

ЦИРКАДНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ СИРОВАТКИ КРОВІ ЗА СТАБІЛЬНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Т.Й. Мальчевська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: ліпідний профіль, циркадна варіабельність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет.

Як відомо, в розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), інсульту спостерігається циркадна варіабельність [4, 8]. Найчастіше гострий інфаркт міокарда (ГІМ), ішемічний інсульт реєструють в ранкові години з 8-ї до 11-ї, причому ризик вищий у перші 3 години пробудження. Аналогічна картина і загрозової аритмії та раптової кардіальної смерті [12, 16, 17]. Уранці не лише підвищується АТ, прискорюється серцевий ритм, вінцеві судини схильні до спазму, а й спостерігається гіперкоагуляція, що виявляється збільшенням агрегаційної здатності тромбоцитів, підвищенням концентрації фібриногену, в'язкості крові, зниженням фібринолітичної активності крові. Дослідження підтверджують гіпотезу про ранкове підвищення ризику розвитку тромботичних ускладнень. Так, фіксована доза гепарину в разі його інфузії протягом години не викликає адекватного підвищення АЧТГ в ранкові часи, а проведення тромболітичної терапії зранку менш ефективно, ніж в денний і вечірній час [13]. Стійкість тромбів уранці зумовлена підвищенням концентрації інгібіторів активаторів плазміногена (РАІ-1). Аполіпротеїн визнано не лише проатерогенним агентом, а і прокоагулянтном, його рівень корелює із ризиком серцево-судинних ускладнень. За своїми фізико-хімічними властивостями апо-А близький до ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і плазміногена, через що взаємодіє з місцями зв'язування плазміногена на молекулах фібрину, ендотеліоцитах, моноцитах і таким чином перешкоджаючи утворенню плазміну із плазміногена, знижує фібринолітичну відповідь фібриногену на утворення внутрішньокоронарного тромбу. Окрім того, з підвищенням рівня апо-А спостерігається зростання РАІ-1 і зниження рівня тканинного активатора плазміногена (ТАП) в ендотелії, що додатково знижує і без того невисокий фібринолітичний потенціал крові. Отже апо-А здійснюють зв'язок між атеросклерозом і

тромбоутворенням. Є достовірні дані стосовно зв'язку метаболічних зрушень, які супроводжуються підвищенням рівня холестерину, тригліцеридів і глюкози зі збільшенням концентрації фібриногену і фактора VII. Без прямих доказів відмінностей у структурі бляшок при цукровому діабеті (ЦД) і гіперхолестеринемії встановлено безпосередній метаболічний вплив на структуру бляшки і резистентність її до механічних негараздів. У разі ЦД простежується поєднання кількох чинників ризику ІХС, кожний із яких несприятливо впливає на розвиток серцево-судинних захворювань. Зв'язком між загальновідомими чинниками ризику ЦД і ІХС пояснюється 50% підвищенням імовірності виникнення у цих хворих ІХС. У хворих на ЦД 2 типу ліпідограма змінюється як кількісно так і якісно; у 20% пацієнтів спостерігається гіпертригліцеридемія і зменшення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ЛПДНЩ ідентичні порівняно з популяцією без ЦД (American Diabetes Association, 2001). Серед структурних змін ліпопротеїдів у хворих на ЦД визначають гіперпродукцію малих щільних ЛПНЩ. Структурні зміни зумовлені перекисним окисненням ліпідів і неферментативним глікуванням аполіпропротеїдів. Такі зміни призводять до виникнення атеросклерозу.

У той же час при цукровому діабеті з дисфункцією автономної нервової системи циркадної залежності не спостерігається. Суперечності, що стосуються варіабельної циркадності початку ГІМ серед хворих на ЦД можна пояснити відмінністю у тривалості ЦД і таким чином у поширенні автономної дисфункції. Цукровий діабет асоціюється з відхиленням циркадних ознак кількох фізіологічних процесів, включаючи концентрації глюкози і циркулюючих глюкокортикоїдів. Мало того, діабетична нейропатія асоціюється з тривалішим ЦД і може призвести до втрати циркадності ознак активності автономної нервової системи і до збільшення нормаль-

