

СТАТЬЯ

УДК 616.127-005.8:616.12-005.4-085

**НАПРАВЛЕНИЯ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

**Толстокоров С.А., Суворов С.А.**

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, Саратов, e-mail: sesuvorov@yandex.ru, stol74\_74@inbox.ru*

Установление взаимосвязи между степенью гипоксии и расстройствами гемодинамики, с одной стороны, и особенностями течения заболевания, с другой, могут способствовать формированию диагностических критериев, на основании которых возможно оптимизировать направления корригирующей терапии. В исследовании представлены результаты изучения взаимосвязи между степенью гипоксии, состоянием систем свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ) и нарушениями гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), с одной стороны, особенностями течения ишемической болезни сердца у больных острым инфарктом миокарда, с другой, с целью выработки направлений корригирующей терапии. Включение в комплексную терапию ишемических расстройств комбинации антигипоксантов и антиоксидантов разнонаправленного действия усиливает мощность антиоксидантной защиты и ассоциируется с улучшением утилизации кислорода, уменьшением темпов развития и выраженности последствий мембраномодификации. Несмотря на отсутствие достоверного улучшения гемодинамических характеристик, была констатирована ликвидация тенденции к продолжающемуся снижению сердечного выброса и прогрессированию дилатационного синдрома на фоне проведенной АО и антигипоксической терапии. Стабилизация биохимического статуса больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардией (НС) совпадает и с более быстрыми темпами улучшения их клинического состояния.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита

**DIRECTIONS OF CORRECTIVE THERAPY IN ACUTE MIOCARDIAL INFARCTION**

**Tolstokorov S.A., Suvorov S.A.**

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: sesuvorov@yandex.ru*

Establishing the relationship between the degree of hypoxia and hemodynamic disorders, on the one hand, and the characteristics of the course of the disease, on the other, can contribute to the formation of diagnostic criteria, on the basis of which it is possible to optimize the directions of corrective therapy. The study presents the results of studying the relationship between the degree of hypoxia, the state of the systems of free radical oxidation (FRO) and antioxidant defense (AOD) and hemodynamic disorders in patients with acute myocardial infarction (AMI), on the one hand, the features of the course of ischemic heart disease in patients with acute myocardial infarction with the other, with the aim of developing directions for corrective therapy. The inclusion of a combination of antihypoxants and antioxidants of multidirectional action in the complex therapy of ischemic disorders increases the power of antioxidant protection and is associated with an improvement in oxygen utilization, a decrease in the rate of development and severity of the consequences of membrane modification. Despite the absence of a significant improvement in hemodynamic characteristics, the elimination of the tendency towards a continuing decrease in cardiac output and the progression of dilatation syndrome against the background of AO and antihypoxic therapy was established. Stabilization of the biochemical status of patients with acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina pectoris (NS) coincides with a faster rate of improvement in their clinical condition.

**Keywords:** coronary heart disease, acute myocardial infarction, free radical oxidation, antioxidant protection

Установление взаимосвязи между степенью гипоксии и расстройствами гемодинамики, с одной стороны, и особенностями течения заболевания, с другой, могут способствовать формированию диагностических критериев, на основании которых возможно оптимизировать направления корригирующей терапии.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между особенностями развития заболевания на догоспитальном этапе и степенью выраженности изменений газообмена, состояния систем свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ), нарушения гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

**Материалы и методы исследования**

Обследовано 92 пациента с Q-ОИМ обоего пола в возрасте от 35 до 82 лет.

В группу сравнения были включены 11 больных с артериальной гипертонией, неосложненной (риск 1–2), стабильной стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов (24 чел.). Всего обследовано 35 чел., в том числе 8 женщин в возрасте от 43 до 57 лет (средний возраст 52 года) и 27 мужчин в возрасте от 32 до 64 лет (средний возраст 54 года).

В группу исследуемых включались больные Q-ОИМ, поступившие в течение первых суток болезни и обследованные

в течение первых суток госпитализации. Больные с нестабильной стенокардией (НС) и пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (ПНТ) были обследованы в течение первых 48 ч госпитализации.

