

**Переверзев Денис Игоревич**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА  
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА  
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

3.3.3 – патологическая физиология  
(медицинские науки)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Благовещенск, 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор

**Доровских Владимир Анатольевич**

**Научный консультант:** доктор биологических наук

**Андриевская Ирина Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Сафонова Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Смирнова Ольга Валентиновна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральные исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» - обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

**Ведущая организация:**

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»

Защита состоится «8» октября 2021 года в 12:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Благодаря возросшему количеству проводимых научных исследований и внедрению новых технологий, достигнут значительный прогресс в оказании помощи пациентам с острым инфарктом миокарда. Однако проблема этиопатогенетической терапии данного заболевания и профилактика его осложнений продолжает оставаться одной из самых приоритетных в современной медицине (Аветисян В.Ю., 2017, Авсарагова А.З., 2014, Гарганеева А.А. и соавт., 2016). Восстановление коронарной перфузии признано решающим фактором в улучшении прогноза при инфаркте миокарда (Бокерия Л.А. и соавт., 2015). Вместе с тем в процессе реваскуляризации возможно развитие патологических процессов, снижающих восстановительный потенциал сердца, связанных с реперфузией (Маслов Л.Н. и соавт., 2018, Bulluck M. et al., 2016, Soares R. et al., 2019) и формирующих объем поражения до 50% от конечного размера зоны инфаркта миокарда (Siragusa M. et al., 2019). Следует отметить, что патофизиологические механизмы развития реперфузионного синдрома тесно связаны с кислородным и кальциевым парадоксами, а также с механическим повреждением мембран и внутриклеточных опорных структур кардиомиоцитов (Пархоменко А.Н. и соавт., 2000). Важным аспектом реперфузионного повреждения является активация процессов свободно-радикального окисления, когда на фоне повышенной проницаемости мембран внутриклеточных органелл, в частности, митохондрий, активные формы кислорода получают к ним беспрепятственный доступ (Харченко В.З. и соавт., 2018, Sverdlov A.L. et al., 2016). Применение антиоксидантных препаратов позволяет проводить профилактику реперфузионного синдрома, развивающегося на фоне окислительного стресса в реваскуляризованном миокарде (Халилов Р.А. и соавт., 2018, Cadenas S., 2018, Wang Y. et al., 2018).

Выше изложенные факты определяют актуальность исследования закономерностей развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и возможностей коррекции цитофлавином вызванных окислительным стрессом нарушений метаболических и энергетических внутриклеточных процессов.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск кардиопротекторных агентов, увеличивающих резистентность клеток миокарда к пагубному воздействию ишемии и реперфузии. Более глубокое изучение клеточно-молекулярных процессов, определяющих реперфузионное повреждение, свидетельствует о необходимости разработки кардиопротективных стратегий, фокусирующихся на патогенетической роли процессов липопероксидации, поскольку, несмотря на успехи антикоагулянтной, антиагрегантной терапии (Воробьева Н.М. и соавт., 2017) и различных технологий фармакологической и хирургической реваскуляризации, пока не существует эффективного способа

предотвращения реперфузионного повреждения миокарда (Hashmi S. et al., 2015; Neri M. et al., 2017).

Интенсификация процессов свободно-радикального окисления выше стационарного уровня признается многими авторами универсальным механизмом альтерации кардиомиоцитов при патологии, в том числе инфаркте миокарда (Кукес В.Г. и соавт., 2013; Внуков В.В. и соавт., 2016). Окислительные повреждения клеток тканей, возникающие из-за аккумуляции свободно-радикальных продуктов и продуктов перекисидации липидов, вызывают нарушение баланса в системе антиоксиданты / прооксиданты (Симонова Н.В. и соавт., 2014, Luptak I. et al., 2019), сдвиг которого определяется выраженностью развития патологических процессов при многих заболеваниях (Liguori I. et al., 2018). Поэтому исследование чувствительности клеток к коррекции окислительных процессов при инфаркте миокарда имеет актуальное значение, т.к. продукты перекисидации липидов обладают аритмогенным эффектом (Михин В.П. и соавт., 2014). Ишемия миокарда сопровождается накоплением пирувата, цитрата и лактата, поэтому особое значение приобретает энергокорректирующий эффект антиоксидантов / антигипоксантов и их способность модулировать метаболические процессы, в частности, активировать сукцинатдегидрогеназное окисление и восстанавливать активность цитохромоксидазы (Новиков В. Е. и соавт., 2013; Орлов Ю.П., 2019).

Таким образом, для терапии острого инфаркта миокарда необходимо использование препаратов комбинированного действия, направленного на коррекцию окислительных процессов, восстановление кислородного гомеостаза и энергетического метаболизма (Доровских В.А. и соавт., 2017). Однако стоит признать, что тема применения антиоксидантов / антигипоксантов в профилактике реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда изучена недостаточно, учитывая небольшое количество клинических исследований. На наш взгляд, использование цитофлавина открывает перспективы этиопатогенетической коррекции нарушений кислородного и энергетического метаболизма у пациентов с реперфузионным синдромом при остром инфаркте миокарда, что послужило основанием для проведения настоящих исследований.

**Цель исследования:** установить закономерности развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда на фоне применения цитофлавина.

**Задачи исследования:**

1. Определить состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови пациентов с острым инфарктом миокарда до и после ревазуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина.

2. Установить особенности изменения показателей кислотно-основного состояния, газового состава, кислородного статуса крови и основных метаболитов, как маркеров системных реперфузионных нарушений

метаболизма в раннем периоде ревазуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне применения цитофлавина.

3. Выявить динамику кардиоспецифических ферментов и провести оценку показателей глобальной сократительной способности миокарда, как маркеров локальных реперфузионных нарушений в миокарде в позднем периоде ревазуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне применения цитофлавина.

4. Установить наиболее значимые взаимосвязи показателей газового состава крови, маркеров нарушений метаболических процессов и перекисного окисления липидов, дать метааналитическую оценку эффективности применения цитофлавина в комплексной терапии острого инфаркта миокарда до и после ревазуляризации коронарной артерии с целью профилактики реперфузионных осложнений.

**Научная новизна.** Получены новые фундаментальные данные о закономерностях развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и его коррекции цитофлавином.

Впервые показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после ревазуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина отмечается уменьшение образования продуктов ПОЛ, дефицита основных антиоксидантов и энергообеспеченности клеток.

Приоритетными являются данные о том, что применение цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем периоде после ревазуляризации приводит к стабилизации системных метаболических нарушений и газового гомеостаза, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда, коррекции метаболического ацидоза, гипокапнии, стрессорной гипергликемии и гиперлактатемии.

Доказан метаболотропный эффект цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда в отсроченном периоде, который проявляется в улучшении показателей глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка, обусловленных уменьшением уровня тропонина I и креатинфосфокиназы в крови.