ної циркадної варіабельності кров'яного тиску з втратою нічного зниження тиску. Liao і співавтори (2002) показали, що зменшена частота варіабельності серцевих скорочень, як відображення пошкодження автономної нервової системи, асоційована з розвитком ІХС у хворих на ЦД. S. Zarich, продемонструвавши тестування автономної нервової системи у хворих на ішемію, довів, що пацієнти із дисфункцією нервової системи середньої до тяжкої не мають ранкового піку ішемії. З використанням регресійної гармонійної моделі для оцінювання циркадної варіабельності початку ГІМ в пацієнтів із ЦД так і без нього було встановлено, що для останніх характерним є ранковий пік інцидентів симптомів початку ГІМ. Хворі на ЦД 1 та 2 типу тривалістю понад 5 років мали виражене послаблення, виснаження ранкового піку. У пацієнтів з ЦД 2 типу, який діагностовано протягом попередніх 5 років, була ознака початку ГІМ, дуже схожа на таку у пацієнтів без ЦД. Таким чином, при ЦД 1 типу і ЦД тривалістю понад 5 років нівелюється ранковий пік виникнення ГІМ [16].

Оскільки патогенетичним механізмом ЦД 2 типу є недостатня секреція інсуліну на тлі інсулінорезистентності периферійних тканин, що супроводжується гіперглікемією, лікування має бути спрямоване на корекцію цукру в крові і досягнення компенсації. Це вкрай потрібна умова для забезпечення належної якості життя таких пацієнтів. Якщо немає стійкої компенсації, ризик ускладнень таких, як інфаркт міокарда, інсульт зростає. У численних епідеміологічних спостереженнях, а також в авторитетному дослідженні UKPDS показано, що за стійкої компенсації цукрового діабету ризик серцево-судинних катастроф зменшується, проте, на жаль, це призводить до збільшення маси тіла, а отже, і стеатогепатозу. Як відомо, в обміні ліпідів печінка відіграє не останню роль. У ній синтезуються холестерин (ЗХС), жирні кислоти, гормоноподібні речовини ліпідної природи, а також складні ліпіди й ліпопротеїди (5). Отож порушення функціонального стану печінки може спричинити розвиток дисліпопротеїдемії (ДЛП) і навпаки. ДЛП, котра виникає внаслідок впливу різних екзо- і ендогенних чинників, може негативно впливати на печінку, а саме, призводити до жирової інфільтрації печінки (стеатогепатозу) і в подальшому стеатогепатиту [11]. За умов жирової дистрофії печінки пошкоджуються мітохондрії та лізосоми гепатоцитів, порушується перетворення вільних жирних кислот (ВЖК), які призводять до холестазу і збільшення синтезу ліпідів [2]. Оскільки спочатку накопичення жиру в гепатоцитах може не порушувати їхньої функції, а подальші морфофункціональні зміни зумовлюють хронічний стеатогепатит, важливо оцінити стан ліпідного обміну при стеатогепатиті й стеатогепатозі. Гепатоцити захоплюють ліпіди з кровотоку і піддають метаболічним змінам. У печінці утворюються і окиснюються ТГ, синтезуються фосфоліпіди, ХС, ефіри ХС, жирні кислоти, ліпопротеїди, катаболізується 30% ЛПНЩ і 10% ЛПВЩ. Нагромаджується жир у цитоплазмі гепатоцитів за переважання швидкості

утворення в печінці ТГ над швидкістю їхньої утилізації [9, 16]. У вітчизняній літературі недостатню увагу приділено вивченню циркадності змін у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом. Мета роботи — оцінення циркадних коливань ліпідного профілю сироватки крові у хворих за стабільного перебігу ІХС та в поєднанні її з цукровим діабетом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 60 пацієнтів в перші дні їхньої госпіталізації в ендокринологічне і кардіологічне відділення Дорожньої клінічної лікарні № 2 з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС). Із них 38 пацієнтів (20 жінок і 18 чоловіків) віком від 36—79 років, у середньому ($66,3 \pm 2,8$), хворіли на цукровий діабет 2 типу. Діагноз цукрового діабету встановлювали згідно із Всесвітніми рекомендаціями з цукрового діабету 2 типу [3]. Групи були порівнювані за віком, статтю і супутньою патологією. 30% пацієнтів в минулому перенесли гострий інфаркт міокарда, у інших ІХС верифікували за допомогою тредміл-тесту. 15% обстежених анамнестично вказували на перенесений інсульт чи транзиторні ішемічні атаки, у 90% спостерігалася артеріальна гіпертензія. Найменший вплив із чинників ризику мало тютюнокуріння (3%). У 75% пацієнтів було ожиріння, у 86% чинники ризику поєднувалися. В більшості пацієнтів точну тривалість цукрового діабету встановити не вдалось, оскільки його було виявлено випадково під час профоглядів без вираженої клінічної симптоматики, в середньому цукровий діабет тривав від 5 до 25 років. 70% пацієнтів на момент обстеження проходили терапію ІАПФ і блокаторами до рецепторів АТ, 60% — антагоністами Са, 80% — β -адреноблокаторами, 30—35% відповідно сечогінними і антитромбоцитарними препаратами (аспірин). Хоча всі пацієнти приймали для гіпоглікемічної терапії глібенкламід, під кінець госпітального періоду 8% з метою компенсації цукрового діабету було призначено інсулінотерапію. В обстеження включали пацієнтів із компенсованим цукровим діабетом 2 типу. На момент обстеження жоден із хворих не отримував гіполіпідемічної терапії.