При поступлении пациентов в стационар заполнялась, формализованная история болезни, в которой учитывался ряд анамнестических данных и особенностей развития коронарной болезни; наличие и срок коронарного и аритмического анамнеза, перенесенный инфаркт миокарда, наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), так называемый «светлый промежуток» в течение коронарной болезни, возраст пациента ( $>50$ , лет,  $<50$  лет), наличие предынфарктного синдрома (для больных Q-ОИМ), класс (тип), нестабильной стенокардии по С. Hamn и E. Grauwald (2000), характер антиангинальной либо антиаритмической терапии на догоспитальном этапе, число приступов стенокардии, длительность периода нестабильной стенокардии, наличие и длительность ангинозного статуса, продолжительность пароксизма тахикардии (для больных с ПНТ), рецидивирующее течение инфаркта миокарда, факт тромболитической терапии. Упомянутые характеристики использовались при распределении пациентов на подгруппы.

На следующем этапе сформированы две группы больных, которым наряду с рутинной терапией проводился курс лечения АО и антигипоксантами: первая объединила 26 больных ОИМ, вторая – 19 больных обоего пола с НС.

Обследование пациентов осуществлялось при поступлении, согласно приведенному выше регламенту, а также на 3–4 сутки болезни (через 48 ч от начала включения в проводимую терапию антиоксидантного компонента). В качестве группы сравнения выступили 10 больных ОИМ и 10 пациентов НС, взятых в исследование после рандомизации. Изучение рассматриваемых показателей у этих обследуемых проводилось в первые и пятые сутки госпитализации.

Для реализации задач настоящей работы использовались следующие методы исследования.

Состояние газообмена изучалось микрометодом Аструпа при одновременном определении напряжения кислорода в артериализованной капиллярной и венозной крови. Исследования проводились на микроанализаторе фирмы CIBA CORNING (Великобритания). Для определения степени утилизации кислорода использовалась разность между  $P_{aO_2}$  и  $P_{vO_2}$ .

Исследование АОЗ предполагало определение активности супероксиддисмутазы

(СОД) и каталазы плазмы, природного антиоксиданта витамина E.

### Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки интенсивности свободнорадикальных реакций нами изучались: уровень продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) гипоксемия отмечена и при увеличении суточной частоты болевых приступов ( $r = -0,63$ ).

У больных ПНТ констатированы связи, подтверждающие достоверность утилизации кислорода в случае непродолжительного (менее трех) коронарного анамнеза ( $r = -0,5$ ), наличия АГ ( $r = -0,6$ ), при коротком (6 ч) либо затянувшемся пароксизме тахикардии ( $r = -0,7$ ).

Выявлены связи роста гипоксемии, дилатации полостей левых отделов и снижением сердечного выброса, с одной стороны, и особенностей периода коронарной болезни и анамнеза, с другой. Подобные однонаправленные изменения гемодинамики и показателей газообмена при ОИМ регистрируются в случае развития на фоне АГ первичного ИМ, с длительным ангинозным статусом, либо без такового, при развитии ПНС по типу прогрессирования стенокардии напряжения (1-й класс ПНС), либо редких приступов ПНС 3-го класса; в особенности при вторичном ИМ.

У больных НС рост гипоксемии и снижение утилизации кислорода на фоне развития дилатационного синдрома и снижения сократительной способности миокарда констатированы в случае роста класса НС и частоты болевых приступов до 4–5 в сутки у пациентов, не использовавших антиангинальные средства в течение длительного догоспитального периода нестабильности, с коронарным анамнезом, отягощённым ИМ.

При ПНТ также выявлены связи ухудшения утилизации кислорода с ростом размеров полостей левых отделов сердца и падением сердечного выброса, с одной стороны, и вариантами течения заболевания, особенностями анамнеза, с другой. В частности, снижение сократительной функции миокарда совпадает с ростом гипоксемии в случае затянувшегося пароксизма тахикардии ( $r = -0,75$ ). Падение сердечного выброса на фоне ухудшения утилизации кислорода констатировано при наличии короткого аритмического анамнеза ( $r = 0,59$ ). Дилатация левого сердца и ухудшения утилизации установлены при отсутствии попыток купировать затянувшийся пароксизм у пациентов, страдающих АГ, с коротким аритмическим анамнезом.

Отметим, что не только гипоксемия и утилизация, но и равновесие между АОЗ и перекисным окислением липидов (ПОЛ) нарушается при ИБС, что также сопряжено с особенностями заболевания.

При ОИМ рост уровня продуктов ПОЛ отмечен на фоне увеличения ПНС и продолжительности предынфарктного периода ( $r = 0,87$  и  $0,82$ ). Констатируется повышение ПРЭ на фоне роста суточного числа болевых приступов ( $r = 0,85$ ).

При НС рост активности ПРЭ и образования продуктов ПОЛ констатирован в случае наличия коронарного анамнеза, отягощенного ИМ, у больных с АГ, не использовавших антиангинальные средства в течение длительного догоспитального периода нестабильности ( $r = 0,6$ ), на фоне роста класса НС ( $r = 0,65$ ) и частоты ангинозных приступов в течение суток (до 5) ( $r = 0,63$ ).