Впервые показан положительный эффект применения цитофлавина в уменьшении риска развития реперфузионных аритмий у пациентов с острым инфарктом миокарда после ревазуляризации коронарной артерии.

На основе корреляционного анализа системных показателей ПОЛ, АОЗ, транспорта кислорода кровью, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения разработаны концептуальные схемы развития реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда, возникающие в раннем и позднем периоде после ревазуляризации коронарной артерии на фоне коррекции цитофлавином.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Получены фундаментальные данные, расширяющие представления об антиоксидантном, антигипоксическом и метаболотропном эффекте

цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после проведения реваскуляризации коронарной артерии.

Практическую значимость имеет разработанный и внедренный в отделения неотложной кардиологии для пациентов с острым инфарктом миокарда, анестезиологии и реанимации Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» «Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов у пациентов с острым инфарктом миокарда» (патент РФ № 2627458, 08.08.2017). Материалы диссертации могут быть использованы в лекционном курсе и практических занятиях на кафедрах физиологии и патофизиологии, госпитальной терапии с курсом фармакологии при подготовке специалистов в системе высшего профессионального медицинского образования и постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (акт внедрения от 13 ноября 2020 г.).

**Методология и методы исследования.** Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проспективное контролируемое открытое рандомизированное, соответствует основным методологическим принципам. Предметом исследования явились основные показатели системы ПОЛ / АОЗ, кислотно-основного состояния крови, кислородного статуса, глобальной сократимости левого желудочка и маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период после реваскуляризации коронарной артерии на фоне стандартной базисной коррекции реперфузионных осложнений дополненной введением цитофлавина. Работа основывается на принципах доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных, статистических методов и выполнена в соответствии с современными представлениями о патогенезе реперфузионного повреждения миокарда.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение цитофлавина в комплексной стандартной терапии реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период после реваскуляризации коронарной артерии характеризуется уменьшением дисбаланса в системе ПОЛ / АОЗ, стабилизацией кислотно-основного состояния крови и газового гомеостаза.

2. Введение цитофлавина пациентам с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии приводит к уменьшению постишемического реперфузионного повреждения миокарда, улучшает показатели глобальной сократимости левого желудочка, уменьшает риск развития реперфузионных аритмий.

3. Положительный эффект корректирующей терапии цитофлавина на развитие реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии по сравнению со стандартной терапией определяется развитием сложных причинно-следственных связей между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, газового состава крови, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности результатов определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования пациентов с использованием валидных методов исследования и обработки полученных данных методами статистического анализа.

Основные результаты диссертационной работы представлены на XIII российско-китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы адаптации организма в условиях Азиатско-Тихоокеанского региона» (Китай, Харбин, 2016), XIV российско-китайском биомедицинском форуме «Инновационные методы лечения в традиционной российской и китайской медицине» (Благовещенск, 2017), расширенном заседании кафедр физиологии и патофизиологии, госпитальной терапии с курсом фармакологии, анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, химии, гистологии и биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» (Благовещенск, 2019).

**Личное участие автора.** Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 2 статьи в журнале, индексируемом в базе данных Scopus, 1 патент на изобретение.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических предложений и рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 15 таблиц и 4 рисунка. Список литературы включает 303 источника, из них – 108 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Клиническая характеристика исследуемых пациентов.** На базе отделения анестезиологии и реанимации регионального сосудистого центра

Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск) проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование, в которое вошли 160 пациентов с острым инфарктом миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST без признаков острой сердечной недостаточности (I класс по шкале T.Killip). Исследование проведено в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ 42-511-99, 29.12.98), с положениями Хельсинской декларации и руководства по Надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения Этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол от 12.10.2014).

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 40 до 70 лет; 2) наличие ЭКГ признаков повреждения миокарда (элевация сегмента ST в двух и более последовательных отведениях, составляющая  $\geq 0,2$  мВ у мужчин или  $\geq 0,15$  мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или  $\geq 0,1$  мВ в других отведениях); 3) необходимость в проведении реваскуляризации миокарда; 4) отсутствие необходимости в оксигенотерапии и респираторной поддержке; 5) однососудистое поражение коронарного русла по типу окклюзии; 6) добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) тромбозис на догоспитальном этапе; 2) временной интервал между манифестацией клинических признаков и реваскуляризацией миокарда более 12 часов; 3) кардиогенный шок; 4) декомпенсированная соматическая патология; 5) сахарный диабет; 6) аритмии в предоперационном периоде, наличие искусственного водителя ритма; 7) острые респираторные заболевания; 8) отек легких; 9) острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или онкопатология в анамнезе.

Пациенты после поступления в стационар проходили обследование согласно действующим клиническим рекомендациям «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST кардиограммы», утвержденным Минздравом России, после чего им выполнялась экстренная реваскуляризация миокарда (коронароангиография, стентирование). У всех пациентов при исходном отсутствии антеградного кровотока, что соответствует оценке 0 по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), был достигнут ангиографический результат в виде полного восстановления кровотока (TIMI 3). Время выполнения вмешательства было сопоставимо во всех группах и составляло от 30 до 60 минут.



В ходе проведения исследования были выбраны 8 пациентов в соответствии с критериями исключения, выявленными в послеоперационном периоде и процессе лечения. Всего обследовано 152 пациента с острым инфарктом миокарда без признаков острой сердечной недостаточности (I класс по шкале T.Killip), которые путем независимой последовательной рандомизации с помощью таблицы случайных чисел были распределены на 2 группы (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

В группу сравнения вошли 60 пациентов (средний возраст  $61,8 \pm 6,7$  лет; 61,6 % мужчин, 38,4 % женщин), в основную группу – 92 пациента, которые были разделены на подгруппы по 46 пациентов: 1 подгруппа (средний возраст  $60,2 \pm 7,2$  лет; 60,9 % мужчин, 39,1 % женщин) и 2 подгруппа (средний возраст  $62,1 \pm 6,9$  лет; 56,5 % мужчин, 43,5 % женщин). Все пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ).

