

of polymorphisms of genes encoding DNA repair proteins at risk of chronic lymphocytic leukemia in liquidators of the Chernobyl accident. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Biologiya*. 2010; 27: 210-215.

10. Litvyakov N.V., Freydin M.B., Takhauov R.M., Ageeva A.M., Volkov N.M. The relationship of gene polymorphism with the risk of malignancies in

terms of low-intensity radiation exposure. *Ekologicheskaya genetyka* 2009; 4: 23-33.

11. Capella G., Pera G., Sala N., Agudo A., Rico F., Del Giudicce G., Plebani M., Palli D., Boeing H. DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 6 (37): 1316-1325.

12. Winsley S.L., Haldar N.A., Marsh H.P. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2000; 60 (20): 5612-5616.

Надійшла 19.05.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора

УДК [616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-085.273.55-07

Т. С. Заїкіна

ВПЛИВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ МАРКЕРІВ УШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК [616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-085.273.55-07

Т. С. Заїкіна

ВЛИЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В результате проведенного исследования установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в 1-й день инфаркта миокарда имеет место существенное повышение уровней фактора Виллебранда и sCD40-лиганда по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена. На 10-й день инфаркта миокарда происходит значительное снижение уровней фактора Виллебранда и sCD40L во всех группах больных, однако наиболее существенное снижение продемонстрировано в группе больных с сопутствующим сахарным диабетом, которым была проведена фибринолитическая терапия, что свидетельствует о позитивном влиянии фибринолиза на скорость восстановления нормальной функции эндотелия на фоне инсулинорезистентности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, фибринолитическая терапия, фактор Виллебранда, sCD40-лиганд.

UDC [616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-085.273.55-07

T. S. Zaikina

INFLUENCE OF THE FIBRINOLYTIC THERAPY ON THE DYNAMICS OF THE ENDOTHELIAL DAMAGE MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. It is very important to evaluate the influence of the fibrinolytic therapy on the restoration of the endothelial damage markers due to its high prevalence among different methods of treatment.

The **aim** of research was to estimate the influence of the fibrinolytic therapy on the dynamics of sCD40L and Willebrand factor in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2.

Materials and methods. 115 patients with acute myocardial infarction were enrolled in this study. They were divided into 2 groups depending on the presence (n=60) or absence (n=55) of diabetes mellitus. Among these, 15 patients with concomitant diabetes mellitus and 25 patients without it were conducted fibrinolysis. Levels of sCD40L and Willebrand factor were measured in the first and tenth days of myocardial infarction by ELISA.

Results and discussion. Presence of the diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction is associated with higher levels of sCD40L ((3.84±0.03) ng/ml) and Willebrand factor ((2.01±±0.03) U/ml) in comparison with patients without carbohydrate metabolism disturbances ((1.54±±0.03) U/ml and (3.28±0.06) ng/ml accordingly). By the tenth day levels of these markers decreased in all groups, but the most intense decreasing of Willebrand factor and sCD40L was revealed in patients with concomitant diabetes mellitus after fibrinolysis ((1.59±0.06) U/ml and (2.87±0.14) ng/ml accordingly). It's confirmed positive influence of the fibrinolytic therapy on the restoration of endothelial function.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, fibrinolytic therapy, Willebrand factor, sCD40L.



Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, кожний другий хворий на цукровий діабет 2 типу страждає від гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та його ускладнень (гостра та хронічна серцева недостатність, тромбоемболічні ускладнення, загрозливі для життя порушення ритму) [3; 5; 8].

Серед причин, що обтяжують перебіг ГІМ у хворих на цукровий діабет 2 типу, особливої уваги заслуговують: висока частота мультифокального атеросклерозу, відсутність адекватної реперфузії міокарда після ревазуляризаційних втручань (фібриноліз, черезшкірне коронарне втручання), порушена скоротливість міокарда лівого шлуночка [1], що пояснюються прогресивною природою атеросклеротичного ураження судин, вираженою ендотеліальною дисфункцією, активацією тромбоцитів і порушенням згортання крові на тлі інсулінорезистентності [4; 10]. Це загалом визначає несприятливий річний прогноз порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну [1].