Наконец, при ПНТ всплеск ПОЛ и ингибция ферментов АОЗ констатированы на фоне короткого аритмического анамнеза, коронарного анамнеза с перенесенным ИМ и АГ, при отсутствии антиаритмической терапии на догоспитальном этапе и затянувшимся пароксизмом тахикардии.

На основании установленных связей нами были определены также критерии прогноза расстройств гемодинамики (дилатация левых отделов сердца и снижение сердечного выброса), развивающихся у больных с острыми формами коронарной болезни.

Для ОИМ это:

- развитие первичного инфаркта миокарда у больных, страдавших АГ, без периода ПНС;

- наличие ПНС 3-го класса с редкими приступами стенокардии, в особенности у больных с повторным повреждением миокарда;

- ОИМ на фоне длительного ангинозного статуса, либо без него у больных с АГ.

При НС:

- длительный коронарный анамнез, отягощенный АГ и перенесенным инфарктом миокарда;

- резкое увеличение частоты стенокардитических болей в течение длительного догоспитального периода, появление приступов в покое, в особенности у больных, перенесших ИМ и не получавших антиангинальных средств.

При ПНТ:

- непродолжительный аритмический анамнез либо впервые развившаяся аритмия;

- наличие АГ и ИМ в анамнезе;

- некупируемый пароксизм наджелудочковой тахикардии (более 24 ч).

Выделены несколько клинических вариантов развития заболевания, сопряженных с выраженными проявлениями гипоксии, их учет представляется целесообразным при формировании основ корригирующей терапии.

1. Для острого инфаркта миокарда к таковым отнесены:

- наличие периода предынфарктной нестабильной стенокардии,

- возраст до 50 лет,

- рецидивирующее течение первичного ОИМ,

- первичный инфаркт миокарда у больных, страдавших АГ;

- короткий период ПНС 3-го класса с редкими приступами стенокардии, особенно у больных с повторным повреждением миокарда;

- ОИМ на фоне длительного ангинозного статуса,

- отсутствие лечения на догоспитальном этапе, либо использование только пролонгированных нитратов,

- длительный период ПНС 3-го класса (более 14 суток).

2. В случае нестабильной стенокардии это больные с длительным коронарным анамнезом, страдавшие АГ, перенесшие ОИМ и не принимавшие антиангинальные средства до нынешней госпитализации; с увеличением длительности периода нестабильности перед госпитализацией, ростом частоты ангинозных приступов в течение суток (более 4–5), появлением спонтанной стенокардии.

3. Для пациентов с ПНТ:

- наличие затянувшегося пароксизма, отсутствие лечения до госпитализации у больных с коротким аритмическим анамнезом и коронарным анамнезом, отягощенным АГ и перенесенным ИМ.

В то же время нами выделены варианты развития острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, пароксизмов наджелудочковой тахикардии, которые не сопровождаются тяжелыми метаболическими расстройствами.

В случае ОИМ это продолжительный период постепенного прогрессирования стенокардии напряжения на фоне приема пролонгированных нитратов и В-блокаторов у не страдавших АГ больных с безрецидивным течением ОИМ, отсутствием болевого статуса, с коронарным анамнезом, не отягощенным перенесенным ИМ, способствует адаптации миокарда к условиям нарастающей гипоксии и характеризуется наименее выраженными негативными сдвигами изучаемых показателей.

При НС к клиническим вариантам развития болезни, приводящим к минимальным нарушениям газообмена, состояния СРО и АОЗ, без значимых тенденций к ухудшению гемодинамических характеристик относятся: продолжительный догоспитальный период прогрессирования стенокардии напряжения с минимальной суточной частотой приступов (1–2) либо короткий период нестабильности в виде частых приступов стенокардии покоя на фоне адекватного амбулаторного лечения (сочетание пролонгированных нитратов и В-блокаторов), отсутствие АГ, перенесённого ИМ в анамнезе.

Кратковременные, купированные амбулаторно пароксизмы аритмии у пациентов с длительным аритмическим и неотяжённым коронарным анамнезом также не оказывают значимого дезадаптирующего влияния на состояние изучаемых нами процессов.

Описанная картина коррелирует с данными Mc Murray [1], согласно которым чередование кратковременных эпизодов ишемии в течение продолжительного времени способствуют метаболической адаптации, или предустановке (precondition) миокарда в ответ на ишемию.

