

УРОВЕНЬ БИОМЕТАЛЛОВ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Бекенова Д.З., Демидов А.А., Сагитова Г.Р.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, Россия (412000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 111), e-mail: da-dilyara@mail.ru

Биометаллы входят в состав ферментов или коферментов, контролирующих широкий круг реакций энергетического и пластического обеспечения, выступая в роли структурного компонента или координатора специфических функций клеток большинства тканей организма. Биологические эффекты биометаллов настолько важны для регуляции гомеостатических функций организма в целом, что комплексное исследование динамики биометаллов при остром коронарном синдроме имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение. Были обследованы 98 пациентов мужского пола с острым коронарным синдромом. Исследовали уровень биометаллов: при поступлении, на 5-й и 14-й день комплексной антиангинозной терапии. Анализ полученных данных показал, что концентрация в сыворотке крови цинка во всех группах больных с острым коронарным синдромом в день поступления оказались статистически достоверно ниже, а меди – выше, чем в контрольной группе. Эти изменения были пропорциональны степени поражения миокарда и наиболее выражены у больных Q-образующим инфарктом миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, дисбаланс биометаллов, медь, цинк.

THE LEVEL OF BIOMETALS AND CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE FORMS OF CORONARY HEART DISEASE

Bekenova D.Z., Sagitova G.R., Demidov A.A.

«Astrakhan State Medical Academy» of Ministry of Health of Russian, Astrakhan, Russia (412000, Astrakhan, street Bakinskaya, 121), e-mail: da-dilyara@mail.ru

Biometals are part of enzymes or coenzymes, controlling a wide range of reactions provide energy and plastic acting as a structural component or coordinator of specific cell functions of most body tissues. Biological effects biometals so important for regulation of homeostatic functions of the body as a whole, that a comprehensive study of the dynamics of biometals in acute coronary syndrome has not only theoretical but also practical importance. Were examined 98 male patients with acute coronary syndrome. Examined the level of biometals: on admission, 5 and 14 day comprehensive antianginal therapy. Analysis of the data showed that the concentration of serum copper in all groups of patients with acute coronary syndrome in the day of admission were statistically significantly lower, and copper - is higher than in the control group. These changes were proportional to the degree of myocardial damage and are most pronounced in patients with Q-wave myocardial infarction.

Keywords: acute coronary syndrome, imbalance biometals, copper, zinc.

Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению уровня смертности вследствие болезней системы кровообращения в ряде развитых стран Западной Европы, Северной Америки (США, Канада) и Австралии в течение последних десятилетий, в России этот показатель (56%) остается все еще высоким [Мазур Н.А., 2003; Стародубов В.И., 2005]. В то же время ИМ и цереброваскулярные болезни остаются ведущими причинами нарушений работоспособности вплоть до инвалидизации и деградации трудоспособного населения [Успенская В.Г. с соавт., 1975; Отева Э.А. с соавт., 2000; Габинский Я.Г. и соавт., 2007; Liuzzo G. et al., 1994].

Безусловно, развитие подобной патологии – результат системных метаболических, дизрегуляторных нарушений, разворачивающихся в пределах мультикомпонентной системы и затрагивающих общеметаболические нарушения, нейроэндокринную регуляцию, изменения на тканевом уровне, субстраты кровеносной, лимфатической системы.

По данным Министерства здравоохранения, в Астраханской области в числе основной патологии у взрослых регистрируются болезни системы кровообращения (18%), органов дыхания (14%), мочеполовой системы (8%). В 2011 году из общего числа случаев заболеваний населения 54% были зарегистрированы впервые в жизни. Уровень первичной заболеваемости взрослых в 2011 году в сравнении с 2007 годом снизился. Таким образом, при увеличении за последние 5 лет на 2% общей заболеваемости первичная заболеваемость снизилась на 1%.

Сегодня растет научный и практический интерес к роли биометаллов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Доказано, что такие биометаллы, как медь (Cu^{+2}), цинк (Zn^{+2}), марганец и селен, являясь неотъемлемыми частями самых различных ферментативных систем (Авцин А.П., 1991), являются составной частью мощной стресс-лимитирующей системы антиоксидантов, имеющими наряду с опиоидными пептидами, кардиопротективное действие (Якобсон М.Г., 2000). От состояния особенностей содержания и распределения биометаллов во многом зависят процессы проводимости и сократимости миокарда, а также изменения ЭКГ-параметров (Комкова Е.Н., 1999; Лаптев В.Я., 2000; Dumas P. et al., 1994). Биометаллы входят в состав ферментов или коферментов, контролирующих широкий круг реакций энергетического и пластического обеспечения, выступая в роли структурного компонента или координатора специфических функций клеток большинства тканей организма.