Новим маркером, що провокує процес атеросклеротичного ураження вінцевих судин, прогресування ендотеліальної дисфункції та розвиток внутрішньосудинної запальної реакції, є sCD40-ліганд (sCD40L) [6]. При дестабілізації атеросклеротичної бляшки відбувається виділення ушкодженими ендотеліоцитами та тромбоцитами фактора Віллебранда — ключової ланки системи клітинного та плазмового гемостазу, яка зумовлює формування протромбогенного статусу хворих на ГІМ [2]. За результатами останніх досліджень, саме на нього покладається відповідальність за розвиток рестенозів після ревазуляризаційних втручань і повторних тромботичних ускладнень [9].

Широке впровадження нових ревазуляризаційних ме-

тодик (первинного коронарного втручання) в лікувальну тактику хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу дещо поліпшило стан існуючої проблеми [9]. Проте висока вартість і відсутність розвиненої логістичної мережі обмежують використання первинних коронарних втручань навіть у великих обласних центрах. Саме тому фібринолітична терапія і досі залишається чи не найдоступнішим методом первинної ревазуляризації, яку можна виконати навіть на догоспітальному етапі [7]. При цьому питання взаємозв'язку запальної реакції, вираженості атеросклеротичного процесу та тромбоутворення у хворих на гострий інфаркт міокарда в умовах інсулінорезистентності та їх динаміка під впливом фібринолітичної терапії досліджене недостатньо.

Мета дослідження — оцінка впливу фібринолітичної терапії на динаміку рівнів маркерів ушкодження ендотелію — фактора Віллебранда та sCD40L у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 115 хворих, серед яких 49 (42,6 %) жінок і 66 (57,4 %) чоловіків. Усіх хворих було розподілено на групи: 1а групу утворили 15 хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію (серед них 3 чоловіки і 12 жінок, середній вік — $(64,73 \pm 2,46)$ року); 1б групу — 45 хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу, яким не проводили фібринолітичну терапію (серед них 24 чоловіки і 21 жінка, середній вік — $(68,49 \pm 1,52)$ року); 2а групу утворили 25 хворих на ГІМ без цукрового діабету 2 типу, які одержали фібринолітичну терапію (серед них 18 чоловіків і 7 жінок, середній вік — $(60,60 \pm 1,97)$ року); 2б групу — 30 хво-

рих на ГІМ без цукрового діабету 2 типу, яким фібринолітичну терапію не проводили (серед них 21 чоловік і 9 жінок, середній вік — $(67,77 \pm 1,59)$ року). Середня тривалість болювого синдрому до початку фібринолізу становила 3 год 20 хв. Як фібринолітичний препарат використовували Стрептокіназу й Альтеплазу. Стрептокіназу вводили дозою 1,5 млн МО внутрішньовенно краплинно на ізотонічному розчині хлориду натрію протягом 60 хв, Альтеплазу — дозою 15 мг внутрішньовенно болюсно, потім внутрішньовенно краплинно дозою 0,75 мг/кг протягом 30 хв і дозою 0,5 мг/кг протягом наступних 60 хв.

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», базуючись на клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріях.

Дизайн дослідження погоджено з експертною комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, включені до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь. Учасникам дослідження двічі на 1-й і на 10-й день інфаркту міокарда проведено взяття 5 мл крові у базальних умовах і визначено рівень фактора Віллебранда методом імуноферментного аналізу з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Technolone (Австрія) та рівень sCD40L із застосуванням комерційної тест-системи виробництва фірми YH Biosearch Laboratory (Китай) на імуноферментному аналізаторі "Labline-90" (Австрія).

Математичну комп'ютерну обробку результатів виконано



**Динаміка рівня sCD40L на 1-й і 10-й день
від початку інфаркту міокарда
залежно від обраної тактики лікування, нг/мл, M±m**

Хворі на гострий інфаркт міокарда	1-й день ГІМ	10-й день ГІМ	Темп зниження
Із супровідним цукровим діабетом 2 типу, n=60			
з тромболізисом, n=15	3,84±0,03*	2,87±0,14*	-1,03 (-26,4 %)
без тромболісису, n=45		3,13±0,04*	-0,69 (-18,1 %)
Без цукрового діабету 2 типу, n=55			
з тромболізисом, n=25	3,28±0,06*	2,37±0,08*	-1,04 (-30,4 %)
без тромболісису, n=30		2,49±0,08*	-0,68 (-21,5 %)

Примітка. У табл. 1, 2: * — p<0,01.