Пациенты группы сравнения получали стандартное лечение (гепарин натрия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или тикагрелор,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ренин-ангиотензина, статины, нитраты). Оценка ранних реперфузионных нарушений проводилась до, через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии, частоты развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – в интраоперационном периоде стентирования и в течение 2 часов после вмешательства. У пациентов основной группы комплекс стандартной терапии был дополнен

введением цитофлавина (ООО НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Регистрационный номер: Р-003135/01 от 21.11.2008 г.). Первое введение цитофлавина пациентам 1 подгруппы основной группы осуществляли за 30 минут до реваскуляризации коронарной артерии (коронароангиографии и стентирования), второе введение – через 12 часов после реваскуляризации (20 мл после разведения в 250 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 180 капель (9 мл) в минуту). Оценка ранних реперфузионных нарушений в данной группе пациентов проводилась до реваскуляризации, через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии, частота развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – в интраоперационном периоде стентирования и в течение 2 часов после вмешательства. Введение цитофлавина пациентам 2 подгруппы основной группы осуществляли за 30 минут до реваскуляризации коронарной артерии (коронароангиографии и стентирования), далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней (20 мл после разведения в 250 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 180 капель (9 мл) в минуту). Оценка поздних реперфузионных нарушений у пациентов данной группы проводилась в 1 и 7 сутки после реваскуляризации, сократительной способности миокарда – в 1 и 7 сутки после реваскуляризации, а также при выписке из стационара.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач у пациентов группы сравнения забор венозной крови проводили перед реваскуляризацией (коронароангиографией и стентированием), через 60 минут, 12 часов, 24 часа после реваскуляризации и на 7 сутки госпитализации; у пациентов 1 подгруппы основной группы – перед реваскуляризацией (коронароангиографией и стентированием), через 60 минут, 12 часов; у пациентов 2 подгруппы основной группы – через 24 часа после реваскуляризации и на 7 сутки госпитализации. Кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, полученную сыворотку крови хранили при температуре – 20 °С до момента проведения исследований.

Определение содержания гидроперекисей липидов и диеновых конъюгатов по методу Стальной И.Д., МДА – по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой, церулоплазмин – по Колба В.Г., витамин Е – по Киселевич Р.Ж., каталаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – по Королук Н.Д. Показатели кислотно-основного состояния и газы крови оценивали на анализаторе «RADIOMETER ABL 800 FLEX» (Дания). Концентрацию тропонина I и креатинфосфокиназы (КФК) – на иммунохимическом анализаторе «Cobas e 411» («НІТАСНІ», Япония). Характер и частоту развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – методом непрерывного ЭКГ-мониторинга прикроватным монитором Life Score TR («Nihon Kohden», Южная Корея) в течение всего периода выполнения ренгенэндоваскулярной реваскуляризации и в течение 2 часов после вмешательства у пациентов группы сравнения и 1 подгруппы основной

группы. Показатели глобальной сократимости левого желудочка – конечный диастолический объем, конечный систолический объем и фракция выброса – на ультразвуковом сканере экспертного класса «Toshiba Hario» (Япония). Определение конечных объемов левого желудочка и фракцию выброса – по формуле Л. Тейхольца.

**Методы статистической обработки данных.** Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica v.6.0» (Statsoft Inc., США). При оценке непрерывные величины были представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения, при соответствии нормальному закону распределения. Различия количественных показателей между исследуемыми независимыми группами анализировали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Принимались во внимание уровни значимости ( $p$ ) – 0,05, 0,01 и 0,001. Для анализа частот в двух независимых исследуемых группах использовали  $\chi^2$  критерий Пирсона, для частот меньше 10 – поправку Йейтса. Анализ и оценку относительных рисков (ОР) проводили с использованием четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Подсчет 95% ДИ для частот и долей производился онлайн-калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net/>). Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ), где  $r = 0,7-1,0$  – сильная зависимость;  $r = 0,69-0,3$  – умеренная зависимость;  $r < 0,3$  – слабая зависимость. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### **Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

Согласно результатам динамического исследования у пациентов группы сравнения, с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии выявлено увеличение гидроперекисей липидов (ГЛ) через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии (КА) соответственно на 18,44% ( $p < 0,01$ ) и 23,75% ( $p < 0,001$ ), диеновых конъюгатов (ДК) – через 12 часов на 19,02% ( $p < 0,01$ ), уменьшение малонового диальдегида (МДА) через 60 минут на 28,07% ( $p < 0,001$ ) и увеличение через 12 часов на 24,56% ( $p < 0,001$ ) (таблица 1). В 1 подгруппе основной группы на фоне дополнительного введения цитофлавина происходило уменьшение ДК через 60 минут и 12 часов соответственно на 13,00% ( $p < 0,05$ ) и 16,58% ( $p < 0,05$ ), МДА – через 60 минут на 23,64% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Показатели системы ПОЛ / АОЗ в крови пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	ГЛ нмоль/мл	ДК нмоль/мл	МДА нмоль/мл	ЦП, мкг/мл	Вит. Е, мкг/мл	Кат, мкмоль $H_2O_2$ л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФН л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до ревазуляризации КА	32,0±0,65	41,0±0,91	5,7±0,17	24,8±0,65	44,7±0,56	124,0±1,21	10,2±0,26
	через 60 минут после ревазуляризации КА	37,9±0,69 $p_1 < 0,01$	44,8±0,86	4,1±0,13 $p_1 < 0,001$	20,6±0,47 $p_1 < 0,05$	40,9±0,95	108,0±1,72 $p_1 < 0,05$	8,0±0,17 $p_1 < 0,001$
	через 12 часов после ревазуляризации КА	39,6±0,52 $p_1 < 0,001$	48,8±0,78 $p_1 < 0,01$	7,1±0,13 $p_1 < 0,001$	21,2±0,52 $p_1 < 0,05$	38,4±0,78 $p_1 < 0,05$	106,0±1,94 $p_1 < 0,05$	7,8±0,22 $p_1 < 0,001$
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до ревазуляризации КА	34,6±0,63	41,6 ± 1,13	5,5 ± 0,18	24,1 ± 0,72	42,5±0,90	126,0±2,26	10,1±0,23
	через 60 минут после ревазуляризации КА	36,0±0,81	36,2 ± 0,75 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	4,2 ± 0,09 $p_2 < 0,001$	23,6 ± 0,68 $p_3 < 0,01$	42,8±0,77	120,0±2,48 $p_3 < 0,05$	9,8±0,27
	через 12 часов после ревазуляризации КА	32,0±0,50 $p_3 < 0,01$	34,7±1,17 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	5,1±0,14 $p_3 < 0,001$	26,6±0,59 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	46,6±0,95 $p_3 < 0,001$	130,0±1,96 $p_3 < 0,001$	12,6±0,24 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 1 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 1 подгруппы.