В организме человека Zn^{+2} входит в состав сложных органических соединений, обладающих высокой биологической активностью по влиянию на рост, развитие и размножение, на обмен белков и углеводов и др. процессы, которые связаны с действием как цинксодержащих ферментов, так и ферментов, активируемых Zn^{+2} . К настоящему времени обнаружено присутствие Zn^{+2} в 200 ферментах, во всех 20 изученных нуклеотидилтрансферазах, а его открытие в обратных транскриптазах впервые позволило установить тесную взаимосвязь с процессами канцерогенеза [1; 7]. Zn блокирует апоптоз клеток различного происхождения, и его эффект связан преимущественно с блокадой активности $\text{Ca}^{+2}\text{Mg}^{+2}$ эндонуклеазы [5].

Cu^{+2} относится к абсолютным органогенам, т.е. к незаменимым микроэлементам, без которых жизнь животных организмов совершенно невозможна, она содержится в

тканях всех живых организмов, входит в состав витаминов, гормонов, ферментов (тирозина, лактаза, оксидаза, аминоксидаза, церулоплазмин и др.), а также коферментов и многих других соединений, участвующих в регуляции жизненных процессов. В тканях и органах животных организмов Cu^{+2} вступает в связь с различными биополимерами, формируя биокомплексы с определенными специфическими свойствами. Cu^{+2} играет существенную роль в биосинтезе гемоглобина, способствует переносу железа в гемопоэтический костный мозг и необходима для созревания ретикулоцитов, принимает активное участие в процессах тканевого дыхания в качестве специфического металлокомпонента окислительных ферментов [1; 2; 6].

Установлено, что медь относится к защитным факторам при ИБС [9]. Дефицит Cu^{+2} приводит к повышению холестерина, триглицеридов и фосфолипидов, не связанному с усилением биосинтеза или задержкой выделения стероидов желчью. Многие исследователи считают дефицит Cu^{+2} важным фактором развития внезапной смерти (Williams D., 1982).

Таким образом, биологические эффекты биометаллов настолько важны для регуляции гомеостатических функций организма в целом, что комплексное исследование динамики биометаллов при остром коронарном синдроме имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение.

Цель исследования - проанализировать показатели заболеваемости острыми формами ИБС в Астраханской области; определить уровни биоэлементов (цинк, медь) у больных с острыми формами ИБС в динамике.

Материалы и методы исследования

Нами были изучены показатели заболеваемости, распространенности, клиническая структура и демографические характеристики острого коронарного синдрома в Астраханской области путем проведения сплошного ретроспективного наблюдения. Источником информации служили отчетные формы «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (ф. 12) за 2003-2013 гг. по Астраханской области, г. Астрахани. Проанализировано 110 отчетных форм. Также нами были обследованы 98 пациентов мужского пола с острым коронарным синдромом, поступивших на лечение в отделение неотложной кардиологии и в палату интенсивной терапии городской клинической больницы № 3 им. Кирова г. Астрахани. Средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 12,72$ года.

Пациенты разделены на три группы: I группа – 23 больных с нестабильной стенокардией (23,5%, средний возраст $66,4 \pm 13,3$ года), II группа – 37 пациентов с не Q-

образующим острым инфарктом миокарда (37,7%, средний возраст $62,3 \pm 12,5$ года), III группа – 38 больных с Q-образующим острым инфарктом миокарда (38,8%, средний возраст $59,6 \pm 11,72$ года). Контрольную группу составили 20 пациентов со стабильной стенокардией (средний возраст $59,75 \pm 10,5$ года).

Исследовали уровень биометаллов: при поступлении, на 5-й и 14-й день комплексной антиангинозной терапии.

Биометаллы (Zn^{+2} , Cu^{+2}) сыворотки крови определяли атомно-адсорбционными методами. Метод атомно-адсорбционного спектрометра основан на резонансном поглощении света свободными атомами металлов, возникающем при пропускании света через слой атомного пара в атомно-абсорбционном спектрометре «МГА-915». Содержание металлов определяли величиной интегрального сигнала и рассчитывали по предварительно установленной градуированной зависимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота первичной заболеваемости взрослого населения Астраханской области ишемической болезнью сердца с 2003 по 2013 г. возросла с 4,2 до 9,8 (в 2,3 раза), частота общей заболеваемости возросла с 31,1 до 38,3 (в 1,2 раза), частота госпитализированной заболеваемости с 9,5 до 11,8 (в 1,2 раза).