Для біохімічного дослідження кров брали натще (не рініше як через 12 год після їди). Для циркадного оцінення ліпідного профілю однією із умов забору крові були рівні 5-годинні інтервали натще, з частотою забору через 6 год. У всіх пацієнтів на спектрофотометричному аналізаторі мікрофотометра «Мультискан» (Великобританія) за допомогою наборів реактивів «Human» оцінювали ліпідний спектр сироватки крові. Біохімічне дослідження ліпідів включало визначення концентрацій загальної холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ммоль/л) розраховували за формулою W.T. Friedewald [14]:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} &= \\ &= \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22). \end{aligned}$$

$$\text{ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \text{ТГ}/2,22.$$

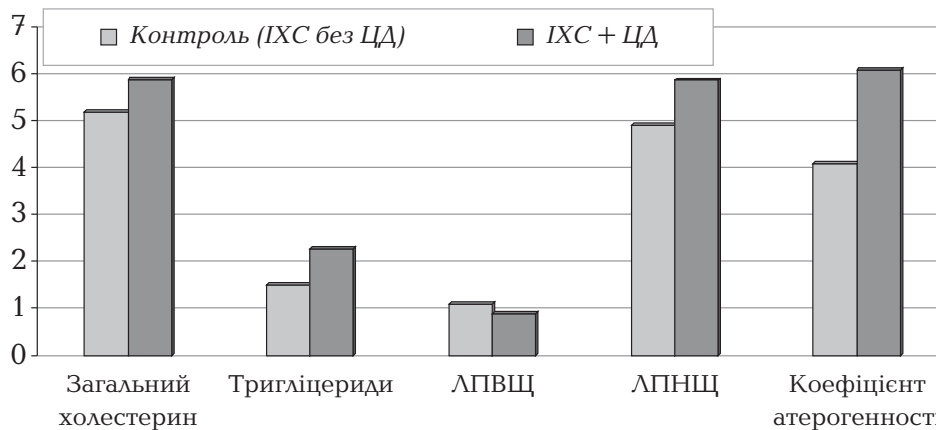


Рис. 1. Порівняння ліпідограми у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом

Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М. Клімова [5]:

$$КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.$$

Концентрацію глюкози (ммоль/л) у плазмі венозної крові визначали глюкозооксидантним методом [6] на глюкометрі натще і через 120 хв після перорального вживання 75,0 г глюкози. Гіперглікемією вважали рівень глюкози, що перевищував 6,1 ммоль/л. Порушення толерантності до глюкози діагностували за рівнем глюкози 7,8—11,1 ммоль/л після 120 хв навантаження глюкозою.

Стеатогепатоз діагностували в 70% пацієнтів на підставі ультразвукового дослідження. Цей метод дає змогу оцінити не лише стан печінки, зокрема морфологію і акустичні властивості, а й виявити відхилення з боку жовчного міхура, судин печінки та підшлункової залози. Діагноз стеатогепатиту констатували в 25% за поєднанням ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки з підвищеним рівнем печінкових трансаміназ.

Статистичну обробку результатів виконували з використанням статистичного пакета програм «Statistica 5.1». Досліджувані величини наведено у вигляді середнього значення \pm стандартна похибка середньої величини ($M \pm \sigma$). Достовірними вважали відмінності при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Стан ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із асоційованим цукровим діабетом 2 типу характеризувався тенденцією до підвищення рівня ЗХС на 12%, зниженням сироваткового вмісту ХСЛПВЩ на 20%, порівняно з хворими із власне ішемічною хворобою серця. Найатерогенніші ЛПНЩ у групі хворих з коморбідним цукровим діабетом 2 типу на 17% перевищували такі ж показники у пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Схожа тенденція спостерігалася щодо змін тригліцеридів і КА, які однаковою мірою на 34% були вищими порівняно з показниками при ІХС. Дані ліпідограми наведено в табл. 1.