за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel та програмного пакета "Statistica 6.0" (StatSoft Inc, США).

Для порівняльного аналізу вибірок, що підлягали нормальному розподілу, використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середньої арифметичної величини (M) і похибки середньої (m) та Т-критерій Стьюдента задля оцінки імовірності й рівня достовірності результатів (p). Достовірно значущим вважалося значення p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних матеріалів табл. 1, у хворих на 1-й день ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу виявлено суттєве підвищення рівнів sCD40L до (3,84±0,03) нг/мл порівняно з хворими без супровідного порушення вуглеводного обміну — (3,28±0,06) нг/мл (p<0,01). Одержані результати демонструють, що у хворих в умовах гострої оклюзії вінцевої артерії на тлі інсулінорезистентності наявна більш значна активація запальної судинної реакції порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну.

Через 10 днів у всіх обстежених хворих спостерігалось зниження рівня sCD40L, але динаміка згасання судинного запалення різнилась залежно від наявності порушень вуглеводного обміну й обраної тактики лікування. У хворих із супровідним цукровим діабетом 2 типу рівень sCD40L на 10-й день у середньому знизився лише на 18,1 % — до (3,13±0,04) нг/мл, тимчасом як у хворих без цукрового діабету — на 21,5 % — до (2,49±0,08) нг/мл. Проведення фібринолітичної терапії значно пришвидшило нормалізацію функціонального стану ендотелію в обох групах хворих на ГІМ, рівень sCD40L у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу знизився в середньому на 26,4 % — до

(2,87±0,14 нг/мл), а у хворих на ГІМ без порушень вуглеводного обміну — на 30,4 % — до (2,37±0,08) нг/мл (p<0,01).

Подібну тенденцію було виявлено і в динаміці рівня фактора Віллебранда (табл. 2). Спостерігалось значне підвищення рівня цього показника у хворих на 1-й день ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу — (2,01±0,03) ОД/мл порівняно із хворими без порушення вуглеводного обміну — (1,54±0,03) ОД/мл (p<0,01). На 10-й день ГІМ відбувалося зниження рівня цього показника в усіх групах хворих. Проте у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу, яким було проведено фібриноліз, відбувається більш суттєве зниження рівня фактора Віллебранда на 26,4 % — до (1,59±0,06) ОД/мл порівняно із хворими без порушення вуглеводного обміну — на 22,1 %

— до (1,20±0,03) ОД/мл (p<0,01).

Отже, на 10-й день ГІМ у всіх обстежених хворих відбулося зниження рівнів фактора Віллебранда та sCD40L, що свідчить про поступове відновлення функції ендотелію. Установлено, що проведення фібринолітичної терапії у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу значно поліпшує стан ендотелію порівняно з хворими, яким фібриноліз не проводили.

Висновки

1. Установлено, що на 1-й день гострого інфаркту міокарда наявні підвищені рівні фактора Віллебранда та sCD40L, які більше виражені у хворих із супровідним цукровим діабетом 2 типу — (2,01±0,03) ОД/мл та (3,84±0,03) нг/мл відповідно, ніж у хворих без нього — (1,54±0,03) ОД/мл та (3,28±

Таблиця 2

**Динаміка рівня фактора Віллебранда
на 1-й і 10-й день від початку інфаркту міокарда
залежно від обраної тактики лікування, ОД/мл, M±m**

Хворі на гострий інфаркт міокарда	1-й день ГІМ	10-й день ГІМ	Темп зниження
Із супровідним цукровим діабетом 2 типу, n=60			
з тромболізисом, n=15	2,01±0,03*	1,59±0,06*	-0,42 (-26,4 %)
без тромболісису, n=45		1,71±0,04*	-0,3 (-17,5 %)
Без цукрового діабету 2 типу, n=55			
з тромболізисом, n=25	1,54±0,03*	1,20±0,03*	-0,34 (-22,1 %)
без тромболісису, n=30		1,37±0,04*	-0,17 (-11,0 %)



±0,06) нг/мл відповідно, що свідчить про наявність більш вираженої запальної судинної реакції та формування протромбогенного статусу у хворих із цукровим діабетом 2 типу на тлі гострої оклюзії вінцевої артерії.