Таблица 2 – Динамика содержания продуктов ПОЛ в крови пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина (M±m)

Группы пациентов	Этапы исследования	ГЛ нмоль/мл	ДК нмоль/мл	МДА нмоль/мл	ЦП, мкг/мл	Вит.Е, мкг/мл	Кат, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФ л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	через 24 часа после ревазуляризации и КА	39,6±1,01	48,8±1,07	7,2±0,32	21,2±0,73	39,4±1,09	106±4,8	7,8±0,8
	7 сутки после ревазуляризации и КА	34,0±0,97 p <sub>1</sub> <0,05	40,6±1,11 p <sub>1</sub> <0,05	6,1 ±0,4 p <sub>1</sub> <0,05	23,7±0,8 5 p <sub>1</sub> <0,05	35,3±1,0 p <sub>1</sub> <0,05	128±4,2 p <sub>1</sub> <0,05	9,0±0,5 p <sub>1</sub> <0,05
2 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	через 24 часа после ревазуляризации и КА	36,3±1,17	38,6±1,15 p <sub>2</sub> <0,001	6,2±0,22 p <sub>2</sub> <0,05	23,8±0,8 7 p <sub>2</sub> <0,05	39,8±1,13	122,6±4,5 p <sub>2</sub> <0,05	10,9±1,1 p <sub>2</sub> <0,001
	7 сутки после ревазуляризации и КА	28,6±0,88 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	32,5±1,12 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	5,0±0,3 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	28,5±0,9 1 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	45,8±1,2 1 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	146±5,5 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	14,1±1,5 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы ГЛ уменьшались через 12 часов на 19,19% ( $p < 0,01$ ), ДК – через 60 минут и 12 часов соответственно на 19,20% ( $p < 0,01$ ) и 28,89% ( $p < 0,001$ ), МДА – через 12 часов на 28,17% ( $p < 0,001$ ).

Анализ состояния АОЗ показал, что в группе сравнения церулоплазмин (ЦП) уменьшался в динамике через 60 минут и 12 часов соответственно на 16,93% ( $p < 0,05$ ) и 14,52% ( $p < 0,05$ ), витамин Е (Вит. Е) – через 12 часов на 14,09% ( $p < 0,05$ ), каталаза (Кат) – через 60 минут и 12 часов соответственно на 12,90% ( $p < 0,05$ ) и 14,51% ( $p < 0,05$ ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) – через 60 минут и 12 часов соответственно на 21,57% ( $p < 0,001$ ) и 23,53% ( $p < 0,001$ ). В 1 подгруппе основной группы ЦП увеличивался через 12 часов на 10,37% ( $p < 0,05$ ) и Г-6-ФДГ на 24,75% ( $p < 0,001$ ). Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы ЦП и Вит. Е увеличивался через 12 часов соответственно на 25,47% ( $p < 0,001$ ) и 21,35% ( $p < 0,001$ ), Кат – через 60 минут и 12 часов соответственно на 11,11% ( $p < 0,05$ ) и 22,64% ( $p < 0,001$ ), Г-6-ФДГ – через 12 часов на 61,54% ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение цитофлавина в комплексе со стандартной терапией при реваскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем периоде ограничивает развитие окислительного стресса, вызванного патохимическими реакциями ишемически-реперфузионного каскада.

При дальнейшем исследовании в позднем периоде реваскуляризации миокарда в группе сравнения (на 7 сутки) выявлено уменьшение ГЛ на 14,14% ( $p < 0,05$ ), ДК – на 16,80% ( $p < 0,05$ ) и МДА – на 15,27% ( $p < 0,05$ ). ЦП увеличивался на 11,79% ( $p < 0,05$ ), Кат – на 20,75 % ( $p < 0,05$ ) и Г-6-ФДГ – на 15,38% ( $p < 0,05$ ), а Вит. Е уменьшался на 10,66% ( $p < 0,05$ ).

Во 2 подгруппе основной группы ГЛ на 7 сутки уменьшались на 21,21% ( $p < 0,001$ ), ДК – на 15,80% ( $p < 0,05$ ) и МДА – на 19,35% ( $p < 0,001$ ). ЦП увеличивался на 19,75% ( $p < 0,05$ ), Вит. Е – на 15,07% ( $p < 0,05$ ), Кат – на 19,67% ( $p < 0,05$ ) и Г-6-ФДГ – на 29,36% ( $p < 0,001$ ). Относительно группы сравнения во 2 подгруппе основной группы показатели ЦП, Кат и Г-6-ФДГ увеличивались в динамике через 24 часа на 12,26 % ( $p < 0,05$ ), 15,66 % ( $p < 0,05$ ) и 39,74 % ( $p < 0,001$ ) соответственно; на 7 сутки ЦП и Вит. Е, Кат и Г-6-ФДГ – на 20,25 % ( $p < 0,05$ ), 29,75 % ( $p < 0,001$ ), 14,06 % ( $p < 0,05$ ) и 56,66 % ( $p < 0,001$ ) соответственно (таблица 2).

Полученные результаты позволяют утверждать, что дополнительное введение цитофлавина пациентам с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период реваскуляризации коронарной артерии сопровождается развитием выраженного антиоксидантного и метаболотропного эффекта, который проявляется в стабилизации основных показателей системы ПОЛ / АОЗ и улучшении энергетического обмена в миокарде, преимущественно за счет повышения Г-6-ФДГ-активности.

### Кислотно-основное состояние, газовый состав, кислородный статус и метаболиты артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином

Дальнейшее исследование системных нарушений метаболизма у обследованных пациентов с острым инфарктом миокарда на различных этапах реваскуляризации коронарной артерии показало, что в группе сравнения при исходном нормальном значении рН его показатели через 60 минут после реваскуляризации уменьшились ( $p < 0,05$ ) с последующей нормализацией через 24 часа. Уровень дефицита оснований (ВЕ) уменьшился на 17,50% ( $p < 0,05$ ) через 60 минут и на 47,50% ( $p < 0,001$ ) через 24 часа после реваскуляризации, так и не достигнув нормативных значений (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели КОС артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	рН	ВЕ, ммоль/л
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до реваскуляризации КА	7,36±0,05	-8,0±0,12
	через 60 минут после реваскуляризации КА	7,32±0,02 $p_1 < 0,05$	-6,6±0,10 $p_1 < 0,05$
	через 24 часа после реваскуляризации КА	7,35±0,06	-4,2±0,20 $p_1 < 0,001$
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до реваскуляризации КА	7,32±0,01	-8,1±0,11
	через 60 минут после реваскуляризации КА	7,36±0,06 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	-2,2±0,09 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
	через 24 часа после реваскуляризации КА	7,38±0,02 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	-1,3±0,07 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

В 1 подгруппе основной группы ацидотический сдвиг рН регистрировался до реваскуляризации ( $p < 0,05$ ) с последующей нормализацией его уровня через 60 минут и через 24 часа. Уровень ВЕ нормализовался, снизившись в динамике через 60 минут на 72,84% ( $p < 0,001$ ) и через 24 часа – на 83,95% ( $p < 0,001$ ). Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы в динамике через 60 минут и 24 часа ( $p < 0,05$  соответственно) рН увеличился, а ВЕ через 60 минут и 24 часа уменьшился на 66,66% и 69,05% ( $p < 0,001$  соответственно) (таблица 3).

Таблица 4 – Показатели газового состава и кислородного статуса артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	SaO <sub>2</sub> , %	HbO <sub>2</sub> , %	COHb, %	ctO <sub>2</sub> , об %	p50, мм рт. ст.
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до ревазуляризации КА	35,0±1,8	80,0±2,6	93,5±1,5	90,3±1,8	2,4±0,1	15,4±0,5	23,3±1,5
	через 60 минут после ревазуляризации КА	32,1±2,0	75,5±3,2	94,0±1,8	91,6±2,2	2,7±0,2 p <sub>1</sub> <0,05	13,8±0,3 p <sub>1</sub> <0,05	27,2±1,6 p <sub>1</sub> <0,05
	через 24 часа после ревазуляризации КА	30,0±1,6 p <sub>1</sub> <0,05	75,0±2,8	93,5±1,6	90,8±1,5	2,4±0,2	12,9±0,4 p <sub>1</sub> <0,05	30,5±1,5 p <sub>1</sub> <0,001
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофла-вин, n=46)	до ревазуляризации КА	34,5±1,5	78,5±2,1	92,4±1,0	89,1±1,0	2,5±0,3	14,6±0,3	26,2±1,8
	через 60 минут после ревазуляризации КА	35,8±1,1 p <sub>3</sub> <0,05	80,2±2,0	96,4±1,0	93,5±1,6 p <sub>2</sub> <0,05	2,2±0,2 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	15,9±0,5 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	24,0±2,0 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
	через 24 часа после ревазуляризации КА	38,0±1,6 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	88,6±2,1 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	98,8±1,0 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	96,0±1,0 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1,8±0,1 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	16,4±0,5 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	24,5±1,4 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.



У пациентов группы сравнения через 24 часа парциальное давление углекислого газа ( $pCO_2$ ) уменьшилось на 14,28% ( $p < 0,05$ ), процентное содержание кислорода ( $ctO_2$ ) через 60 минут и 24 часа – на 10,39% и 16,23% ( $p < 0,05$  соответственно), карбоксигемоглобин (COHb) через 60 минут увеличился на 12,50% ( $p < 0,05$ ), напряжение кислорода при насыщении гемоглобина крови кислородом на 50% ( $p50$ ) через 60 минут и 24 часа – на 16,74 % ( $p < 0,05$ ) и 30,90% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

В 1 подгруппе основной группы  $pCO_2$  увеличилось через 24 часа на 10,14 % ( $p < 0,05$ ),  $PaO_2$  – на 12,86% ( $p < 0,05$ ) и  $SaO_2$  – на 6,93 % ( $p < 0,05$ ),  $HbO_2$  и  $ctO_2$  в динамике через 60 минут и 24 часа ( $p < 0,05$  соответственно). COHb уменьшился через 60 минут и 24 часа на 12,00% ( $p < 0,05$ ) и 28,00% ( $p < 0,01$ ),  $p50$  – на 8,39 % ( $p < 0,05$ ) и 6,49% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы  $pCO_2$  увеличился через 60 минут и 24 часа на 11,53% ( $p < 0,05$ ) и 26,66% ( $p < 0,01$ ) соответственно,  $PaO_2$  через 24 часа – на 18,13% ( $p < 0,05$ ),  $SaO_2$  – на 5,67% ( $p < 0,05$ ),  $HbO_2$  – на 5,52% ( $p < 0,05$ ),  $ctO_2$  через 60 минут и 24 часа – на 15,22% ( $p < 0,05$ ) и 27,13% ( $p < 0,01$ ) соответственно. COHb и  $p50$  уменьшились через 60 минут на 18,52% ( $p < 0,05$ ) и 11,76% ( $p < 0,05$ ), через 24 часа – на 25,00% ( $p < 0,01$ ) и 19,67% ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 4).

Таблица 5 – Содержание глюкозы и лактата у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до реваскуляризации КА	7,4±0,6	2,3±0,2
	через 60 минут после реваскуляризации КА	7,8±0,8	3,4±0,3 $p_1 < 0,001$
	через 24 часа после реваскуляризации КА	6,9±0,3	3,5±0,3 $p_1 < 0,001$
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до реваскуляризации А	7,8±0,5	2,2±0,2
	через 60 минут после реваскуляризации КА	6,2±0,5 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,9±0,1 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
	через 24 часа после реваскуляризации КА	5,5±0,2 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	1,5±0,2 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Уровень глюкозы в крови пациентов обеих групп до реваскуляризации коронарной артерии был значительно выше нормативных значений. В группе

сравнения после реваскуляризации уровень глюкозы оставался высоким без динамических изменений, а лактат увеличивался через 60 минут и 24 часа на 47,82% ( $p < 0,001$ ) и 52,17% ( $p < 0,001$ ).

В 1 подгруппе основной группы уровень глюкозы и лактата уменьшался через 60 минут на 20,51% и 13,63% ( $p < 0,05$  соответственно), через 24 часа – на 29,49% ( $p < 0,01$ ) и 31,81% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы уровень глюкозы и лактата уменьшился на 20,51 % ( $p < 0,05$ ) и 44,12 % ( $p < 0,001$ ), через 24 часа – на 20,29 % ( $p < 0,05$ ) и 57,14% ( $p < 0,001$ ) соответственно (таблица 5).

Следовательно, применение цитофлавина на фоне стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем периоде после реваскуляризации коронарной артерии способствует не только восстановлению равновесия в системе ПОЛ / АОЗ, но и положительной динамике метаболических нарушений и сдвигов гомеостаза, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда, за счет улучшения тканевого дыхания и активации энергообеспечения клеток.

### **Динамика показателей глобальной сократительной способности левого желудочка и маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

Анализ глобальной сократительной способности левого желудочка в группе сравнения показал, что конечно-диастолический объем (КДО ЛЖ) и конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) увеличились при выписке на 9,67% и 8,36% ( $p < 0,05$  соответственно). Показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) значимо не изменялись.

Во 2 подгруппе основной группы КДО ЛЖ и КСО ЛЖ уменьшался при выписке более чем на 5,00% ( $p < 0,05$  соответственно), а ФВ ЛЖ увеличилась на 7 сутки на 13,29% ( $p < 0,05$ ) и при выписке – на 8,86% ( $p < 0,05$ ) (таблица 6). Относительно группы сравнения во 2 подгруппе основной группы показатели КДО ЛЖ и КСО ЛЖ уменьшились на 7 сутки на 10,63 % ( $p < 0,05$ ) и 17,92 % ( $p < 0,05$ ), при выписке – на 16,78 % ( $p < 0,05$ ) и 18,90 % ( $p < 0,05$ ) соответственно; ФВ ЛЖ увеличилась на 7 сутки и при выписке на 7,89 % ( $p < 0,05$ ) и 8,65 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (таблица 6).

Дополнительно к оценке сократительной способности миокарда при остром инфаркте миокарда в позднем периоде реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда проводилось динамическое исследование кардиоспецифических ферментов – маркеров повреждения миокарда – тропонина I и креатинфосфокиназы (КФК) в крови. В группе сравнения на 7 сутки тропонин I и КФК уменьшались на 40,32% и 48,5 % ( $p < 0,001$  соответственно) (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели глобальной сократительной способности левого желудочка и маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина (M±m)

Группы пациентов	Этапы исследования	КДО ЛЖ, см <sup>3</sup>	КСО ЛЖ, см <sup>3</sup>	ФВ ЛЖ, %	Тропонин I, нг/мл	КФК, Е/л
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	через 24 часа после ревазуляризации КА	124,5±3,22	58,6±3,86	52,2±2,11	11,36±3,25	436,0±10,48
	7 сутки после ревазуляризации КА	129,8±3,95	63,6±3,44	54,5±2,86	6,78±1,25 p <sub>1</sub> <0,001	224,5±7,24 p <sub>1</sub> <0,001
	при выписке	136,5±4,45 p <sub>1</sub> <0,05	63,5±2,15 p <sub>1</sub> <0,05	52,0±2,1	-	-
2 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	через 24 часа после ревазуляризации КА	120,6±3,45	54,5±2,12	51,9±2,08	10,28±3,02 p <sub>3</sub> <0,05	448,5±11,02
	7 сутки после ревазуляризации КА	116,0±2,84 p <sub>3</sub> <0,05	52,2±1,88 p <sub>3</sub> <0,05	58,8±1,16 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1,30±0,75 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	146,0±4,36 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
	при выписке	113,6±2,10 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	51,5±1,25 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	56,5±1,09 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	-	-

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Во 2 подгруппе основной группы тропонин I и КФК на 7 сутки уменьшались на 87,35% и 67,44% ( $p < 0,001$  соответственно). Относительно группы сравнения во 2 подгруппе основной группы показатели тропонина I в 1 сутки и на 7 сутки уменьшились на 9,02% ( $p < 0,05$ ) и 80,82 % ( $p < 0,001$ ) соответственно, КФК на 7 сутки – на 34,97 % ( $p < 0,001$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, применение цитофлавина на фоне стандартной терапии, применяемой после реваскуляризации коронарной артерии, в отсроченном периоде способствует улучшению показателей глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка за счет ограничения клеточного объема ишемически-реперфузионной травмы и сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов, обусловленных уменьшением уровня тропонина I и креатинфосфокиназы и увеличением потребления кислорода.

### **Анализ частоты развития нарушений ритма сердца у пациентов острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

С целью уточнения возможной роли применения цитофлавина в изменении числа реперфузионных аритмий в исследуемых группах был проведен анализ частоты развития нарушений ритма сердца и произведен расчет относительных рисков (таблица 7).

При проведении статистического сравнения числа конечных точек выявлено, что среди пациентов группы сравнения на фоне стандартной терапии интраоперационно в момент восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии значимо чаще регистрировались (как проявления реперфузионного синдрома) фибрилляция желудочков у 3 (5,0 %), суправентрикулярная тахикардия – у 2 (3,33 %) и синусовая брадикардия – у 5 (8,33 %).

Таблица 7 – Сравнение абсолютного числа развития нарушений ритма сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от особенностей лечения

Вид нарушения ритма сердца	Группа сравнения (n=60), %	1 подгруппа основной группы (n=46), %	P
Суправентрикулярная тахикардия	2 (3,33)	1 (2,17)	0,815
Синусовая брадикардия	5 (8,33)	-	
Фибрилляция желудочков	3 (5,0)	-	
Итого	10 (16,66)	1 (2,17)	<0,05

Примечание: Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества пациентов в группе. P – значимость различий при сравнении группы сравнения и 1 подгруппы основной группы.

У пациентов 1 подгруппы основной группы на фоне применения цитофлавина в комплексе со стандартной терапией зарегистрирован

единичный эпизод суправентрикулярной тахикардии (2,17 %).

При сопоставлении частоты развития различных видов реперфузионных аритмий у пациентов исследуемых групп достоверные различий выявлено не было ( $\chi^2 = 0,055$ ,  $p = 0,815$ ). Однако по общему количеству реперфузионных аритмий между исследуемыми группами была отмечена значимая зависимость ( $\chi^2 = 4,43$ ,  $p < 0,05$ ). Относительный риск развития нарушений сердечного ритма у пациентов группы сравнения, не получавших цитофлавина в дополнение к стандартной терапии, составил 7,667 (95% ДИ 1,018 – 57,763) по сравнению с пациентами, которым он вводился. Относительный риск развития нарушений сердечного ритма в 1 подгруппе основной группы составил 1,533 (95% ДИ: 0,143 – 16,396).

Таким образом, при статистическом сравнении по критерию эффективности применения цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реперфузии различия были выявлены лишь по общему признаку развития нарушений сердечного ритма. У пациентов со стандартной терапией ухудшается прогноз при увеличении относительного риска развития различных видов реперфузионных аритмий.

### **Корреляционные связи компонентов системы ПОЛ / АОЗ, показателей газового состава крови, глобальной сократительной способности миокарда, маркеров повреждения миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

На рисунках 2-3 показаны основные корреляционные связи между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, газового состава, глобальной сократительной способности миокарда, маркеров его повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.

На основании результатов корреляционного анализа можно заключить, что в группе пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина по сравнению со стандартной терапией устанавливаются сложные долговременные корреляции между параметрами, определяющими изменения в системе ПОЛ / АОЗ, газового состава, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения. Повышение сложности связи рассматриваемых параметров в исследуемых группах пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период реваскуляризации может расцениваться как положительный эффект действия цитофлавина на проявления окислительного стресса и связанного с ним гипоксически-ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

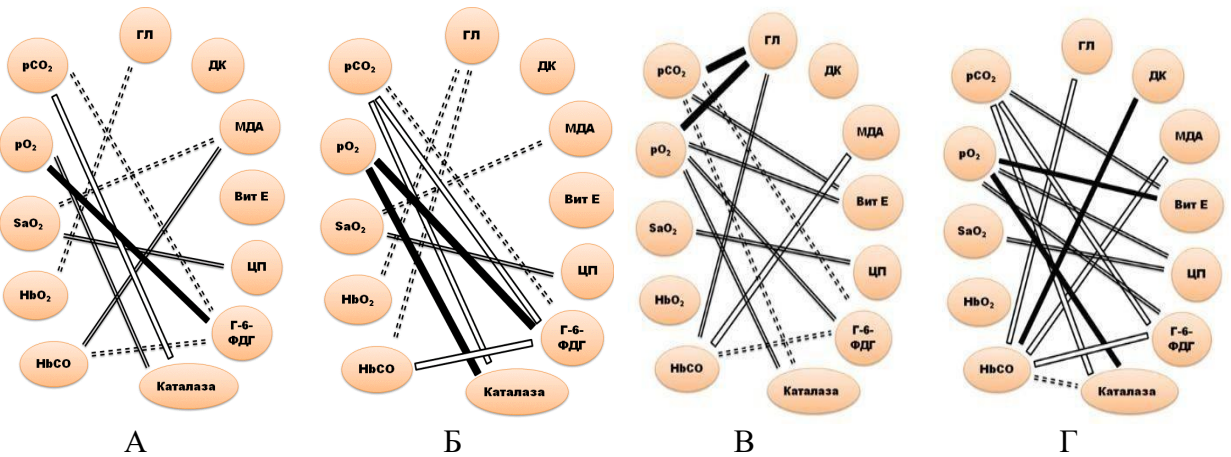


Рис. 2. Корреляционный анализ между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, газового состава и кислородного статуса крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина. А, В – группа сравнения; Б, Г – 1 подгруппа основной группы. А, Б – до ревазуляризации; В, Г – после ревазуляризации. Графические обозначения связи: **■** сильная прямая ( $R = 0,7-1,0$ ), **▬** сильная обратная ( $R = - 0,7-1,0$ ), **▬▬** умеренная прямая ( $R > 0,3$ ), **▬▬▬** умеренная обратная ( $R < - 0,3$ )

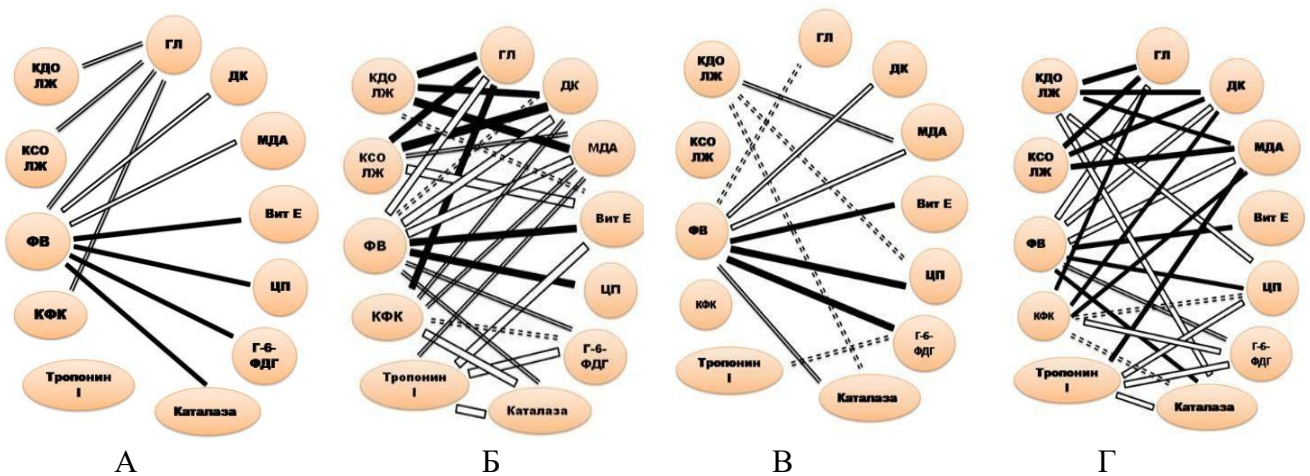


Рис. 3. Корреляционный анализ между параметрами системы ПОЛ / АОЗ и показателей глобальной сократительной способности миокарда, маркеров повреждения миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина. А, В – группа сравнения, Б, Г – 2 подгруппа основной группы. А, Б – 1 сутки после ревазуляризации, В, Г – 7 сутки после ревазуляризации. Графические обозначения связи: **■** сильная прямая ( $R = 0,7-1,0$ ), **▬** сильная обратная ( $R = - 0,7-1,0$ ), **▬▬** умеренная прямая ( $R > 0,3$ ), **▬▬▬** умеренная обратная ( $R < - 0,3$ ).

Выявленные закономерности, с одной стороны отражают зависимость реперфузионных нарушений, как системных, в виде метаболического ацидоза и гипоксемии, так и локальных, в виде сократительной дисфункции миокарда и повышении концентрации кардиоспецифических ферментов, от состояния системы ПОЛ / АОЗ, а, с другой, подтверждают антигипоксанта́ный и антиоксидантный эффекты цитофлавина. На рисунке 4 представлена

концептуальная схема, отражающая патогенетически значимые изменения, возникающие в раннем и позднем периоде после реваскуляризации коронарной артерии на фоне коррекции цитофлавином (рисунок 4).

