

УДК 616.132.2-005.8+616.379-008.65]-092:612.351.11

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ γ -ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

О.В. БУЛАК

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, Украина, г. Львов,
ул. Пекарская, 69, тел.: +38 (032)275-59-47, e-mail: lutsyk@meduniv.lviv.ua*

Аннотация. Целью работы было определить клиническое значение фермента γ -глутамилтранспептидазы в прогнозировании осложнений и летального исхода инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Исследование проведено у 45 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Группу сравнения составили 21 человек с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST без сахарного диабета, группу контроля - 10 практически здоровых людей. В результате исследования обнаружены повышенные уровни γ -глутамилтранспептидазы при поступлении в стационар и на 10-е сутки у пациентов основной группы, в отличие от группы сравнения и группы контроля. Установлена средней силы прямая корреляционная связь между уровнями гликозилированного гемоглобина и γ -глутамилтранспептидазы ($r=0,453, p<0,05$). Определен предиктор осложненного течения и летального исхода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: уровень γ -глутамилтранспептидазы более 152,3 ед. (отношение шансов = 2,25, 95% доверительный интервал: 1,36-3,62, $p=0,031$) с чувствительностью 78,1% и специфичностью 82,8%. Выводы: в проведенном исследовании обоснована важность определения уровня γ -глутамилтранспептидазы, которая имеет большое клиническое значение в прогнозировании осложнений и летального исхода инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова. γ -глутамилтранспептидаза, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, прогноз возникновения осложнений.

**DIAGNOSTIC VALUE OF γ -GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE IN PATIENTS WITH ACUTE
ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
AND DIABETES MELLITUS TYPE 2**

O.V. BULAK

*Danylo Halytsky Lviv State Medical University, 69 Pekarska Str., Lviv, 79010 Ukraine.
Tel./fax. +38 032 2767818, e-mail: lutsyk@meduniv.lviv.ua*

Abstract. The aim of research was to determine the clinical significance of γ -glutamyltranspeptidase in predicting complications and death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and diabetes mellitus type 2. The study included 45 patients with ST-segment elevation myocardial infarction combined with diabetes mellitus type 2. Comparison group consisted of 21 patients with ST-segment elevation myocardial infarction without diabetes and the control group included 10 healthy persons. Identified highest levels of γ -glutamyltranspeptidase at admission and at on the 10th day in main group unlike the comparison group and control group. Found positive correlation between level of glycosylated haemoglobin and level of γ -glutamyltranspeptidase ($r=0,453, p<0,05$). Level of γ -glutamyltranspeptidase more than 152.3 units (odds ratio = 2,25, 95% confidence interval: 1,36-3,62, $p=0,031$) is a predictor of complications and death after ST-segment elevation myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type 2 (model sensitivity of 78,1% and specificity of 82,8%). Conclusion: in this study substantiated the importance of determining the level of γ -glutamyltranspeptidase, which has a large clinical value in predicting complications and death after ST-segment elevation myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type 2.

Key words. γ -glutamyltranspeptidase, acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, prediction of risk complications.

Наличие сахарного диабета (СД) при инфаркте миокарда (ИМ) является сильным независимым предиктором краткосрочных и долгосрочных повторных ишемических событий, в том числе смертности [6, 9]. Одним из патогенетических механизмов развития ИМ является воспаление и развитие оксидантного стресса, которые запускают или усиливают реакции атерогенеза и тромбоза [8, 11]. При сочетании ИМ и СД 2-го типа наблюдается выраженное ухудшение оксигенации тканей, что является следствием повышенного образования продуктов свободнорадикального окисления [2].

Недавние исследования установили связь между уровнем γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) в

сыворотке крови и величиной атеросклеротического поражения [12].

γ -ГТП является микросомальным ферментом, присутствующий в клеточных мембранах многих тканей организма, в том числе почек, желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, сердца, мозга и др. γ -ГТП катализирует перенос гамма-глутаминовой группы от глутатиона, основного внутриклеточно антиоксиданта, на транспортируемую аминокислоту или на другую субстратную молекулу [7].