2. На 10-й день від початку гострого інфаркту міокарда у хворих відбувається зниження рівнів фактора Віллебранда та sCD40L незалежно від наявності або відсутності супровідного цукрового діабету 2 типу, що є проявом поступового відновлення функції ендотелію та зменшення коагуляційного потенціалу крові.

3. Проведення фібринолітичної терапії у хворих із супровідним цукровим діабетом 2 типу значно пришвидшує темпи зниження рівня фактора Віллебранда та sCD40L, що демонструє її позитивний вплив на стан ушкодженого ендотелію.

Перспектива подальших досліджень. У подальшому планується визначити залежність рівня sCD40L і фактора Віллебранда у хворих на гострий інфаркт міокарда із супровідним цукровим діабетом 2 типу від терміну початку фібринолітичної терапії та її вплив на частоту розвитку ускладнень гострого періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания* / Ю. А. Беленькова, Е. В. Тавлуева, В. Н. Каретникова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – № 5 (97). – С. 17–24.

2. *Кельмамбетова З. Р. Влияние абдоминального ожирения на состояние системы гемостаза и системного воспаления при остром инфаркте миокарда* / З. Р. Кельмамбетова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – Т. 16, № 4 (64). – С. 70–74.

3. *Обрезан А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как осо-*

бое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // *Международный эндокринологический журнал*. – 2010. – № 4. – С. 18–22.

4. *Петина М. М. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа* / М. М. Петина, Г. Н. Гороховская, А. И. Мартынов // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 2 (88). – С. 32–36.

5. *Ранні ускладнення після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутнім цукровим діабетом* / О. Й. Жарінов, В. В. Студнікова, О. П. Надорак [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2014. – № 2. – С. 55–61.

6. *Кадикова О. І. Значення sCD40L у прогнозуванні розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію* / О. І. Кадикова // *Проблеми ендокринної патології*. – 2012. – № 4. – С. 36–40.

7. *Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST* : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. – К., 2014.

8. *Клініко-статистичні та клініко-функціональні показники у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда при супутньому цукровому діабеті* / В. О. Шумаков, І. Е. Малиновська, Л. П. Терешкевич [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 1. – С. 33–36.

9. *Doron A. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting* / D. Aronson, Elazer R. Edelman // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2010. – N 11 (1). – P. 75–86.

10. *The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Task Force Members* / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 34 (39). – P. 3035–3087.

REFERENCES

1. *Belenkova Yu.A., Tavluева E.V., Karetnikova V.N., Ziykov M.V., Kashtalap V.V., Ganyukov V.N., Barbarash O.L. Prognosis of patients with myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the availability of type 2 diabetes and selected tactics of the acute period of the disease. Rossiy-*

skiy kardiologicheskii zhurnal 2012; 5 (97): 17-24.

2. *Kelmambetova Z.R. Influence of abdominal obesity on the hemostatic system and systemic inflammation in acute myocardial infarction. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik* 2013; 4 (64): 70-74.

3. *Obrezan A.G., Bitsadze R.M. Structure of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, as a special condition of the myocardium. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* 2010; 4: 18-22.

4. *Petina M.M., Gorohovskaya G.N., Martynov A.I. Endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2011; 2 (88): 32-36.

5. *Zharinov O.Y., Studnikova V.V., Nadorak O.P., Mykhalev K.O., Epanchintseva O.A., Todurov B.M. Early complications after coronary artery bypass grafting surgery in patients with coronary heart disease and concomitant diabetes. Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014; 2: 55-61.

6. *Kadikova O.I. The value of sCD40L in predicting of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes and hypertension. Problemy endocrinnoyi patolohiyi* 2012; 4: 36-40.

7. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy N 455 vid 02.07.2014 roku "Unified clinical protocol of urgent, primary, secondary (specialized) and tertiary (high-specialized) medical care and rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation segment ST"*. Kyiv, 2014.

8. *Shumakov V.O., Malinovska I.E., Tereshkevych L.P., Voloshyna O.V., Kisilevych L.F. Clinico-statistical and clinico-functional performance in patients with acute myocardial infarction with concomitant diabetes. Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2013; 1: 33-36.

9. *Doron A., Elazer R. Edelman. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. Review of Endocr. Metab. Disord* 2010; 11 (1): 75-86.

10. *Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J* 2013; 34 (39): 3035-3087.

Надійшла 28.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Тарабрін