Щодо циркадної варіабельності ліпідного профілю слід зауважити, що в абсолютних значеннях всі його складові найбільших змін зазнавали у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) о 18 год, і

найвищими в цей час серед усіх добових вимірів були рівні ХС, ЛПНЩ і КА. Стійка найвища гіпертригліцеридемія супроводжувалася найменшими значеннями ЛПВЩ у цій групі хворих. Деяко інша закономірність щодо циркадних змін ліпідограми простежувалася у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом (табл. 2).

Як видно із табл. 2, простежувалася певна періодичність цих змін. На тлі найвищої добової гіперглікемії у групі хворих на ІХС, асоційованою з цукровим діабетом 2 типу о 18 год, як і в групі пацієнтів з ІХС циркадно найвищими залишалися рівень тригліцеридів і коефіцієнт атерогенності, найнижчими в цей проміжок часу були рівні ЛПВЩ. Проте найатерогенніші ЛПНЩ, хоча й починали підвищуватися з вечора, найбільших змін зазнавали опівночі (24.00) і сягали найвищих значень не лише у своїй групі, а й порівняно з групою на ІХС. Так, рівень ЛПНЩ в нічний час на 14% ($P < 0,05$) перевищував його ранкові показники. Загальний рівень холестерину пікових значень досягав о 6.00. Таким чином, хоча і спостерігалася загальна тенденція вищого рівня холестерину та його фракцій у групі пацієнтів з ІХС у поєднанні з цукровим діабетом порівняно з групою хворих на ІХС, саме відмінність циркадного профілю коливань з превалюванням найвищих значень не лише

Таблиця 1. Ліпідограми груп хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Показник	ІХС	ІХС і ЦД
ЗХС	5,2 \pm 1,16	5,89 \pm 1,56
ТГ	1,5 \pm 0,6	2,26 \pm 0,79
ЛПВЩ	1,1 \pm 0,39	0,88 \pm 0,35
ЛПНЩ	4,9 \pm 0,9	5,87 \pm 1,67
Коефіцієнт атерогенності	4,1 \pm 1,8	6,08 \pm 1,86
Глюкоза натще	5,6 \pm 0,91	10,46 \pm 3,19

Таблиця 2. Циркадність змін холестерину у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД порівняно з контролем (ІХС без супутнього ЦД)

Показник	ІХС у поєднанні з ЦД				ІХС без супутнього ЦД			
	6.00	12.00	18.00	24.00	6.00	12.00	18.00	24.00
ЗХС	5,54 ± 2,07	5,12 ± 1,21	5,1 ± 1,6	5,38 ± 1,6	4,65 ± 1,68	4,58 ± 1,12	4,78 ± 1,35	4,44 ± 1,3
ТГ	2,42 ± 0,9	2,76 ± 0,85	2,9 ± 1,7	2,7 ± 0,4	1,87 ± 0,87	2,76 ± 0,75	2,82 ± 1,44	2,38 ± 1,1
ЛПВЩ	0,7 ± 0,12	0,73 ± 0,16	0,65 ± 0,12	0,71 ± 0,16	0,77 ± 0,1	0,8 ± 0,16	0,76 ± 0,15	0,79 ± 0,2
ЛПНЩ	6,44 ± 2,1	6,26 ± 1,7	7,16 ± 2,87	7,42 ± 2,8	4,83 ± 2,0	5,53 ± 1,6	5,86 ± 2,6	5,4 ± 2,5
КА	5,9 ± 2,1	5,6 ± 1,02	6,96 ± 2,9	6,72 ± 2,6	4,73 ± 2,0	4,58 ± 1,38	6,22 ± 2,6	4,8 ± 2,6
Глюкоза	8,4 ± 1,7	12,1 ± 4,8	12,9 ± 3,6	8,9 ± 2,02				

загального холестерину, а і ЛПДНЩ відповідно в ранковий і нічний час пояснюють дещо вищий ризик у цій групі серцево-судинних інцидентів, ніж у групі власне ІХС у ці періоди доби.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз встановив кількісні та якісні зміни у профілі ліпидограми, які були більше виражені у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом, що, можливо, пояснюється особливостями холестеринового метаболізму на тлі стеатогенезу як вияву ожиріння і найбільш небажаної ознаки компенсації глікемії.