Концентрация Zn^{+2} в контрольной группе составила $1,1 \pm 0,18$ мг/мл. У пациентов с острым коронарным синдромом мы обнаружили снижение уровня Zn^{+2} (табл. 1): при нестабильной стенокардии в 1,3 раза ($p < 0,05$), при не Q-образующем ИМ в 1,4 раза ($p < 0,05$), при Q-образующем ИМ – в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1

Концентрация цинка (мг/л) в сыворотке крови больных ОКС в динамике ($M \pm m$)

День госпитализации	Группа контроля (n=20)	Нестабильная стенокардия (n=23)	Не Q-образующий ИМ (n=37)	Q-образующий ИМ (n=38)
1-е сутки	$1,1 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,03^*$	$0,81 \pm 0,03^*$	$0,74 \pm 0,02^*$
5-е сутки	-	$0,86 \pm 0,04^*$	$0,79 \pm 0,03^*$	$0,76 \pm 0,03^*$
14-е сутки	-	$0,98 \pm 0,01^{*\circ}$	$0,87 \pm 0,03^*$	$0,83 \pm 0,02^{*\circ}$

* статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

° статистически значимые различия по сравнению с 1-ми сутками ($p < 0,05$).

Сравнивая концентрацию сывороточного Zn^{+2} у пациентов с ОКС в 1-е сутки в группе больных с Q-образующим ИМ по сравнению с группой пациентов с НС, следует отметить более выраженное достоверное ее снижение на 9,76%, и по сравнению с группой пациентов с не Q-образующим ИМ – на 8,64%.

При анализе данных на 5-е и 14-е сутки по сравнению с первым днем концентрация Zn^{+2} к 14-м суткам наблюдения статистически достоверно повысилась при нестабильной стенокардии на 16,33%, при не Q-образующем ИМ недостоверно – на 6,9%, при Q-образующем достоверно – на 10,84%.

Уменьшение сывороточного Zn^{+2} может быть следствием повышенной потребности в нем для синтеза металлотионеинов, обладающих способностью снижать перекисное окисление липидов. Одновременно цинк, находясь в антагонистическом взаимодействии с кальцием, частично нивелирует патологические изменения в кардиомиоцитах, возникающие при избытке последнего в саркоплазме [3], что, возможно, приводит к снижению его концентрации в плазме. Повышение сывороточного Zn^{+2} к 14-му дню развития ОКС может отражать интенсивный синтез ДНК и РНК в регенерирующей ткани миокарда.

Изучая концентрация Cu^{+2} в сыворотке крови больных ОКС в день поступления, мы обнаружили достоверное ее повышение (табл. 2) во всех группах по сравнению с контрольной: при нестабильной стенокардии в 1,18 раза ($p < 0,05$), при не Q-образующем ИМ в 1,21 раза ($p < 0,05$), при Q-образующем ИМ – в 1,32 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2

Концентрация меди (мг/л) в сыворотке крови больных ОКС в динамике ($M \pm m$)

День госпитализации	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия (n=23)	Не Q-образующий ИМ (n=37)	Q-образующий ИМ (n=38)
1-е сутки	$1,32 \pm 0,03$	$1,56 \pm 0,02^*$	$1,6 \pm 0,02^*$	$1,74 \pm 0,02^*$
5-е сутки	-	$1,6 \pm 0,03^*$	$1,65 \pm 0,02^*$	$1,72 \pm 0,03^*$
14-е сутки	-	$1,49 \pm 0,02^{*\circ}$	$1,53 \pm 0,02^{*\circ}$	$1,6 \pm 0,02^{*\circ}$

* статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

° статистически значимые различия по сравнению с 1-ми сутками ($p < 0,05$).

Сравнивая концентрацию Cu^{+2} у больных в 1-е сутки развития ИМ и нестабильной стенокардией, следует отметить ее достоверное повышение в группе пациентов с не Q-образующим ИМ на 2,5%, при Q-образующем ИМ достоверное ($p < 0,05$) – на 10,34%.

При анализе данных на 5-й и 14-й день заболевания по сравнению с 1-м днем концентрация Cu^{+2} на 5-е сутки наблюдения значительно не изменилась, на 14-е сутки статистически достоверно оказалась меньше у больных с нестабильной стенокардией на 4,49%, при не Q-образующем ИМ – на 4,38%, Q-образующем ИМ – на 8,05%.

Известно, что Zn^{+2} входит в состав цитозольной Zn-Cu-зависимой супероксиддисмутазы. Этот фермент выполняет защитную регуляторную функцию в

клетках организма, являясь ключевым звеном в системе регуляции стационарных концентраций супероксидного анион-радикала [4]. Вероятнее, уровень Cu^{+2} повышается для усиления антиоксидантной защиты кардиомиоцитов при ОКС и снижается в процессе восстановления поврежденного миокарда.