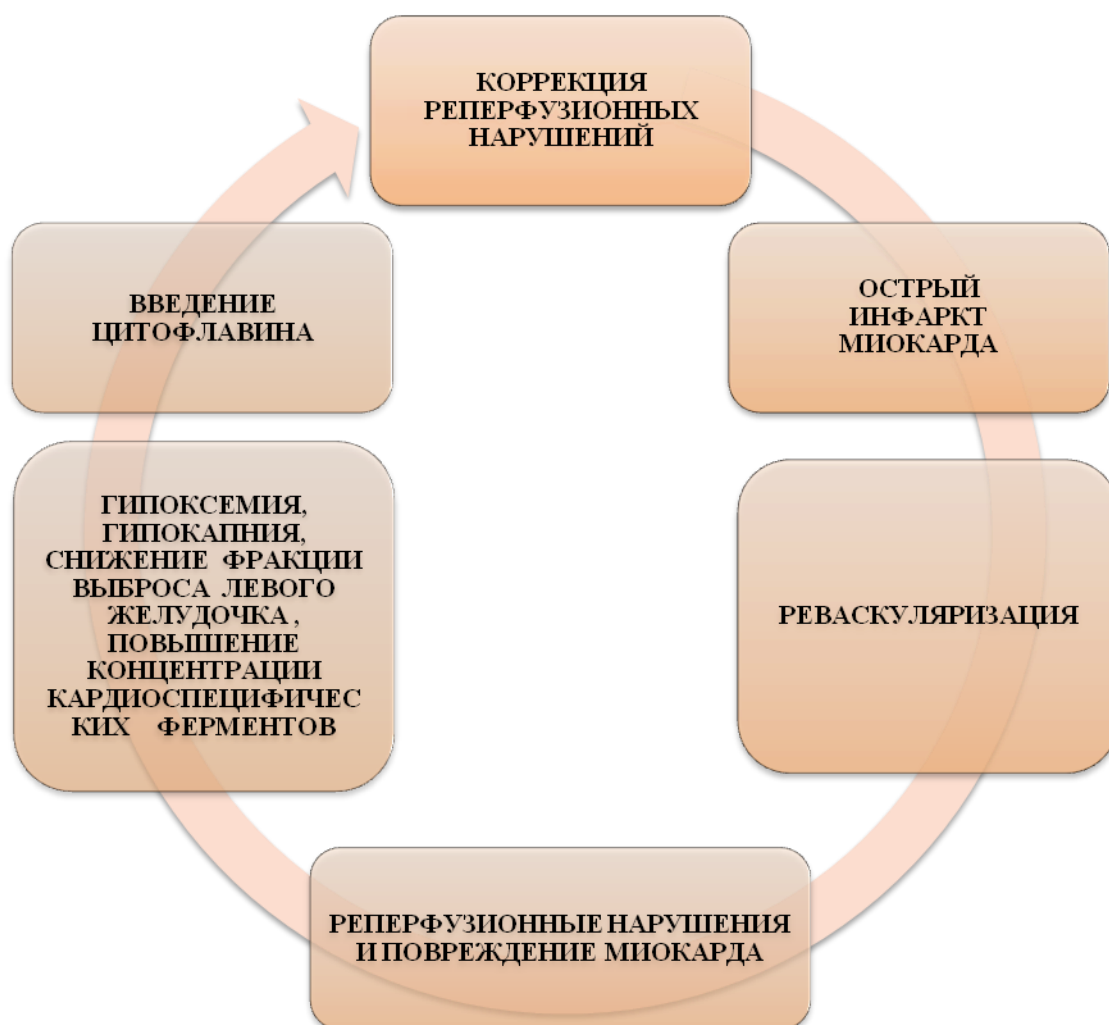


Рис. 4. Концептуальная схема патогенетически значимых изменений, возникающих в раннем и позднем периоде после реваскуляризации коронарной артерии на фоне коррекции цитофлавином.

Таким образом, подтвержденная в ходе исследования эффективность применения цитофлавина в комплексной терапии острого инфаркта миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии, позволяет предполагать, что входящие в его состав антигипоксические, антиоксидантные и метаболотропные компоненты играют важную патогенетическую роль в поддержании долгосрочных эффектов, направленных на профилактику реперфузионных осложнений. В этом аспекте использование цитофлавина открывает дальнейшие перспективы совершенствования реваскуляризационной терапии инфаркта миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда применение цитофлавина после реваскуляризации коронарной артерии на фоне стандартной терапии способствует уменьшению образования основных продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, МДА и увеличению антиокислительных свойств крови за счет увеличения содержания церулоплазмина, витамина Е, каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

2. Применение цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии на фоне стандартной терапии способствует развитию положительной динамики в коррекции системных метаболических нарушений и сдвигов газового гомеостаза, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда, что проявляется в нормализации уровня дефицита оснований, гликемии и лактатемии, увеличении показателей кислородной обеспеченности тканей.

3. У пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии в отсроченном периоде отмечено увеличение показателей глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка (конечно-диастолического объема и конечно-систолического объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка).

4. На фоне применения цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда отмечается уменьшение показателей, характеризующих объем ишемически-реперфузионной травмы и сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов - уровня тропонина I и креатинфосфокиназы.

5. Согласно статистическому сравнению по критерию эффективности применения цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реперфузии различия были выявлены по общему признаку развития нарушений сердечного ритма. У пациентов со стандартной терапией ухудшается прогноз при увеличении относительного риска развития различных видов реперфузионных аритмий.

6. По данным корреляционного анализа в группе пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина по сравнению со стандартной терапией устанавливаются сложные долговременные корреляции между параметрами, определяющими изменения в системе ПОЛ / АОЗ, газового состава крови, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения, что может рассматриваться как положительный эффект действия корректирующей терапии на развитие реперфузионных осложнений.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанная по результатам исследования патогенетическая модель развития реперфузионных нарушений антиоксидантного статуса, транспорта кислорода кровью, метаболических и энергетических процессов в миокарде при проведении реваскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда и способ коррекции этих нарушений могут быть включены в алгоритм лечения целевой категории пациентов.

Может быть рекомендован для внедрения в профильные медицинские учреждения «Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов у пациентов с острым инфарктом миокарда» (патент 2627458 Российская Федерация, опубликован 08.08.2017).

## СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Переверзев, Д.И. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных острым инфарктом миокарда / Д.И. Переверзев, В.А. Доровских, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2016. – № 5. – С. 43–45.

2. Переверзев, Д.И. Влияние цитофлавина на параметры систолической функции левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда / Д.И. Переверзев, Н.В. Симонова, В.А. Доровских, Р.А. Анохина // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2017. – Т. 80, №1. – С. 14–17.

3. Переверзев, Д.И. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, Е.Ю. Юртаева, Д.И. Переверзев, М.А. Штарберг // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2017. – Вып. 63. - С. 75–79.

4. Переверзев, Д.И. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, Д.И. Переверзев, М.А. Штарберг // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2017. – Т. 80, №4. – С. 18–22.

5. Переверзев, Д.И. Состояние крови у больных острым инфарктом миокарда на фоне введения цитофлавина / Д.И. Переверзев, Н.В. Симонова, В.А. Доровских // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2017. – Т. 10, №4. – С. 19–24.

### Публикации в иных журналах

1. Переверзев, Д.И. Цитофлавин в коррекции реперфузионных аритмий / Д.И. Переверзев, В.А. Доровских, Н.В. Симонова [и др.] // **Амурский медицинский журнал.** – 2016. – №3-4. – С. 88–89.
2. Переверзев, Д.И. Эффективность цитофлавина в комплексном лечении пациентов с острым инфарктом миокарда / Д.И. Переверзев, В.А. Доровских, Н.В. Симонова [и др.] // **Амурский медицинский журнал.** – 2017. – №3. – С. 96–98.
3. Переверзев, Д.И. Коррекция перекисного окисления липидов печени в условиях теплового воздействия / В.А. Доровских, Н.В. Симонова, Д.И. Переверзев [и др.] // **Амурский медицинский журнал.** – 2017. – №3. – С. 112–114.

### Патент на изобретение Российской Федерации

1. Пат. № **2627458** Рос. Федерация. Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов у больных острым инфарктом миокарда / Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А.; опубл. 08.08.2017.

### Список основных сокращений

АОЗ	антиоксидантная защита
Г-6-Ф-ДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГП	гидроперекиси липидов
ДК	диеновые конъюгаты
ДИ	доверительный интервал
КА	коронарная артерия
КДО ЛЖ	конечно-диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ	конечно-систолический объем левого желудочка
КФК	креатинфосфокиназа
МДА	малоновый диальдегид
ОР	относительные риски
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ЦП	церулоплазмин