патолизу як вияву ожиріння і найбільш небажаної ознаки компенсації глікемії.

2. Ліпідний профіль у хворих на ІХС найбільших змін зазнавав у вечірні години (18.00).

3. Неоднозначними були коливання добових змін з боку ліпідів у хворих на ІХС, асоційовану з ЦД 2 типу. Спостерігалася їхня періодичність з найвищим рівнем загального холестерину в ранковій годині і найатерогеннішої фракції ЛПНЩ опівночі, що, можливо, віддзеркалює їхній циркадний потенційний ризик ускладнень у цей проміжок часу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты и обмен липидов // Здоров'я України.— 2004.— № 10 (95).— С. 4.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины, последствия // Практикующий врач.— 2002.— № 1.— С. 36—38.
3. Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа // Укр. мед. вісн. Терапія.— 2006.— № 3.— С. 5—10.
4. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Мусеев В.С. Особенности утреннего подъема у больных ГБ с различными вариантами суточного ритма // Кардиология.— 1999.— № 4.— С. 23—26.
5. Климов А.Н., Никульчиков Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей.— СПб: ПитерКом, 1999.— 512 с.
6. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике.— Элиста: АПП «Джангар», 1999.— 250 с.
7. Лутай М.І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 16—21.
8. Мартынов М.Ю. Особенности суточной динамики преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения // Неврол. вест.— 1997.— № 29 (3—4).
9. Медвідь В.І., Грицай І.М. Діабетична гепатопатія // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1 (15).— С. 95—97.
10. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного

стеатогепатита // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1 (15).— С. 17—24.

11. Фадеев Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 3 (13).— С. 9—17.

12. Chasen C., Muller J.E. Cardiovascular triggers and morning events // Blood Pressure Monitoring.— 1998.— Vol. 3 (1).— P. 35—43.

13. Glasser P. Chronotherapeutics in cardiovascular disease // Blood Pressure Monitoring.— 1998.— Vol. 3 (1).— P. 53—59.

14. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders.— Pennsylvania. Handbooks in Health care, 2001.— 238 p.

15. Mulcahy D. Circadian variation in cardiovascular disease // Blood Pressure Monitoring.— 1998.— Vol. 3 (1).— P. 29—34.

16. Rana J.S., Makamal K.J., Morgan J.P. Circadian Variation in the Onset of Myocardial infarction. Effect of duration of Diabetes // Diabetes.— 2003.— Vol. 52.— P. 1464—1468.

17. Willich S.N. for the ESCVA Study Group. European Survey on Circadian Variation on Angina pectoris (ESCVA): Design and Preliminary Results // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1999.— Vol. 34 (Suppl. 2).— S9—S13.

18. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population // Am. J. Cardiol.— 1987.— Vol. 60.— P. 801—806.

**ЦИРКАДНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ
ПРИ СТАБИЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА,
АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Т.И. Мальчевская

Проведенный анализ установил количественные и качественные изменения в профиле липидограммы, более выраженные у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, что, возможно, объясняется особенностями холестеринового обмена на фоне стеатогепатоза. Наибольших изменений липидный профиль у больных ИБС претерпевал в вечерние часы. Неоднозначность циркадных изменений липидов отмечена у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Отмечена их периодичная вариабельность с наиболее высоким уровнем общего холестерина в утренние часы и наивысшей атерогенной фракцией ЛПНП в полночь, что, возможно, объясняет циркадный потенциальный риск осложнений в это время суток.

**CIRCADIAN PECULIARITIES OF BLOOD SERUM LIPID PROFILE
AT THE STABLE COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE
ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

T.I. Malchevskaya

The fulfilled analyses enabled to establish quantitative and qualitative alterations in the lipidogram profile, that were more pronounced in the patients with IHD associated with type 2 diabetes mellitus which probably could be explained by the peculiarities of cholesterol exchange against the background of steatohepatosis. The maximal changes the lipid profile in patients with IHD was marked in the evening-time hours. The ambiguity of lipid circadian changes was established in patients with IHD associated with type 2 diabetes mellitus. Their periodic variability was marked with the highest total cholesterol level in the morning hours and the maximal atherogenic fraction of LDLP fraction at midnight, that can probably serve as explanation for the circadian potential risk of complications in this time of day-and-night.