Повышение уровня γ -ГТП является независимым маркером активации системного воспаления и окислительного стресса [1]. γ -ГТП индуцирует окислительные процессы, что приводит к образованию активных форм кислорода и других свободных радикалов путем катаболизма глутатиона и восстановления ионов металлов [10]. Окисление липопротеидов низкой плотности через глутатион/гамма-глутамилтрансферазно-зависимое восстановление железа была предложена в качестве потенциального механизма прогрессирования атеросклероза [5]. Повышение сывороточной активности γ -ГТП оказалась сильным предиктором развития больших острых коронарных событий в больных с уже имеющимся ИМ [3, 4]. Это может быть обусловлено вовлечением в патологический процесс при ИМ существенной миокардиальной массы с формированием постинфарктной сердечной недостаточности [3]. Высокие сывороточные уровни γ -ГТП были положительно связаны с СД, независимо от потребления алкоголя, индекса массы тела, артериальной гипертензии и других факторов [13]. Однако диагностическая ценность γ -ГТП у пациентов с ИМ и сопутствующим СД 2-го типа изучена недостаточно.

Цель исследования – определить активность γ -ГТП у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и сопутствующим СД 2-го типа, установить ее прогностическое значение.

Материалы и методы исследования. Обследовано 45 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и СД 2-го типа (1-я группа, 19 мужчин (42,2%) и 26 женщин (57,8%), средний возраст составил $56 \pm 4,7$ лет). В группу сравнения включено 21 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST без наличия СД 2-го типа (2-я группа, 9 мужчин и 12 женщин, средний возраст $54 \pm 5,3$ лет). Контрольная группа – 10 практически здоровых человек (5 женщин и 5 мужчин, средний возраст $57 \pm 6,9$ лет). В исследование не включали больных с острым или хроническими воспалительными процессами и онкологических заболеваниями гепатобилиарной системы, а также лиц злоупотребляющих алкоголем.

В зависимости от клинического течения на протяжении 10-и дней от начала развития ИМ, пациенты с СД 2-го типа, были разделены на 3 группы: 15 человек (33,3%) - группа без осложнений; 22 человека (48,9%) - группа с осложненным течением (в том числе с острой сердечной недостаточностью Killip II, III, постинфарктной стенокардией, нарушением ритма и проводимости (пароксизмальная тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада I - III степени)); 8 человек (17,8%) - с летальным исходом заболевания (вследствие кардиогенного шока).

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST - устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2012 года. Диагноз СД 2-го типа - на основании анамнестических данных и в случае неоднократного выявления уровня гликемии натощак $7,0$ ммоль/л или выше и уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) выше $6,5\%$ в соответствии с рекомендациями Американской диабетической ассоциации 2010 года. Определение активности γ -ГТП (ед.) в сыворотке крови с помощью кинетического метода Shaw L.M. и соавт. (1983), реактивами фирмы Lachema (Чехия). Определение содержания HbA1c по реакции с тиобарбитуровой кислотой (метод Cromy V., et al. (1986) в модификации фирмы Lachema (2008), Чехия). Показатели определялись при поступлении и на 10-й день пребывания в стационаре.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Данные представлены в виде средних значений (M) и ошибки среднего значения (m). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным $0,05$. Для количественной оценки плотности связи использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона. По силе связи корреляционная зависимость считали тесной (сильной) при $r=0,67-1$, средней - при $r=0,33-0,67$, слабой - при $r=0,01-0,33$. Для выявления предикторов неблагоприятного течения заболевания использовался регрессионный анализ с определением критерия Хи-квадрат, расчетом отношением шансов (ОШ), 95% границы доверительного интервала и критерия статистической значимости (p).

Результаты и их обсуждение. Выявлено достоверную разницу между группами ИМ с ST и СД 2-го типа, ИМ с ST без СД 2-го типа и контрольной группой обследуемых. Активность γ -ГТП в дебюте заболевания (1-е сутки) была самой высокой в 1-ой группе ($163,68 \pm 14,93$ ед.), что на $24,6\%$ ($p < 0,05$) выше, чем в 2-ой группе ($131,35 \pm 16,41$ ед.) и в $5,2$ ($p < 0,05$) раза больше, чем в группе контроля ($31,42 \pm 2,18$ ед.) (табл. 1). Таким образом, выраженность оксидантного стресса самая высокая у лиц с ИМ и СД 2-го типа.

На 10-й день, активность γ -ГТП в первой группе достоверно повысилась на $10,5\%$ ($163,68 \pm 14,93$ ед. до $180,97 \pm 12,67$ ед., $p > 0,05$), во 2-й группе - на $4,6\%$ ($131,35 \pm 16,41$ ед. до $137,45 \pm 13,98$ ед., $p > 0,05$). В группе контроля уровень γ -ГТП достоверно снизился на $8,5\%$ ($131,35 \pm 16,41$ ед. до $137,45 \pm 13,98$ ед., $p > 0,05$). Разница между 1-ой и 2-ой группами составила $31,7\%$ ($p < 0,05$), показатель γ -ГТП в 1-ой группе

был в 6,3 ($p < 0,05$) раза больше, чем в группе контроля (табл. 1). Высокий уровень γ -ГТП у больных с СД 2-го типа указывает на повышенный оксидантный стресс, как при возникновении ИМ, так и на 10-е сутки заболевания, по сравнению с больными на ИМ без СД 2-го типа.

Таблица 1

Уровень γ -ГТП в 1-й и на 10-й день ИМ

	ИМ с ST и СД (1-я группа)	ИМ с ST без СД (2-я группа)	Контроль
γ -ГТП (ед.) 1-й день	163,68±14,93*,** (n=45)	131,35±16,41*	31,42±2,18 (n=10)
γ -ГТП (ед.) 10-й день	180,97±12,67*,** (n=37)	137,45±13,98*	28,74±2,48 (n=10)

Примечание: * – достоверность отличия от контрольной группы ($p < 0,05$);
 ** – достоверность отличия от 2-й группы ($p < 0,05$).

Проведено исследование уровня γ -ГТП у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от клинического течения на протяжении 10-ти дней от начала развития ИМ. У лиц с летальным исходом и осложненным течением ИМ уровень γ -ГТП при поступлении в стационар был выше, по сравнению с группой пациентов без осложнений, в 3,2 раза (243,26±27,85 ед. против 76,71±6,89 ед., $p < 0,05$) и в 2,2 раза (168,85±18,32 ед. против 76,71±6,89 ед., $p < 0,05$) соответственно. Разница между группой летального исхода и группой осложненного течения ИМ составила 30,6% (243,26±27,85 ед. против 168,85±18,32 ед., $p < 0,05$).

На 10-й день активность γ -ГТП в группе пациентов без осложнений недостоверно снизилась на 3,6% (с 76,71±6,89 ед. до 73,98±7,04 ед. $p > 0,05$), в группе осложненного течения - достоверно возросла на 15,2% (с 168,85±18,32 ед. до 194,50±19,70 ед., $p < 0,05$). Разница между осложненным течением и течением без осложнений ИМ на 10-е сутки составила 2,6 раза (194,50±19,70 ед. против 73,98±7,04 ед., $p < 0,05$). (табл. 2)

Полученные нами данные указывают на то, что с ухудшением клинического состояния пациента повышается уровень γ -ГТП, что подтверждает значение γ -ГТП в прогнозировании клинического течения ИМ. Повышение активности γ -ГТП в больных перенесших ИМ служит показателем повышенного риска повторных коронарных катастроф, а также риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с лицами, не страдающими ИМ.

Таблица 2

Уровень γ -ГТП у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от клинического течения заболевания в 1-й и на 10-й день ИМ

День ИМ	Без осложнений (n=15)	С осложнениями (n=22)	Летальный исход (n=8)
γ -ГТП (ед.) 1-й день	76,71±6,89	168,85±18,32*	243,26±27,85*,**
γ -ГТП (ед.) 10-й день	73,98±7,04	194,50±19,70*	—

Примечание: * – достоверность отличия от группы без осложнений ($p < 0,05$);
 ** – достоверность отличия от группы с осложнениями ($p < 0,05$).

