 3. – С. 15–19.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 58–71.
6. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневост. мед. журнал. – 2011. – № 4. – С. 95–99.
7. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 18. – С. 3–8.
8. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Ширина Л.И. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов и антиоксидантов. – М.: Миклаш, 2009. – 208 с.
9. Руксин В.В. Неотложная кардиология. – 2-е изд. – СПб.: Невский диалект, 1998. – 471 с.
10. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 572–575.
11. Ago T., Kuroda J., Kamouchi M., et. al. Pathophysiological roles of NADPH oxidase nox family proteins in the vascular system. Review and perspective // Circ J. – 2011. – Vol. 75, № 8. – P. 1791–1800.
12. Bilenko M.V. Ischemia and reperfusion of various organs: injury mechanisms, methods of prevention and treatment. – N.Y. Nova Science Publishers. – 2001. – P. 380.
13. Gromadzinska J., Sklodowska M., Wasowicz W. Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium concentration in various rat organs // Biomed. Biochim. Acta. – 1988. – Vol. 47, № 1. – P. 19–24.
14. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Oxidative stress and vascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 29–38.
15. Noll G., Luscher T.F. Influence of lipoproteins of endothelial function // Thromb Res. – 1994. – Vol. 74. – P. 45–54.
16. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance // J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 20963–20966.

Координаты для связи с авторами: Павлющенко Людмила Владимировна – заочный аспирант, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ, e-mail: L.V. Pavlyushchenko@yandex.ru; Рудь Стелла Самуиловна – зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ДВГМУ, доктор мед. наук, профессор; Ковальский Юрий Григорьевич – зав. кафедрой биохимии ДВГМУ, доктор мед. наук, профессор; Лебедько Ольга Антоновна – вед. науч. сотр. ЦНИЛ, доктор мед. наук; Обухова Галина Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ; Березина Галина Петровна – науч. сотр. ЦНИЛ; Милева Людмила Николаевна – врач Станции скорой медицинской помощи; Шульмина Елена Валерьевна – врач-кардиолог ГКБ №11.