В случае же резкого роста частоты болевых эпизодов в течение короткого времени либо длительного периода чередования приступов стенокардии напряжения и покоя, в том числе и в течение последних 48 ч (3-й класс ПНС), возможен «срыв» адаптации миокарда к условиям формирующейся гипоксии [2, 3]. Всплески липопероксидации, провоцируемые повторяющимися болевыми приступами, приводят к истощению ресурсов АОС [4]. Результатом этого является рост мембраномодификации и, как следствие, прогрессирующее ухудшение утилизации кислорода, губительное для клетки и во многом определяющее клинический статус пациентов [5, 6].

В настоящей работе назначение антиоксидантов увязывалось с патогенетической целесообразностью. Имеется в виду, что их применение патогенетически оправдано именно в тех случаях, когда подавление АОЗ максимально и, следовательно, интенсивность липопероксидации наиболее выражена. С этих позиций и осуществлялся подбор пациентов для применения предложенной схемы антигипоксантов и антиоксидантов разнонаправленного действия. Установление критериев прогноза метаболических расстройств, развивающихся на фоне гипоксии, позволяет сформировать группы пациентов с острыми формами ИБС для проведения корригиру-

ющей антигипоксической терапии. Выше уже упоминались клинические варианты развития ОИМ и НС, сопряженные с максимумом сдвигов во взаимоотношении систем ПОЛ и АОЗ. Включение в комплексную терапию ишемических расстройств комбинации антигипоксантов и антиоксидантов разнонаправленного действия усиливает мощность антиоксидантной защиты и ассоциируется с улучшением утилизации кислорода, уменьшением темпов развития и выраженности последствий мембраномодификации [7, 8].

Несмотря на отсутствие достоверного улучшения гемодинамических характеристик, необходимо все же констатировать ликвидацию тенденции к продолжающемуся снижению сердечного выброса и прогрессированию дилатационного синдрома на фоне проведённой АО и антигипоксической терапии. Стабилизация биохимического статуса больных ОИМ и НС совпадает и с более быстрыми темпами улучшения их клинического состояния.

### Выводы

1. При развитии острого Q-инфаркта миокарда отмечена интенсификация свободнорадикальных реакций на фоне меньшей активности ингибированной антиоксидантной системы. Расстройство утилизации кислорода приводит к увеличению уровня гипоксемии, на этом фоне устанавливается тенденция к снижению сократительной способности миокарда.

2. Данная закономерность позволяет осуществлять рациональный отбор пациентов с острым Q-инфарктом миокарда для проведения корригирующей антигипоксической терапии.

3. Выявленные расстройства гемодинамики, нарушения газообмена, взаимодействия систем СРО и АОЗ ассоциируются у больных ОИМ с ростом темпов развития ИБС, а также характером терапии, проводимой на догоспитальном этапе.

4. Возможно использование комбинации препаратов ангигипоксического и антиоксидантного действия, с одной стороны, и средств ЛФК в виде ЛГ и массажа, с другой, усиливающее мощность АОЗ, а также ассоциирующееся с улучшением утилизации кислорода.

### Список литературы

1. Mc Murray J., Chopra M., Abdullah I., Smith. W.E., Dargie H.J. Evidence for oxidative stress in unstable angina. *Br. Heart J.* 1992. Vol. 68. № 5. P. 454–457.
2. Попова Ю. Болезни сердца и сосудов. Диагностика, лечение, профилактика. М.: Амрита, Крылов, 2013. 224 с.
3. Толстокоров С.А., Соколов И.М. Изменение взаимоотношений процессов свободнорадикального окисления

и антиоксидантной защиты у больных с различными вариантами нестабильной стенокардии: материалы 2-го Всероссийского конгресса кардиологов. Москва, 9–11 октября 2001 г. С. 367.

4. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца // Кардиосоматика. 2012. № 2. С. 58–60.

5. Фред Дж. Шиффман. Патология крови. СПб.: Невский диалект, 2011. 367 с.

6. Трухан Д.И. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение : учеб. пособие. СПб.: СпецЛит, 2016. 319 с.

7. Аронов Д.М., Явелов И.С., Бубнова М.Г., Бывшева Я.В. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: современные подходы к ведению больных // Фарматека. 2018. № 10 (363). С. 71–87.

8. Усков В.М., Теслинов И.В. Алгоритм лечебных и реабилитационных мероприятий при остром коронарном синдроме, протекающем на фоне метаболического синдрома // Приклад. информ. аспекты медицины. 2018. № 2. С. 157–162.