Также было проведено исследование корреляционной связи. Выявлено средней силы прямая корреляционная связь между уровнем HbA1c и γ -ГТП ($r = 0,453$, $p < 0,05$). Уровень оксидантного стресса (повышенный уровень γ -ГТП) у больных с СД 2-го типа связан с величиной среднего уровня глюкозы в плазме крови за последние 3 месяца, на что указывает показатель HbA1c.

Для прогнозирования осложненного течения и летального исхода ИМ у больных с СД 2-го типа был проведен регрессионный анализ. Определено предиктивное значение γ -ГТП более 152,3 ед. (критерий Хи-квадрат $\chi^2 = 4,55$, число степеней свободы $df = 1$, отношение шансов ОШ = 2,25, доверительный интервал (ДИ 95%) 1,36-3,62, $p = 0,031$) с чувствительностью 78,1%, специфичностью 82,8% (табл. 3).

Таблица 3

Предиктивное значение γ -ГТП в прогнозировании осложненного течения и летального исхода ИМ у больных с СД 2-го типа

Предиктор	χ^2	p (df=1)	ОШ	ДИ 95%
γ -ГТП > 152,3 ед.	4,55	0,031	2,25	1,36-3,62

Примечание: χ^2 — критерий Хи-квадрат, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — достоверность, df — число степеней свободы.

Вывод. Определение сывороточной γ -глутамилтранспептидазы, которая, как правило, рассматривается в качестве маркера потребления алкоголя или заболеваний гепатобилиарной системы, в равной степени может рассматриваться в качестве маркера оксидантного стресса, и имеет важное клиническое значение для прогнозирования осложнений и летального исхода инфаркта миокарда, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Литература

1. Активность гамма-глутамилтрансферазы и сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт / Ю.П. Никитин, С.К. Малютин, Г.И. Симонова [и др.] // Кардиология. – 2008. – №8. – С. 4–8.
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. Терехина, Н.А. Прогностическое значение определения активности гамма-глутамилтранспептидазы в слюне при инфаркте миокарда / Н.А. Терехина, О.Г. Горячева, Г.А. Боровик // Региональная научно-практическая конференция «Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики»: тез. докл. Ижевск, 2010. – С. 182–183.
4. Association of raised gamma glutamyltransferase (GGT) levels in patients with acute coronary syndrome and their in hospital outcome / A. Kamal [et al.] // North American Journal of Medical Sciences. – 2010. – № 2. – P. 306–310.
5. Emdin, M. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque / M. Emdin, A. Pompella, A. Paolicchi // Circulation. – 2005. – №112. – P. 2078–2080.
6. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry / K. Malmberg [et al.] // Circulation. – 2000. – № 102. – P. 1014–1019.
7. Lee D.H. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women / D.H. Lee, K. Silventoinen, G. Hu // Eur Heart J. — 2006. – № 27. – P. 2170–2176.
8. Oxidative stress and total antioxidant status in myocardial infarction / R.H. Surekha [et al.] // Singapore Med J. – 2007. – № 482. – P. 137–142.
9. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes / M. Roffi [et al.] // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 2767–2771.
10. Prooxidant reactions promoted by soluble and cell-bound gamma-glutamyltransferase activity / S. Dominici [et al.] // Methods Enzymol. – 2005. – № 401. – P. 484–501.
11. Role of oxidative stress in alterations of mitochondrial function in ischemic-reperfused hearts / Z. Makazan [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – № 292. – P. 1986–1994.
12. Serum gamma-glutamyltransferase and the burden of atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome / M. Duran [et al.] // Turk Kardiyol Dern Ars. – 2013. – № 41. – P. 275–281.
13. Serum gamma-glutamyltransferase level and diabetes mellitus among US adults / C. Sabanayagam [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2009. – № 24. – P. 369–373.