Биоэлементы в организме человека взаимодействуют между собой вследствие их лабильности и способности к образованию связей. Характер взаимодействия между биоэлементами может меняться при их дисбалансе [1; 6].

Изучение взаимосвязи между сывороточными концентрациями биометаллов в динамике течения ОКС показало, что в группе пациентов с нестабильной стенокардией в день поступления в стационар существует достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнями Zn^{+2} и Cu^{+2} ($r_s = -0,413$), на 5-й день госпитализации средняя корреляционная связь составила $r_s = -0,39$, к 14-му дню наблюдения связь стала более тесной ($r_s = -0,413$). В группе больных с не Q-образующим ИМ в 1-й и 5-й день заболевания выявлена средняя отрицательная корреляционная связь между Zn^{+2} и Cu^{+2} ($r_s = -0,329$ и $r_s = -0,315$) на 14-й день связь несколько увеличилась ($r_s = -0,413$).

Аналогичные взаимосвязи между изучаемыми биоэлементами обнаружены в группе больных Q-образующим ИМ: достоверная отрицательная связь между Zn^{+2} и Cu^{+2} ($r_s = -0,315$), на 5-й и 14-й день связь увеличилась ($r_s = -0,431$ и $r_s = -0,449$).

Выводы

Таким образом, в современных условиях отмечается тенденция к увеличению количества больных ИБС как в мире, так и в Астраханской области, что требует новых подходов к оптимизации выявления в первичном звене.

Анализ полученных данных показал, что концентрация в сыворотке крови Zn^{+2} во всех группах больных с ОКС в день поступления оказалась статически достоверно ниже, а Cu^{+2} – выше, чем в контрольной группе. Эти изменения были пропорциональны степени поражения миокарда и наиболее выражены у больных Q-образующим ИМ. Концентрация Zn^{+2} к 14-му дню лечения увеличилась у всех пациентов, не достигнув показателей контрольной группы. Концентрация Cu^{+2} к 5-му дню наблюдения значительно не изменилась, на 14-е сутки лечения – снизилась у всех пациентов, оставаясь недостоверно выше показателей контрольной группы. Между концентрацией Zn^{+2} и Cu^{+2} отмечается наличие отрицательных корреляционных связей как в день поступления, так и на 5-й и 14-й день госпитализации. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют дополнить современные представления о патогенетических особенностях возникновения клинического течения различных форм инфаркта миокарда. Выявленные различия уровней биометаллов могут быть использованы в качестве дополнительных

дифференциально-диагностических критериев при Q- и не Q-образующих инфарктах миокарда, особенно в случаях затрудненной дифференциальной диагностики, при повторном инфаркте или блокаде ножки пучка Гиса.

Список литературы

1. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / АМН СССР. - М. : Медицина, 1991. – 496 с.
2. Бабенко Г.А. Обмен и роль меди в организме человека // Биологическая роль меди. - М. : Наука, 1970. – С. 239-258.
3. Бжозовски Р., Таталай М., Марциновска-Суховерска Э., Интеревич А. Клиническое значение нарушений в обмене цинка // Новости фармации и медицины. – 1995. – № 3. – С. 72-76.
4. Козлова Л.К., Багирова В.В., Сетко Н.П. Особенности поражения сердца и нервной системы у больных системной красной волчанкой, проживавших в районах с загрязнением внешней среды различной степени // Терапевтический архив. – 2000. – № 12. – С. 43-47.
5. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворокков А.А. и др. // Иммунофармакология микроэлементов. – М. : КМК, 2000. – 537 с.
6. Ноздрюхина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджура И.П. Микроэлементы и атеросклероз. - М. : Наука, 1985. – 222 с.
7. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней : в 4 т. – М. : Гелиос АРВ, 2000. – Т. 2: Атомовиты. – 672 с
8. Шалаев С.В. Догоспитальная диагностика и лечение острых коронарных синдромов // Consilium medicum. – 2002. - № 3. – С. 144-148.
9. Brever G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Johnson V. Treatment of Wilsons disease with zinc. IX: Response of serum lipids // J. Lab. Clin. Med. – 1991. – Vol. 118, № 5. – P. 466-470.

Рецензенты:

Панова Т.Н., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, председатель проблемной комиссии по кардиологии, заместитель председателя диссертационной комиссии и редакционно-издательского Совета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Астрахань.

Эсаулова Т.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующая терапевтической службой НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань.