

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АНТИОКСИДАНТА
ГИСТОХРОМА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ
И КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ANTIOXIDANT
HISTOCHROME IN CARDIOLOGY
AND CARDIAC SURGERY PRACTICE

FSBI "RESEARCH INSTITUTE OF CARDIOLOGY", RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL
SCIENCES (SIBERIAN BRANCH)
THE SIBERIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

S.A. Afanasiev, Yu.Yu. Vecherskiy, I.V. Maksimov,
V.A. Markov, T.Yu. Rebrova

**CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ANTIOXIDANT
HISTOCHROME IN CARDIOLOGY
AND CARDIAC SURGERY PRACTICE**



Tomsk – 2012

ФГБУ «НИИ КАРДИОЛОГИИ» СО РАМН
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

С.А. Афанасьев, Ю.Ю. Вечерский, И.В. Максимов,
В.А. Марков, Т.Ю. Реброва

**КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АНТИОКСИДАНТА
ГИСТОХРОМА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ
И КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**



Томск – 2012

УДК 616.1; 615.22:612.12-005.4
К 21

К 21 Кардиопротекторный эффект антиоксиданта гистохрома в кардиологической и кардиохирургической клинике / С.А. Афанасьев, Ю.Ю. Вечерский, И.В. Максимов, В.А. Марков, Т.Ю. Реброва. – Томск : СТТ, 2012. – 150 с.

ISBN 978-5-93629-463-1

В монографии отражены патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного поражения миокарда, а также роль перекисного окисления в повреждении мембран кардиомиоцитов и антиоксидантной внутриклеточной защиты. Авторы обсуждают возможность практического применения коррекции избыточной активации перекисных процессов в сердечно-сосудистой хирургии при возобновлении кровообращения и реоксигенации миокарда после операций с кардиоплегией, а также проведении лечения, направленного на восстановление коронарного кровотока в неотложной кардиологии. В качестве лечебного препарата, обладающего комплексным антиоксидантным и антирадикальным эффектом, было изучено природное соединение эхинохром, который получают из дальневосточных морских ежей. Являясь природным антиоксидантом, эхинохром был зарегистрирован и применяется в практической медицине под названием гистохром. Опыт клинического применения гистохрома представлен в этой работе.

Книга предназначена для терапевтов, кардиологов и кардиохирургов, а также специалистов, интересующихся вопросами защиты миокарда при ишемии и постишемическом восстановлении кровообращения.

УДК 616.1; 615.22:612.12-005.4

ISBN 978-5-93629-463-1

- © С.А. Афанасьев, Ю.Ю. Вечерский, И.В. Максимов, В.А. Марков, Т.Ю. Реброва, 2012
- © ФГБУ “НИИ Кардиологии” СО РАМН, 2012
- © Сибирский государственный медицинский университет, 2012
- © Обложка. Макет. СТТ™, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	7
Предисловие	8
Глава 1. Патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного поражения миокарда	10
1.1. Роль перекисного окисления в повреждении клеточных мембран при ишемии/реперфузии	12
1.2. Антиоксидантная система кардиомиоцитов	15
1.3. Использование антиоксидантных соединений при коррекции избыточной активации перекисных процессов	18
Литература	21
Глава 2. Экспериментально-лабораторное обоснование целесообразности дополнительной антиоксидантной защиты в условиях хронической сердечно-сосудистой патологии	25
2.1. Выраженность процесса перекисного окисления липидов и состояние эндогенной антиоксидантной защиты в условиях хронической сердечно-сосудистой патологии	25
2.2. Сравнительное исследование антиоксидантной активности гистохрома	36
Литература	39

Глава 3. Защита миокарда при тромболитической коронарной реперфузии	44
3.1. Клиническая эффективность использования гистохрома для защиты от реперфузионного повреждения при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда. Реперфузионные аритмии	51
3.2. Клиническое течение инфаркта миокарда после тромболитической терапии	82
Литература	96
Глава 4. Эффективность использования антиоксиданта гистохрома с целью предупреждения ишемического и реперфузионного поражения миокарда при операциях на открытом сердце	104
4.1. Использование гистохрома для профилактики нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцитов при острой ишемии сердца	105
4.2. Оценка эффективности использования гистохрома для предупреждения ишемического и реперфузионного поражения миокарда больных ИБС при операции АКШ, выполняемой с использованием техники искусственного коронарного шунтирования	112
4.3. Влияние гистохрома на показатели перекисного окисления липидов при хирургическом лечении коронарной недостаточности разных функциональных классов	118
Литература	125
Глава 5. Роль и место антиоксидантной защиты миокарда в условиях ишемического и реперфузионного повреждения	128
Литература	142
Публикации по теме	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфат
АС	– асинергия
БАП	– баллонная ангиопластика
Дж	– джоуль
ДК	– диеновые конъюгаты
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ИМ	– инфаркт миокарда
КДДЛЖ	– конечно диастолическое давление левого желудочка
КА	– коронарные артерии
КАГ	– коронароангиография
ЛЖН	– левожелудочковая недостаточность
МДА	– малоновый диальдегид
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РА	– реперфузионные аритмии
СВТ	– суправентрикулярная тахикардия
СОД	– супероксиддисмутаза
СПР	– саркоплазматический ретикулум
ТЛТ	– тромболитическая терапия
УИВР	– ускоренный идиовентрикулярный ритм
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФВ	– фракция выброса

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость раннего и полного восстановления коронарного кровотока при развитии острых расстройств коронарного кровообращения. Основная концепция, которая легла в основу данной работы, заключается в том, что несмотря на реперфузионное повреждение миокарда, необходимость реперфузии при ишемии не вызывает сомнения ввиду преобладания положительного лечебного эффекта восстановления коронарного кровообращения, и потому необходимость кардиопротекции в различных ее вариантах в условиях экстремального воздействия на миокард очевидна. Тем не менее, до сих пор нет бесспорных подтверждений клинической эффективности так называемой кардиопротекторной терапии. Причиной этого в первую очередь является сложность патогенетических процессов ишемического и реперфузионного воздействия на миокард, сложность последующей эволюции во времени поврежденного миокарда и процессов его гибели и восстановления. Широкий спектр патофизиологических составляющих, ответственных за конечный результат лечения, направленного на защиту миокарда, делает оценку эффективности кардиопротекторного лечения чрезвычайно сложной и неоднозначной.

Практические аспекты применения кардиопротекции при реперфузионном повреждении чрезвычайно актуальны как в кардиологии, так и в кардиохирургии. Успехи интервенционной кардиологии и возрастающее количество операций на открытом сердце возводят проблему защиты миокарда от реперфузионного

повреждения на уровень первостепенной важности. В данной работе излагаются результаты экспериментальных исследований и клинический опыт применения биоантиоксиданта эхинохрома в качестве кардиопротектора ишемического и реперфузионного повреждения. Рассматриваются результаты использования гистохрома при проведении тромболитической коронарной реперфузии и при выполнении операций коронарного шунтирования, проводимых с использованием техники искусственного кровообращения и кардиopleгии.

Авторы надеются, что данный труд будет полезен для широкого круга врачей кардиологов, кардиохирургов, ординаторов, аспирантов и интернов, соприкасающихся в своей ежедневной работе с клиническими проявлениями ишемии миокарда и реперфузии.

Также авторы выражают искреннюю признательность врачам и научным сотрудникам, чей вклад позволил осуществить этот труд: Буймову Г.А., Пономаренко И.В., Чернявскому А.М., Ласуковой Т.В., Ускиной Е.В.

ГЛАВА 1

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА

Еще в 1975 г. в эксперименте Heuntdrickx G. с коллегами [1] обнаружили временное снижение сократимости миокарда после реперфузии в бассейне окклюзированной коронарной артерии – феномен, который позднее Braunwald E. и Kloner R. назвали “оглушением” миокарда [2]. Последующее изучение этого феномена подтвердило его развитие в участках миокарда, прилегающих к очагу некроза в бассейне стенозированной коронарной артерии, после эпизода преходящей ишемии, а также на моделях постгипоксической реоксигенации миокарда. По своей сути термин “оглушение” миокарда подразумевает временный характер нарушения локальной сократительной функции после исчезновения ишемии и восстановления нормального коронарного кровотока. В реальной клинической ситуации, когда временной интервал острой ишемии миокарда превышает допустимый порог для последующего восстановления миокардиальной сократительной функции, вызванные изменения могут стать необратимыми и привести к нарушению структурно-функциональной целостности клеточной мембраны и гибели клетки. Диапазон этих изменений в очаге ишемического поражения различается в зависимости от тяжести и продолжительности локальной ишемии, а также активности внутриклеточных защит-

ных механизмов. Определяющими моментами в стратегии защиты сердца от ишемии являются замедление скорости развития ишемического повреждения и перехода его в необратимую стадию и проведение возможно более ранней реперфузии миокарда.

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость раннего и полного восстановления коронарного кровотока при развитии острого инфаркта миокарда. Именно работа в этом направлении, проводимая кардиологами на протяжении последних 20 лет, и принесла существенный прогресс в улучшении прогноза острого ИМ, снижении частоты развития его рецидивов, тяжести синдрома коронарной и сердечной недостаточности. Тем не менее, сердечная недостаточность вследствие развития некроза миокарда и последующих процессов ремоделирования сердца остается актуальной проблемой и в наши дни. Поэтому не оставляются попытки разработать дополнительные патогенетически обоснованные подходы, позволяющие улучшить результаты лечения больных, перенесших коронарную катастрофу. Одним из таких направлений, имеющих давнюю историю своих экспериментальных и клинических исследований, является метод защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Идея применения кардиопротекции в различных ее вариантах в условиях экстремального воздействия на миокард представляется логически верной, и ее правота была подтверждена большим количеством экспериментальных работ. Тем не менее, до сих пор нет безоговорочных подтверждений ее клинической эффективности у кардиологических больных. Причиной этого в первую очередь является сложность патогенетических процессов ишемического и репер-

фузионного воздействия на миокард, сложность последующей эволюции во времени поврежденного миокарда и процессов его гибели и восстановления. Широкий спектр патофизиологических составляющих, ответственных за конечный результат лечения, направленного на защиту миокарда, делает такую оценку чрезвычайно сложной и неоднозначной.

Проблема переживания сердечной мышцы после ишемического и реперфузионного воздействия актуальна и для сердечно-сосудистой хирургии. В свое время внедрение холодовой кардиopleгии сделало возможным проведение продолжительных операций на остановленном сердце. Однако и здесь продолжают дискуссии о возможности предупреждать ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, а также поиск фармакологических агентов, обладающих кардиопротекторным действием.

В нашей работе мы излагаем наш клинический опыт применения биоантиоксиданта эхинохрома в качестве кардиопротектора ишемического и реперфузионного повреждения. Рассматриваются результаты использования гистохрома при проведении тромболитической коронарной реперфузии и при выполнении операций коронарного шунтирования, проводимых с использованием техники искусственного кровообращения.

1.1. Роль перекисного окисления в повреждении клеточных мембран при ишемии/реперфузии

Физико-химические свойства клеточной мембраны в значительной степени определяются сохранением структуры и состава ее основы — фосфолипидного бислоя. Фосфолипидный состав мембран и содержание основных фосфолипидов — фосфотидилхолина, сфин-

гомиелина в различных органах и субклеточных мембранах существенно не отличаются и сравнительно постоянны. Однако индукция перекисного окисления в липидном бислое клеточных мембран сопряжена с генерацией активных форм кислорода [3–5]. Активные формы кислорода могут действовать на мембранные липиды, в результате чего образуются перекиси, способные вторично повреждать мембранные белки и липиды, составляющие микроокружение ферментов, изменяя функциональное состояние последних [6–8]. Перекиси липидов, синтезирующиеся при воздействии свободных радикалов кислорода на полиненасыщенные жирные кислоты, находящиеся в составе фосфолипидов, а также освобожденные под действием фосфолипаз, образуют целый ряд продуктов, биологическая роль которых продолжает изучаться [9, 10].

Показано, что при ишемии даже незначительное накопление продуктов перекисного окисления в мембране саркоплазматического ретикулума приводит к полному ингибированию его Са-транспортирующей способности, обусловленной разобщением гидролиза АТФ с транспортом ионов кальция, активацией лизосомальных фосфолипаз, модифицирующих липидный бислой мембран саркоплазматического ретикулума. Ряд авторов полагают, что увеличение продукции супероксидного радикала в митохондриях обусловлено снижением эффективности антиоксидантных механизмов [5, 11, 12]. Избыток ионизированного кальция в миоплазме влечет за собой активацию фосфолипазы А₂, повышение в миокарде уровня арахидоновой кислоты и лизофосфатидилхолина, которые, в свою очередь, становятся источниками свободных радикалов [13].

Многие авторы обращают внимание на то, что снижение общего содержания фосфолипидов в миокардиальной ткани происходит через 8–24 ч ишемии, т.е. гораздо позже наступления необратимого повреждения [13]. Jennings R. с соавт. отмечали, что скольконибудь заметное снижение содержания фосфолипидов при тотальной ишемии миокарда наблюдается намного позднее накопления в клетках С-инулина, свидетельствующего о серьезном повреждении мембранных структур [14]. Так, Otani H. и соавт. не нашли изменений количества фосфолипидов при тотальной ишемии [15]. Однако значительное снижение содержания ФХ и грубый дисбаланс ФЛ был обнаружен на этапе постишемической реперфузии [16].

Расщепление мембранных фосфолипидов может представлять опасность для миокардиальной клетки не само по себе, а вследствие накопления амфифильных продуктов их гидролиза, в первую очередь лизофосфолипидов и свободных жирных кислот, которые сами способны оказать повреждающее действие на клеточную мембрану, особенно если предположить их преимущественное расположение в микроокружении мембраносвязанных ферментов и ионных каналов [13, 17]. Кроме того, при постишемической реперфузии Otani H. с соавт. обнаружили снижение включения С-арахидоновой кислоты в фосфолипиды, что свидетельствует о нарушении рецилирования лизофосфолипидов [15].

Таким образом, при ишемии-реперфузии миокарда происходит сложное нарушение метаболизма фосфолипидов, заключающееся в активации фосфолипаз, угнетении рецилирования и катаболизма лизофосфолипидов и ингибировании синтеза фосфолипи-

дов de novo. Помимо уменьшения абсолютного количества фосфолипидов, составляющих основу мембран, эти процессы приводят к накоплению в клеточных мембранах амфифильных соединений (лизофосфолипидов, свободных жирных кислот и продуктов их метаболизма). Встраиваясь в фосфолипидный биослой, эти соединения влияют на его физические свойства. Так, амфифилы изменяют проницаемость и вязкость биослоя, температуру фазового перехода липидов из геля в жидкое состояние и степень упорядоченности фосфолипидов, увеличивая объем биослоя и разрыхляя его. Кроме того, амфифилы модифицируют активность мембраносвязанных ферментов, рецепторов, ионных каналов. Известно, что вокруг мембранных белков располагается пограничный липидный слой, оказывающий выраженное влияние на их активность, специфические функции белковых молекул, погруженных в фосфолипидный биослой. Действительно, в последнее время описаны многочисленные факты нарушения активности Na^+/K^+ -АТФ-азы, Ca^{+2} -АТФ-азы, аденилат-циклазы и других интегральных мембранных белков при накоплении различных амфифилов в фосфолипидном биослое [5].

1.2. Антиоксидантная система кардиомиоцитов

Перекисное окисление липидов постоянно протекает в клетке, его интенсивность регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и тормозящих этот процесс (антиоксиданты), а также наличием кислорода и субстратов перекисного окисления.

Система антиоксидантной защиты организма многообразна и состоит из компонентов ферментной и

неферментной природы, подавляющих ПОЛ как путем нейтрализации свободных радикалов, так и путем разрушения перекисей, также способных инициировать этот процесс. Многостадийность процессов ПОЛ позволяет осуществлять его регуляцию на разных этапах, используя ферментные и неферментные компоненты антиоксидантной системы [18, 19]. Ферментные компоненты включают в себя супероксиддисмутазу, каталазу, общую пероксидазу, глутатион-S-трансферазу, глутатионпероксидазу, церулоплазмин; неферментные – витамин Е, сульфгидрильные группы, фракции глутатиона.

Поддержание равновесия между ПОЛ и системой антиоксидантов является важной составляющей гомеостаза организма [5, 20]. Так, активные продукты, образующиеся при работе дыхательной цепи митохондрий (О, НО), инактивируются супероксиддисмутазой и каталазой. Перекиси липидов в биомембранах устраниваются глутатионпероксидазой. Кроме этого, защита от ОН обеспечивается наличием в липидном бислое мембран жирорастворимых антиоксидантов α -токоферола, убихинона, ретиналя. В омывающих мембраны биологических жидкостях также содержатся водорастворимые антиоксиданты – глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота, низкие концентрации супероксиддисмутазы и каталазы. Изменение в любом из звеньев системы антиоксидантной защиты немедленно отражается на интенсивности ПОЛ. Однако антиоксидантные системы организма в своей совокупности обладают значительной буферной емкостью: при легких и непродолжительных нагрузках на гомеостаз усиление ПОЛ блокируется ими, и лишь при тяжелом и длительном воздействии мощность антиоксидантной

защиты оказывается недостаточной для компенсации активированного ПОЛ.

Наибольший интерес представляет механизм действия основного внутриклеточного неферментного антиоксиданта – токоферола.

Токоферолы – это экзогенная, не синтезируемая организмом группа жирорастворимых витаминов, представленная 8 соединениями, различающимися числом (1–3) и пространственным расположением метильных групп [21, 22]. Установлено, что α -токоферол – антиоксидант фенольного типа, практически не взаимодействует с перекисями липидов, но эффективно реагирует со свободными радикалами [21, 22]. Основной антирадикальной активности токоферолов является фенольное кольцо, способное к обратимому окислению с образованием семихинона и хинона. Обратное восстановление хинонов в фенолы в клетке осуществляет аскорбиновая кислота, которая содержится в гидрофильном слое мембран. Дефицит токоферола способен вызывать вторичную недостаточность аскорбата [21, 23, 24]. Окисленные формы аскорбата в свою очередь восстанавливаются глутатионом (или эрготионеином), использующим атомы водорода от НАДФН или НАДН при участии фермента глутатионредуктазы [21, 23]. Помимо прямого антиоксидантного действия α -токоферол в организме выступает как универсальный стабилизатор клеточных и субклеточных мембран [21, 25]. Это свойство токоферолов связано с наличием у них длинной боковой – изопреноидной – цепи, которая соответствует по длине жирнокислотной цепи фосфолипидов. Мембраны имеют специфические места связывания токоферола, при этом образуются комплексы между метильными груп-

пами боковой цепи токоферола и двойными связями полиненасыщенных жирных кислот. Чем больше степень ненасыщенности жирных кислот, тем прочнее связь мембраны с токоферолом. В плазме крови α -токоферол связан в основном с липопротеидами, причем липопротеиды низкой плотности содержат 20% общего токоферола плазмы крови, а липопротеиды высокой плотности – 50%. Этот факт хорошо объясняет антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности в отношении ПОЛ и делает его основным естественным антиоксидантом не только клетки, но и организма в целом.

При дефиците токоферолов наблюдается избыточная активация ПОЛ, лабилизация лизосом и развитие разнообразных структурных повреждений в клетках и органах. Даже при умеренном дефиците витамина Е в организме возникают существенные нарушения обмена веществ и функций органов и систем [26, 27]. В условиях хронической ишемии происходит значительное истощение антиоксидантной системы организма, в результате чего реперфузионный “взрыв” ПОЛ оказывается особенно разрушительным для клеток миокарда [10, 12]. При нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантами происходит неконтролируемая активация ПОЛ – “окислительный стресс”, этот процесс идет по универсальному типу, не отражающему специфику каждого отдельного случая.

1.3. Использование антиоксидантных соединений при коррекции избыточной активации перекисных процессов

Несмотря на то, что процесс перекисного окисления липидов в клетке находится под многоуровневым

контролем, антирадикальная защита клетки может быть нарушена [5, 28]. В связи с этим дополнительное увеличение мощности антиоксидантной системы в результате использования природных или синтетических антиоксидантов создает определенную гарантию против избыточной активации перекисного окисления в условиях патологии.

Антиоксиданты, ингибируя перекисное окисление, способствуют нормализации состава и функциональной активности мембран, оказывая тем самым свое протекторное действие. Особый интерес представляют фармакологические препараты из группы токоферолов: α -токоферол и его синтетический аналог ионол (дибунол) [29]. α -токоферол занимает важное место в системе антиоксидантных факторов организма и, являясь необходимым компонентом липидного бислоя клеточной мембраны, защищает их от повреждающего действия активных форм кислорода. При его недостатке в миокарде на 30–60% повышается содержание малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и шиффовых оснований. Изменяется активность мембранных механизмов, ответственных за связывание и удаление ионов кальция из саркоплазмы [30–32].

Исследование влияния антиоксидантов на сократительную функцию сердца при моделировании инфаркта миокарда выявило, что на фоне действия токоферола происходит быстрое восстановление значений конечно диастолического давления в левом желудочке, и, по данным электронной микроскопии, отсутствуют признаки внутриклеточного повреждения [33]. Этот эффект выражается в повышении устойчивости сердечной мышцы к кислородной недостаточности, уменьшении ишемической контрактуры миокарда,

стабилизации мембранных структур, снижении активности антиоксидантных ферментов. На фоне α -токоферола при реперфузии ускоряется восстановление возбудимости и сократимости клеток [34–36]. Вероятно, защитное действие токоферолов обусловлено антиоксидантным механизмом, включающим в себя как минимум два компонента: защиту от повреждений, вызванных фосфолипазой A2 (через способность α -токоферола связывать продукты гидролиза фосфолипидов путем образования с ними комплексов), и способность стабилизировать физическое состояние (вязкости) липидного бислоя мембран [36–38].

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что борьба с неконтролируемой активацией перекисного окисления в миокарде с помощью антиоксидантных препаратов является патогенетически обоснованным подходом в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца. Однако многие вопросы антиоксидантной терапии, особенно при хронических состояниях, остаются открытыми, а использование антиоксидантных препаратов не нашло широкого применения. Тем не менее, нужно отметить, что интерес к клиническому применению препаратов, способных оказывать антиоксидантное действие, сохранился. Причиной этого, видимо, является несомненно значимая роль свободно радикальных реакций в патогенезе сердечной недостаточности ишемического генеза, а также участие этих реакций в инициации апоптоза клеток сердечной мышцы [10]. Вполне объяснимый интерес вызывают водорастворимые антиоксиданты, а также препараты других классов, например

β -адреноблокаторы, способные проявлять антиоксидантное действие [39, 40].

Литература

1. Regional myocardial functional and electrophysical alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs / G.R. Heyndrickx, R.W. Millard, R.J. McRitchie et al. // *J. Clin. Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 978–985.
2. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66. – P. 1146–1149.
3. Алексеенко А.В., Биленко И.В., Шиленкова Л.И. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. – М.: Наука, 1976. – 145 с.
4. Козлов Ю.П., Каган В.Е., Архипенко Ю.К. Молекулярные механизмы повреждения кислородом системы транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме мышц. – Иркутск: Иркут. гос. ун-т, 1983. – 134 с.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Ф.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
6. Артамонов С.Д., Данилов М.А., Кирпатовский В.И. Влияние витамина Е на энергетическое обеспечение функциональных и пластических процессов в миокарде при ишемии и реоксигенации // *Фармакол. и токсикол.* – 1988. – № 3. – С. 27–30.
7. Петухов Е.Б., Коржев А.А. Роль токсических форм кислорода в развитии осложнений при операциях в условиях искусственного кровообращения // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 1991. – Вып. 1. – С. 44–46.
8. Чернов Ю.И., Батищева Г.А., Васин М.В. Фармакологическая роль и фармакологическая коррекция эффектов простаноидов и лейкотриенов // *Фармакол. и токсикол.* – 1990. – № 6. – С. 64–70.
9. Вельтишев Ю.Е., Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С. Биологически активные метаболиты, мембранные ГФЛ в норме и патологии // *Вопр. мед. химии.* – 1987. – № 2. – С. 2–9.

10. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б.Меньшикова, Н.К. Зенков, Ф.З. Ланкин и др. – Новосибирск : АЗТА, 2008. – 284 с.
11. Бурлакова Е.Б., Веселовский В.А., Кольс О.Р. Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М. : Наука, 1982. – 120 с.
12. Изменение активности “антиоксидантных” ферментов при ишемии и последующей реперфузии миокарда / Г.Г. Коновалова, П.Ф. Литвицкий, К.С. Шерматов и др. // Бюлл. эк-спер. биол. – 1984. – Т. 98, № 9. – С. 271–273.
13. Биохимия нормального и ишемизированного кардиомиоцита: современное состояние исследований / В.А. Сакс, Е.А. Конорев, Р.А. Григорянц и др. // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 82–91.
14. Jennings R.B., Reimer K.A., Hill M.L. Total myocardial ischemia in vitro. Comparison of high energy phosphate production, utilization and depletion and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vitro v.s. severe ischemia in vivo // *Circ. Res.* – 1981. – Vol. 49. – P. 892–900.
15. Otani H., Otani H., Das Dippak K. Alpha 1-adrenoceptor mediated phosphoinositide breakdown and inotropic response in rat left ventricular papillary muscle's // *Int. Bottler and Packer.* – 1987. – Vol. 61, No. 11. – P. 8–17.
16. Тулабаева Г.М., Ахмедова Н.А. Нарушения липидного состава мембран тромбоцитов при развитии тяжелых форм стенокардии // *Вопр. мед. химии.* – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 215–218.
17. The role of cytosolic free calcium during anoxia and reoxygenation / Н.М. Piper, A. Allshire, K.S.R. Cuthbertson et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1987. – Vol. 19, No. 3. – P. 75–78.
18. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М. : Медицина, 1984. – 269 с.
19. Чернов Ю.И., Васин М.В., Батищева Г.А. Патофизиологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1992. – Т. 57, № 4. – С. 67–72.

20. Барабой В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса // Физиол. журнал. – 1989. – Т. 35, № 5. – С. 85–97.
21. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
22. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М. : Наука, 1975. – С. 214.
23. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей – основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева, С.Г. Стародубцев и др. // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1994. – № 1. – С. 47–54.
24. Воскресенский О.И., Бобырев В.И. Биоантиоксиданты – облигатные факторы питания // Вопросы мед. химии. – 1992. – Т. 38, № 4. – С. 21–25.
25. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Николаев С.М. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. – М. : Наука. – 1978. – С. 68–71.
26. Спиричев В.Б. Процессы перекисного окисления и роль алиментарных факторов в его регуляции // Вопр. питания. – 1974. – С. 9–19.
27. Lusy J.A. Tokopherol, oxygenal biomembranes // Circulation. – 1978. – Vol. 24. – P. 108–120.
28. Виноградов В.М., Урюпов Ю.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакология и токсикология. – 1985. – № 4. – С. 9–20.
29. Молекулярные механизмы противоишемической защиты миокарда фармакологическими средствами / Р.Д. Сейфулла, Н.А. Онищенко, Е.И. Красова и др. // Фармакология и токсикология. – 1980. – № 4. – С. 433–435.
30. Лебедев А.В. Итоги науки и техники. – М. : ВИНТИ, 1990. – Т. 33 : Липиды – ионофоры и каналоформеры. – 212 с. – (Биофизика).
31. Лебедев А.В., Стояновский Д., Каган В.Е. Действие витамина С, Е, Р в комплексе с катионами железа на перенос ионов Са и Сl – через липидный бислой // IV Конференция “Биоантиоксидант”, тезисы докладов 2–4 июня 1992, Москва; ИХФ, 1993. – Т. 1. – С. 48–49.

32. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2002. – № 2. – С. 2–12.
33. Фролов В.А., Капустин В.А. Влияние витаминов А и Е на сократительную функцию сердца при экспериментальном инфаркте миокарда // Кардиология. – 1983. – № 7. – С. 93–95.
34. Маслова Р.Т., Боборико Т.Л., Васильева Л.П. Эффективность применения антиоксидантов при патологических состояниях, сопровождающихся активацией свободнорадикальных процессов // Свободные радикалы и биостабилизаторы : тез. 1-го болгаро-советского симпозиума. – [М.] : София, 1987. – С. 88.
35. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе аритмий и антиаритмогенное действие антиоксидантов / Ф.З. Меерсон, В.А. Салтыкова, В.В. Диденко и др. // Кардиология. – 1984. – Т. 24, № 5. – С. 61–68.
36. Предварительной адаптации животных к стрессовым воздействиям / Ф.З. Меерсон, Л.М. Белкина, С.С. Дюсенов и др. // Кардиология. – 1985. – Т. 25, № 10. – С. 29–33.
37. Антиоксиданты как антиаритмические средства / В.В. Фролькис, Р.А. Фролькис, Г.Я. Дубур и др. // Физиол. журн. – 1986. – Т. 32, № 1. – С. 24–32.
38. Шаров В.Г., Дженнингс Р.Б., Хокинс Х.К. Сравнительное изучение дефектов проницаемости мембран кардиомиоцитов при глубокой ишемии миокарда и при воздействии изопроterenола с помощью коллоидного лактата // Метаболизм миокарда: материалы советско-американского симпозиума. – М. : Медицина, 1981. – С. 321–336.
39. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol / L. Rossig, J. Haendeler, Z. Mallat et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 2081–2089.
40. Ascorbic Acid in Post-CABG Atrial Fibrillation / M. Eslami, R.S. Badkoubeh, M. Mousavi et al. // Texas Heart Institute J. – 2007. – Vol. 34, No. 3. – P. 268–274.

ГЛАВА 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

2.1. Выраженность процесса перекисного окисления липидов и состояние эндогенной антиоксидантной защиты в условиях хронической сердечно-сосудистой патологии

Результаты наших собственных сравнительных исследований сократительной функции изолированных мышечных препаратов сердца, а также данные других исследователей свидетельствуют о том, что сердечная мышца больных ИБС характеризуется существенным изменением функциональной активности систем, ответственных за трансмембранный перенос ионов [1–5]. Это обстоятельство еще раз подтвердило, что функциональные возможности кардиомиоцитов во многом определяются состоянием его мембранных образований, основу которых наряду с белками составляет липидный бислой, составляющий до 90% общей массы мембран [6, 7].

Поскольку ключевым звеном патогенеза ишемического повреждения является активация перекисного окисления липидов [8–10], логично предположить, что особенности инотропного ответа и функционирования систем ионного транспорта, выявленные в мио-

кардиальных препаратах больных ИБС, также связаны с изменением химического состава клеточных мембран, происходящим в результате активации ПОЛ. На реальность такой взаимосвязи указывают известные данные о том, что антиоксиданты и липоперекиси участвуют в регуляции избирательного ионного транспорта через каналы липидного бислоя мембран [11–15].

В связи с этим мы провели оценку содержания продуктов перекисного окисления и состояния эндогенной антиоксидантной системы в мембранах кардиомиоцитов у пациентов, оперированных, в том числе и по поводу хронической коронарной недостаточности.

При оценке содержания липопероксидов во всех изученных группах Н-гексановых экстрактов миокарда при исследовании в ультрафиолетовых спектрах мы обнаружили четыре полосы поглощения с максимумами на длинах волн 223, 231, 258 и 298 нм (табл. 1). При этом наиболее выраженными оказались полосы 223 и 258 нм. Полоса 231 нм была зарегистрирована в 40% случаев в группе пациентов с синдромом Вольф–Паркинсон–Уайта, у 29% больных ИБС, отнесенных ко II ф.к., и отсутствовала в биоптатах сердечной мышцы пациентов с III–IV ф.к. ИБС. Миокард пациентов с синдромом Вольф–Паркинсон–Уайта считали условно интактным, не имеющим ишемического поражения.

Поскольку коротковолновая полоса 223 нм характеризует содержание неокисленных фрагментов ненасыщенных жирных кислот [16, 17], можно сказать, что содержание липидов в мембранных структурах кардиомиоцитов рассмотренных групп больных не зависит от тяжести ишемического поражения сердца (II–IV ф.к. по NYHA).

Таблица 2.1. Содержание липопероксидов в гидрофобных экстрактах биоптатов сердца пациентов с условно интактным миокардом и больных ИБС разных функциональных классов по NYHA ($X \pm x$)

Группы биоптатов	Полосы поглощения (нм)			
	298	258	231	223
I	5,44±0,88	5,12±1,68	41,44±12,24	30,64±7,12
n =	5	6	4	4
II	3,52±1,12	7,52±1,60	29,44±7,92	54,88±10,16
n =	7	19	5	14
III	10,8±0,56	15,6±5,2	0	54,64±11,68
n =	4	4	7	6

Примечание: I – биоптаты пациентов с синдромом Вольф–Паркинсон–Уайта; II – биоптаты больных ИБС (II ф.к.); III – биоптаты больных ИБС (IV ф.к.).

Полосы 231 и 258 нм характеризуют присутствие в липидной фракции миокарда соответственно диеновых и триеновых конъюгатов [16, 17]. В условно интактном миокарде пациентов с синдромом Вольф–Паркинсон–Уайта, не имеющих ишемического поражения сердца, содержание диеновых конъюгатов достигало $41,4 \pm 12,2$ ед. о.п./мг ткани. Аналогичные исследования, проведенные в миокарде детей с врожденным пороком, показали, что содержание диеновых конъюгатов в нем не превышает $9,9 \pm 03,08$ ед. о.п./мг ткани, что более чем в 4 раза ниже значений, характерных для взрослого миокарда. Исходя из этого, можно сказать, что присутствие диеновых конъюгатов во многом обусловлено возрастными особенностями миокарда. Как показано в таблице 2.1, концентрация диеновых конъюгатов в биоптатах миокарда, взятых у больных ИБС II ф.к., была в 1,2 раза меньше, чем у пациентов сходного возраста, не имевших ИБС. При III–IV ф.к. заболевания полосу спектра, соответству-

ющую диеновым конъюгатам, зарегистрировать не удалось, но в пробах миокарда этой группы больных ИБС выявлялась высокая концентрация триеновых конъюгатов (256 нм) (табл. 2.1). В миокарде больных ИБС II ф.к. и у лиц, не имеющих ишемического поражения сердца, содержание триеновых конъюгатов было соответственно в 2 и 3 раза ниже. Приведенные данные свидетельствуют, что с развитием ишемической болезни сердца снижается содержание диеновых конъюгатов и увеличивается содержание триеновых конъюгатов. Подобный эффект, по данным литературы, характерен для случаев, когда уменьшается собственная антирадикальная активность миокарда [17, 18].

Как уже отмечалось, антиоксидантная система мембран представлена α -токоферолом и другими активными жирорастворимыми “перехватчиками” свободных радикалов (убихинол и его производные). Кроме того, существует еще группа так называемых активируемых антиоксидантов, присутствие которых может быть выявлено лабораторными методами исследования, в частности после обработки н-гексанового экстракта ткани боргидридом натрия.

Результаты количественной оценки эндогенных антиоксидантов в н-гексановых экстрактах миокарда исследуемых групп кардиологических больных приведены в таблице 2.2. Видно, что достоверное различие по содержанию α -токоферола (в среднем на 40%) мы наблюдали только в миокарде пациентов с тяжелой формой ишемической болезни сердца.

Сравнительная оценка содержания активных антиоксидантов показала, что их уровень у пациентов с хронической коронарной недостаточностью достовер-

но не изменен даже при высоких функциональных классах. В то же время общий пул эндогенной активности, определенный с учетом активируемых антиоксидантов в тех же миокардиальных экстрактах после их обработки боргидридом натрия, характеризовался гораздо большей динамикой. Так, кардиомиоциты больных ИБС уже при II ф.к. имели более чем на 15% сниженные значения общего пула антиоксидантов по сравнению с миокардом пациентов, не имеющих ишемического поражения сердца. У больных более тяжелых ф.к. различия составляли уже более 30% (табл. 2.2).

Представленные результаты наших исследований показали, что общий пул антиоксидантов в мембранах кардиомиоцитов по мере прогрессирования ИБС снижается на 20–40% от нормы. При этом содержание активных антиоксидантов и, особенно, α -токоферола значимо изменяется лишь при тяжелых формах заболевания (табл. 2.2). Эти данные в целом согласуются с современными представлениями об изменении сердечной мышцы при коронарной недостаточности.

Таблица 2.2. Содержание витамина Е и других гидрофобных антирадикальных агентов в биоптатах сердца больных кардиологического профиля ($X \pm x$)

Антирадик. агенты	Группы биоптатов		
	I n=10	II n=22	III n=10
общий пул	124,0 \pm 9,4	107,7 \pm 5,6*	85,0 \pm 2,5*
активные	109,0 \pm 5,8	106,8 \pm 4,4	96.5 \pm 1,0
α -токоферол	95,0 \pm 21,0	95,2 \pm 10,0	58.5 \pm 14,5*

Примечание: I – биоптаты пациентов с синдромом Вольф–Паркинсон–Уайта; II – биоптаты больных ИБС (II ф.к.); III – биоптаты больных ИБС (IV ф.к.); * – $P < 0,05$ по отношению к I группе биоптатов; величины антирадикальных агентов даны в нмоль α -токоферол эквиваленте/1 г сырой ткани.

Так, было показано, что предварительные стрессорные, адаптивные по своему характеру воздействия повышают эндогенную антиоксидантную защиту сердца, тогда как 20-минутное ишемическое воздействие на “неподготовленный” интактный миокард, напротив, приводит к падению его антиоксидантного потенциала, причем после реперфузии это падение еще более выражено [19, 20]. Вероятно, разное исходное состояние антиоксидантной системы кардиомиоцитов может быть фактором, способным детерминировать функциональное состояние сердца больных ИБС.

Истощение антиоксидантной системы может способствовать изменению в системе ионного транспорта и стать одним из факторов развития сердечной недостаточности [21, 22]. Угнетение антиоксидантной защиты клетки будет сопровождаться соответствующим усилением генерации липоперекисей. По нашим данным, развитие ИБС сопровождается накоплением продуктов ПОЛ (диеновых и триеновых конъюгатов) в сердечной мышце, причем по мере утяжеления функционального класса заболевания все более значимым становится присутствие в мембранах именно триенов. Подобная динамика свидетельствует о том, что в миокарде больных хронической ИБС перекисному окислению наиболее подвержены полиненасыщенные жирные кислоты [17, 18].

Выявленные нами особенности баланса липоперекисей и антиоксидантов в клеточных структурах сердечной мышцы больных ИБС свидетельствуют о том, что в процессе развития хронической коронарной недостаточности в мембранах кардиомиоцитов происходит прогрессирующее снижение антиоксидантного потенциала и накопление продуктов ПОЛ.

В то же время, нет ясного представления об активности процессов перекисного окисления липидов в отдаленные сроки после перенесенного ИМ и их патогенетической роли в развитии постинфарктного ремоделирования сердца. Большинство работ, авторы которых рассматривают процессы перекисидации липидов при ишемических и реперфузионных поражениях сердечной мышцы, посвящены исследованиям этих реакций в острый период инфаркта миокарда на фоне стандартной терапии или при изучении эффектов антиоксидантных и цитопротекторных препаратов [23]. По нашим данным, полученным при исследовании миокарда крыс линии Вистар, значительные функциональные и биохимические изменения, связанные с ПОЛ, уверенно выявляются и через 45 дней после моделирования у животных инфаркта миокарда [24].

Проведенные исследования возбудимости сердечной мышцы с использованием экстрасистолического воздействия показали, что при нанесении экстрасистолического импульса сократительный ответ папиллярной мышцы, выделенной из склерозированного сердца, характеризуется расширением цикла сокращение-расслабление, в то время как интактный миокард (рис. 2.1) отвечал дополнительным сокращением. Вероятно, наблюдаемый эффект обусловлен увеличением длительности потенциала действия мембран кардиомиоцитов постинфарктного миокарда и, как следствие, снижением возбудимости ремоделированного миокарда. Действительно, согласно данным литературы, на мембране кардиомиоцитов крыс, перенесших ИМ, отмечается изменение плотности ион-транспортующих структур, происходит снижение выходящих и ректификационных входящих калиевых токов, что способствует удлинению потенциала действия [25].

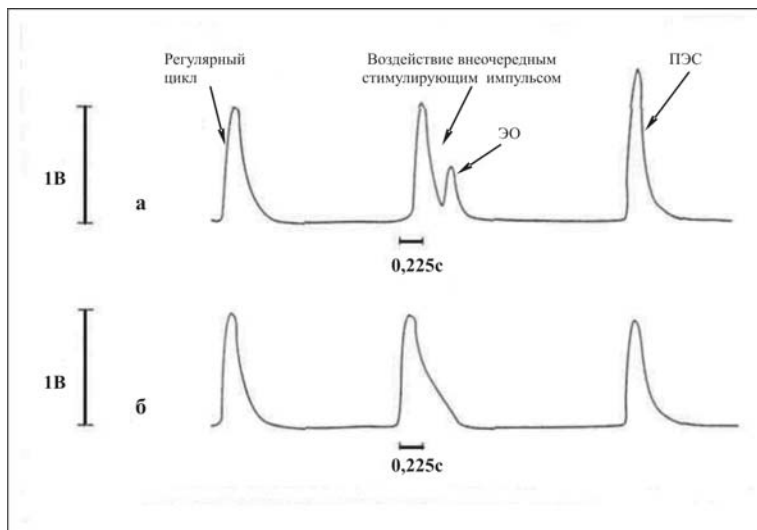


Рис. 2.1. Типичный вид кривых изометрического сокращения папиллярных мышц, выделенных из интактного миокарда ложно оперированных животных (а) и животных с постинфарктным кардиосклерозом (б). ЭО – экстрасистолический ответ; ПЭО – постэкстрасистолический ответ. Экстрасистолический интервал равен 0,225 с

Постинфарктное ремоделирование миокарда отразилось и на проявлении постэкстрасистолического сокращения. Так, при проведении исследований на папиллярных мышцах, выделенных из миокарда крыс опытной группы, наблюдалась очень слабая постэкстрасистолическая потенциация (рис. 2.2), амплитуда постэкстрасистол достоверно не превышала исходных значений, в то время как у животных с неишемизированным сердцем прирост этого показателя составил 25% ($p < 0,05$). Подобный эффект может быть вызван уменьшением активности Са-АТФ-азы СПР и снижением плотности риаудиновых рецепторов [26]. Возможно, что именно нарушение работы систем СПР, от-

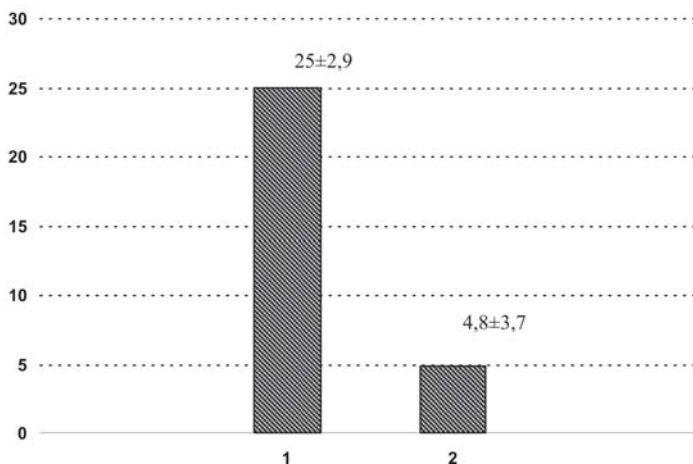


Рис. 2.2. Гистограмма влияния экстрасистолического импульса на выраженность постэкстрасистолического инотропного ответа папиллярных мышц ложно оперированных животных (1) и животных с постинфарктным кардиосклерозом (2). По оси ординат – прирост амплитуды постэкстрасистолического цикла в % к значениям регулярного цикла инотропного ответа. По оси абсцисс – группы животных

ветственных за реализацию функций захвата и выброса ионов кальция, является важным фактором, определяющим условия постинфарктного ремоделирования кардиомиоцитов.

Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может служить фактором, запускающим окислительную модификацию структурных и сократительных белков, а также ферментов и оказывать деструктивное действие на белковые и липидные компоненты клеток за счет накопления липоперекисей, радикалов жирных кислот, альдегидов, кетокислот [27, 28].

В проведенном нами исследовании присутствия продуктов ПОЛ в образцах сердец животных опытной группы было установлено (табл. 2.3), что постинфарктное ремоделирование сердечной мышцы в течение 45 сут сопровождается повышенной интенсивностью ПОЛ, о чем свидетельствует достоверно высокое содержание в ткани миокарда относительно контрольных значений как первичных, так и вторичных продуктов перекисидации липидов. Параллельное повышение содержания МДА и ДК в сыворотке крови животных экспериментальной группы (табл. 2.4) может быть результатом как их выхода в кровоток из поврежденного миокарда, так и генерализации окислительного стресса на уровне целого организма. В этом

Таблица 2.3. Показатели перекисного окисления липидов и активности антиокислительных ферментов в миокарде крыс ($X \pm x$)

Группа	Показатель			
	Диеновые конъюгаты, $\Delta E_{232}/г$ ткани	Малоновый диальдегид, нмоль/г ткани	Каталаза, ммоль/мин г белка	Супероксид-дисмутаза, ммоль/мин мг белка
Ложно оперированные животные (n=10)	$0,32 \pm 0,03$	$9,48 \pm 0,85$	$0,23 \pm 2,64$	$0,87 \pm 0,04$
Крысы с постинфарктным кардиосклерозом (n=10)	$0,43 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$16,63 \pm 0,97$ $p_1 < 0,01$	$18,10 \pm 1,07$ $p_1 < 0,01$	$0,09 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$

Примечание: p_1 – достоверность относительно показателей в группе ложно оперированных животных, n – количество животных в группе.

случае активное протекание процессов перекисидации липидов может происходить и в мембранах форменных элементов крови, в частности эритроцитов.

Вполне вероятно, что увеличенное образование активных форм кислорода и перекисей липидов, характерное для ишемического воздействия [27–29], способствует снижению активности антиоксидантных ферментов, что в определенных условиях приводит к образованию своеобразного “замкнутого” круга и формированию окислительного стресса. Выявленное нами снижение активности СОД и каталазы в миокарде и сыворотке крови животных с кардиосклерозом можно рассматривать как дополнительное подтверждение того, что состояние окислительного стресса сохраня-

Таблица 2.4. Показатели перекисного окисления липидов и активности антиокислительных ферментов в сыворотке крови крыс ($X \pm x$)

Группа	Показатель			
	Диеновые конъюгаты, $\Delta E_{232}/мл$	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Каталаза, мккатал/л	Супероксид-дисмутаза, моль/мин л
Ложно оперированные животные (n=10)	$1,03 \pm 0,08$	$20,99 \pm 2,03$	$20,52 \pm 1,63$	$0,86 \pm 0,05$
Крысы с постинфарктным кардиосклерозом (n=10)	$1,96 \pm 0,09$ $p_1 < 0,05$	$25,58 \pm 2,26$ $p_1 < 0,01$	$15,92 \pm 0,95$ $p_1 < 0,01$	$0,09 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность относительно показателей в группе ложно оперированных животных, n – количество животных в группе.

ется и по прошествии 45 сут после моделирования инфаркта миокарда.

Учитывая, что в этом исследовании животные перенесли инфаркт без какой-либо медикаментозной терапии, можно достаточно определенно говорить о том, что коронарная катастрофа, происходящая в сердце, приводит к стойкому нарушению баланса между интенсивностью процессов, инициирующих ПОЛ, и активностью эндогенной антиокислительной системы организма. В условиях реальной клиники инфаркта миокарда или ИБС подобная ситуация вполне может возникнуть при неиспользовании или ранней отмене препаратов антиоксидантного и цитопротекторного действия. При этом длительно сохраняющийся дисбаланс между процессами липопероксидации и системой антиоксидантной защиты вполне может стать значимым фактором, влияющим на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда.

Сказанное позволяет считать нарушение оптимального соотношения супероксидных процессов, с одной стороны, и системы антиокислительных факторов – с другой, одним из важнейших патогенетических звеньев поражения миокарда как при острой, так и при хронической коронарной недостаточности. Это обстоятельство делает актуальным вопрос о целесообразности включения антиоксидантной терапии в комплекс мероприятий по профилактике осложнений ИБС и выработке тактики их применения.

2.2. Сравнительное исследование антиоксидантной активности гистохрома

На основании ранее рассмотренных результатов мы показали, что в миокарде пациентов, страдающих

ишемической болезнью сердца, увеличено содержание продуктов перекисного окисления липидов и снижен естественный фон эндогенной антиоксидантной защиты мембранных структур кардиомиоцитов. Учитывая эти данные, вполне логично предположить, что восстановление антиоксидантного потенциала клеток миокарда может явиться одним из патогенетически обоснованных подходов к защите миокарда таких больных от повторяющихся эпизодов ишемии и реперфузии.

По данным литературы и нашим собственным исследованиям на лабораторных животных, наиболее эффективными водорастворимыми антиоксидантными препаратами, перспективными для предупреждения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда, являются эмоксипин и аскорбиновая кислота [30–35]. Оба эти препарата можно рассматривать в качестве “естественных” факторов антирадикальной защиты организма. Так, аскорбиновая кислота является представителем группы витаминов, которые человек и многие животные получают с пищей, а эмоксипин имеет в своей основе химическую структуру (рис. 2.3), близкую к структуре витаминов группы В. В этот ряд вполне достойно встает и гистохром, основой которого (рис. 2.3) является природное соединение эхинохром, впервые выделенное из организма дальневосточных морских ежей [36]. С целью выбора наиболее эффективного препарата для его дальнейшего изучения в качестве фактора, повышающего антиоксидантную защиту кардиомиоцитов, мы провели сравнительное исследование прямой антирадикальной активности и оценку дозозависимого эффекта этих препаратов.

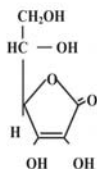
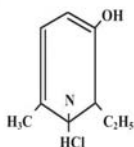
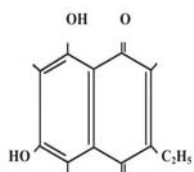


Рис. 2.3. Структурные формулы химических соединений, обладающих выраженной антиоксидантной активностью (гистохром – 1; эмоксипин – 2; аскорбиновая кислота – 3) [33–36]

При оценке антиоксидантной активности все исследуемые вещества применялись в эквивалентных концентрациях. Диапазон рассматриваемых доз составил 1–10 мкМ/л. Препараты оценивались по способности подавлять процесс свободнорадикального окисления в мембранах эритроцитов. В качестве индуктора перекисного окисления использовалось облучение в ультрафиолетовом спектре эритроцитарных мембран, выделенных с помощью центрифугирования.

Полученные результаты представлены в табл. 2.5. Можно видеть, что исследуемые препараты по антиоксидантной активности даже при использовании минимальной дозы расположились следующим образом: гистохром > эмоксипин > аскорбиновая кислота. Этот порядок определился способностью препаратов подавлять образование МДА во взвеси эритроцитарных мембран соответственно на 68, 37 и 20%.

Явное преобладание антиоксидантной активности гистохрома сохранялось и при использовании других

Таблица 2.5. Ингибирующее действие на свободнорадикальное окисление клеточных мембран эквимолярных доз аскорбиновой кислоты, эмоксипина и гистохрома

Доза мкМ	Антиоксиданты		
	Аскорбиновая кислота n=10	Эмоксипин n=10	Гистохром n=10
1	20+4,1	37+3,5	68+5,1
5	30+3,5	41+3,2	74+4,6
10	40+3,7	9+2,6	78+3,4

Примечание: величины даны в % относительно содержания продуктов ПОЛ при свободнорадикальном окислении мембран в отсутствии антиоксидантов.

исследованных концентраций испытуемых веществ. Увеличение дозы антиоксидантов практически не сопровождалось увеличением антиокислительного эффекта эмоксипина, тогда как эффективность аскорбиновой кислоты с повышением концентрации, напротив, возрастала и в концентрации 10 мкМ/л уже достигала активности эмоксипина (40 и 39% соответственно).

Таким образом, можно сделать вывод, что гистохром является наиболее эффективным из водорастворимых фармакологических агентов, клиническое использование которых допускается Фармакологическим комитетом МЗС развития России.

Литература

1. Особенности инотропных реакций миокарда крыс на экстракардиальное воздействие при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета / С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева, Л.П. Цапко и др. // Вестник аритмологии. – 2009. – № 55. – С. 56–59.

2. Возможная роль саркоплазматического ретикулаума в реализации антиаритмических эффектов препарата III класса амиодарона / Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, Л.П. Фалалеева и др. // Вестник РАМН. – 2009. – № 6. – С. 43–47.
3. Cardiac ryanodine receptor function and regulation in heart disease / S.E. Lehnart, X.H. Wehrens, A. Kushnir et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – [Vol.] 1015. – P. 144–159.
4. Altered interaction of FKBP12.6 with ryanodine receptor as a cause of abnormal Ca^{2+} release in heart failure / K. Ono, M. Yano, T. Ohkusa et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 48. – P. 323–331.
5. Differences in mechanisms of SR dysfunction in ischemic vs. idiopathic dilated cardiomyopathy / L. Sen, G. Cui, G.C. Fonarow et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. H709–H718.
6. Болдырев А.А. Особенности биохимических механизмов электромеханического сопряжения в миокарде // *Биол. науки.* – 1982. – № 4. – С. 5–17.
7. Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. – М. : МГУ, 1985. – С. 157–183.
8. Чернов Ю.И., Васин М.В., Батищева Г.А. Патофизиологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1992. – Т. 57, № 4. – С. 67–72.
9. Flaherty J.T., Weisfeldt M.L. Reperfusion injury // *Free Radic. Biol. Med.* – 1988. – Vol. 5, No. 5–6. – P. 409–419.
10. Novakova O. Phospholipid metabolism in the myocardium during ischaemia and reperfusion // *Physiol. Biochemol.* – 1990. – Vol. 39, No. 2. – P. 113–118.
11. Лебедев А.В. Итоги науки и техники. – М. : ВИНТИ, 1990. – Т. 33 : Липиды – ионофоры и каналоформеры. – 212 с. – (Биофизика).
12. Лебедев А.В., Донецкая С.В., Негреску Е.В. Вклад витамина Е в общий пул липидорастворимых антиоксидантов плазмы, эритроцитов и тромбоцитов, и цельной крови человека // IV Конференция “Биоантиоксидант”, тезисы докладов 2–4 июня 1992. – М. : ИХФ, 1993. – Т. 1. – С. 46–47.

13. Лебедев А.В., Стояновский Д., Каган В.Е. Действие витамина С, Е, Р в комплексе с катионами железа на перенос ионов Са и Сl - через липидный бислой // IV Конференция "Биоантиоксидант", тезисы докладов 2–4 июня 1992. – М. : ИХФ, 1993. – Т. 1. – С. 48–49.
14. Антиоксиданты, перекисное окисление липидов и рецепторзависимое увеличение концентрации Са²⁺ в тромбоцитах человека / Е.В. Негреску, А.В. Лебедев, Г.Н. Балденков и др. // *Вопр. мед. химии.* – 1992. – Т. 38(1). – С. 36–39.
15. Free radical membrane scavengers in myocardium of rats of different age exposed to chronic hypoxia / A.V. Lebedev, S.M. Sadretdinov, V. Pelouch et al. // *Biomed. Biochim. Acta* – 1989. – Vol. 48, No. 2/3. – P. S122–S125.
16. Marx J.L. Oxygen free radicals linked to many diseases // *Science.* – 1987. – Vol. 235. – P. 529–531.
17. Slater T.F. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation // *Methods. Enzymol.* – 1984. – Vol. 105. – P. 283–293.
18. Measurement of n-alkanals and hydroxyalkanals in biological samples / A.E. Holley, M.K. Walker, K.H. Cheeseman et al. // *Free. Radic. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 15. – P. 281–289.
19. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., Меерсон Ф.З. Увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты сердца при адаптации крыс к коротким стрессовым воздействиям // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 1987. – No. 10. – P. 411–413.
20. Са²⁺ – транспортирующая система и повреждение мембраны саркоплазматического ретикулума левого желудочка сердца крысы при ишемии и реперфузии / Т.Г. Сазонтова, М. Белкина, Сяндюнь Фу и др. // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 1994. – No. 2. – С. 130–131.
21. Response to ischemia-reperfusion injury in hypertrophic heart: role of free-radical metabolic pathways / G. Batist, W. Merserceu, B.-A. Malashenko et al. // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80, No. 5, Suppl. – P. 10–13.
22. Singal P.K., Kirshenbaum L.A. A relative deficit in antioxidant reserve may contribute in cardiac failure // *Can. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 6, No. 2. – P. 47–49.
23. Саарма Ю.М., Мехилане Л.С. Фармакокинетика психо-

- тропных препаратов и вопросы их терапевтической эффективности : обзор // Вестн. АМН СССР. – 1979. – С. 87–90.
24. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при remodelировании сердца крыс после экспериментального инфаркта / Т.Ю. Реброва, Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев и др. // Кардиология. – 2007. – № 6. – С. 41–45.
 25. Кирк Е.С., Сонненблик Э.Г. Топография ишемии и некрозов, возникающих в результате окклюзии коронарных артерий, Патофизиология пограничной зоны // Метаболизм миокарда : 3-й Советско-американский симпозиум / под ред. Е.И. Чазова, Х.Е. Моргана. – М. : Медицина, 1979. – [Т.] 2. – С. 408.
 26. Буйа Л.М. Основные патологические процессы в миокарде, связь с иокардиопатиями // Физиология и патофизиология сердца / под ред. Н. Сперелакиса. – М. : Медицина, 1990. – [Т.] 1. – С. 67–89.
 27. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
 28. Ланкин В.З. Перекиси липидов и атеросклероз. Гипотеза: роль холестерина и свободнорадикального перекисного окисления липидов в изменении свойств клеточных мембран при гиперхолестеринемии и атеросклерозе // Кардиология. – 1980. – № 8. – С. 42–47.
 29. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и инфаркта и их фармакологическая регуляция / А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, Л.В. Кактурский и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1992. – № 2. – С. 5–15.
 30. Сравнительная эффективность эмоксипина и оксипутирата натрия при экспериментальной ишемии миокарда / С.А. Афанасьев, Е.Д. Алексеева, И.Б. Бордамова и др. // Экспериментальная и клин. фармакология. – 1994. – № 4. – С. 24–26.
 31. Афанасьев С.А., Свирко Ю.С., Лаптев Б.И. Особенности действия природного антиоксиданта – аскорбиновой кислоты при гипоксии и реоксигинации изолированного сердца // Тез. Всесоюз. конф. “Биоантиоксидант”. – М., 1989. – С. 159–160.

32. Сравнительная оценка кардиопротекторного действия природных антиоксидантов карнозина и аскорбиновой кислоты / Б.И. Лаптев, С.А. Афанасьев, Ю.С. Свирко и др. // Тез. конф. “Синтез, фармакологические и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ”. – Волгоград, 1989. – С. 136–137.
33. Дюмаев К.М., Смирнов Л.Д. Строение и реакционная способность производных 3-оксипиредина при электрофильном замещении // Успехи химии. – 1975. – № 10. – С. 1788–1804.
34. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты и синтетические ингибиторы радикальных процессов // Успехи химии. – 1975. – № 10. – С. 1871–1886.
35. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. – М. : Мир, 1999. – 178 с.
36. Кольцова Е.А., Максимов О.Б. Хиноидные пигменты иглокожих. VII. Пигменты морских ежей *Diadema Setosum* и *D.Savignije* // Химия природных соединений. – 1981. – Т. 1. – С. 115–116.

ГЛАВА 3

ЗАЩИТА МИОКАРДА ПРИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ КОРОНАРНОЙ РЕПЕРFUЗИИ

В настоящее время необходимость раннего и полного восстановления коронарного кровотока при развитии острого инфаркта миокарда сомнения не вызывает [1, 2]. Только восстановление коронарного кровообращения позволит на следующем этапе лечения восстановить миокардиальную функцию, достигнуть существенного улучшения в клиническом течении заболевания. Именно это направление в лечении острого инфаркта миокарда являлось доминирующим на протяжении последних 30 лет и принесло существенный прогресс в улучшении прогноза острого ИМ, в снижении частоты развития его рецидивов, тяжести синдрома коронарной и сердечной недостаточности. Тем не менее, сердечная недостаточность вследствие развития некроза миокарда и последующих процессов ремоделирования сердца остается актуальной проблемой и в наши дни. Спасение миокарда в экстремальной ситуации острой ишемии, восстановление его функции является ключом к решению этой проблемы. Насколько эффективен метод коронарной реперфузии в сохранении жизнеспособного миокарда? Являются ли опасными реперфузионные оглушение и повреждение миокарда при восстановлении коронарного кровотока?

Поиск ответа на эти вопросы имеет давнюю историю экспериментальных и клинических исследований [3–7]. Идея применения кардиопротекции в различ-

ных ее вариантах в условиях экстремального воздействия на миокард является логически верной, и ее правота многократно была подтверждена в экспериментальных работах. Тем не менее, в реальной клинической практике по-прежнему остается перспективой будущего подтверждение ее эффективности у больных ИМ. Совсем другая ситуация сложилась в сердечно-сосудистой хирургии, где потребность в продолжительных операциях требует проведения кардиopleгии с последующей реоксигенацией и восстановлением миокардиальной функции. Острота постановки вопроса проведения эффективной кардиопротекции в кардиохирургии посредством кардиopleгии в отличие от терапевтической практики сделала защиту миокарда обязательным и безальтернативным условием таких операций. Но актуальность поиска эффективной защиты после снятия кардиopleгии и реоксигенации миокарда в этой области кардиологии также не вызывает сомнения [8].

И все же, в какой степени обязательной является кардиопротекция от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда на клинической модели острого тромбоза коронарной артерии и его последующего устранения и восстановления коронарной перфузии? Необходимо сказать, что и до настоящего времени четкого ответа на этот вопрос мы не знаем. В национальных методических рекомендациях по лечению ИМ нет ответа на необходимость профилактического введения фармакологического агента для предупреждения состояния миокардиального “оглушения” или феномена “no-reflow”, реперфузионных аритмий или острой сердечной недостаточности [9–11].

Причиной этого факта в первую очередь является

сложность патогенетических процессов ишемического и реперфузионного воздействия на миокард, сложность последующей эволюции во времени поврежденного миокарда и процессов его гибели и восстановления. Широкий спектр патофизиологических составляющих, ответственных за конечный результат лечения, направленного на защиту миокарда, делает такую оценку чрезвычайно сложной и неоднозначной.

В историческом аспекте поиска ответа на эти вопросы в экспериментальной кардиологии был введен целый ряд определений, характеризующих такие патофизиологические феномены, как “оглушение” и “гибернация” миокарда, феномены невосстановления кровотока (“no-reflow”), прекондиционирования и посткондиционирования [4, 12–17].

Представляется очевидным факт того, что вопросы спасения миокарда уже на уровне клетки и защиты внутриклеточного метаболизма ждут своей очереди для включения в стандарты клинической практики кардиолога.

В своей работе мы исходили из концепции, что, несмотря на реперфузионное повреждение миокарда, необходимость реперфузии при ишемии не вызывает сомнения ввиду преобладания положительного лечебного эффекта восстановления коронарного кровообращения [1–2, 17–19]. Поиск возможности улучшения лечебного эффекта коронарной реперфузии в результате дополнительного применения антиоксидантных и цитопротекторных препаратов являлся целью нашего исследования.

В этой главе мы хотим представить данные, отражающие опыт применения биоантиоксиданта эхинорома в качестве кардиопротектора от ишемического и

реперфузионного повреждения у больных ИМ при достижении коронарной реперфузии.

Начиная исследование терапевтической эффективности препарата Гистохром, мы ориентировались на то, что активным началом этого препарата является природный биоантиоксидант (Эхинохром-2,3,5,7,8-пентагидрокси-6-этил-1,4-нафтахинон). Действие гистохрома реализуется в двух качествах: “перехватчика” свободных радикалов и хелатора катионов железа [3]. Эффективность гистохрома на порядок превышает эффективность синтетического антиоксиданта дибунола и природного токоферола [6, 13]. Подробно свойства гистохрома и механизмы, определяющие его биологическую активность, изложены в главе 1.

В проведенном нами клиническом исследовании изучалась эффективность защиты миокарда гистохромом от реперфузионного повреждения при системной тромболитической терапии у больных острым ИМ.

В основе концепции о необходимости эффективной защиты сердца от реперфузионного повреждения лежит предположение о том, что профилактическая защита миокарда перед открытием окклюзированной КА позволит получить дополнительный благоприятный клинически значимый эффект. В качестве критериев такой эффективности мы рассматривали изменения показателей, отражающие:

- нестабильность сердечного ритма в виде реперфузионных аритмий;
- размер и динамику развития очага ишемического повреждения и некроза;
- биохимические проявления активации процессов перекисного окисления липидов;
- неблагоприятные изменения гемодинамики как в

- острый период, так и период относительной стабилизации патологического процесса;
- благоприятный характер клинического течения заболевания.

Несомненно, эти показатели миокардиальной функции не отражают в полной мере всю глубину изменений, происходящих при развитии ишемии и последующей реперфузии. Однако они являются доступными для широкого клинического использования и дают общее представление о принципиальной возможности воздействия на патологический процесс.

Диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался согласно общепринятым критериям ВОЗ (1980). Важным критерием включения пациентов в исследование было их поступление в стационар в первые 6 ч от начала симптомов развития заболевания. Восстановление антеградного коронарного кровотока осуществляли посредством внутривенного “болеусного” (в течение 5 мин) введения 750000–1000000 ЕД препарата нативной стрептокиназы. Реканализацию КА подтверждали коронарной ангиографией (КАГ), которую выполняли в среднем через $1,4 \pm 0,9$ ч после введения тромболитического агента. При сохранении окклюзии коронарной артерии проводили дополнительное селективное введение стрептокиназы или применяли механическое разрушения тромба для открытия артерии. У всех пациентов, включенных в исследуемые группы, восстанавливался коронарный кровоток 2–3 степени (TIMI) с достижением реперфузии миокарда. Важно подчеркнуть, что в те годы, когда выполнялось это исследование, в клиническую практику еще не был внедрен метод баллонной коронарной ангиопластики и стентирования остаточного стеноза артерии. После

тромболитической и/или механической реканализации оставался разной степени выраженности стеноз инфаркт-связанной артерии, который мог определять в перспективе развитие рецидива ишемии миокарда в клинических ее проявлениях как ИМ, постинфарктная стенокардия, сердечная недостаточность. Пациенты с острым ИМ с успешной тромболитической реперфузией, включенные в исследование, были рандомизированы в группу лечения гистохромом (46 человек) и в группу, где реперфузионная терапия проводилась стандартно, без лечения гистохромом (40 человек). Анализ групп подтвердил их однородность на момент рандомизации по полу, возрасту, факторам риска ИБС, локализации и размеру очага ишемического поражения миокарда, времени от начала симптомов заболевания до начала лечения. Все пациенты, включенные в исследование, с момента поступления в палату интенсивной терапии также получали лечение согласно национальным рекомендациям экспертов по ведению больных ИМ. Гистохром в виде 1% раствора смеси ди- и тринатриевой солей эхинохрома вводили внутривенно болюсом за 10 мин перед проведением тромболитика в дозе 100 мг. Повторное введение гистохрома осуществляли таким же образом через 1 ч после введения тромболитика. Такое введение препарата имело целью получить наибольший терапевтический эффект именно при открытии коронарной артерии и реперфузии очага ишемического поражения. Препарат должен был защитить клетки сердечной мышцы от реперфузионного “скачка” кислородного и кальциевого повреждения миокарда. Со 2-х сут у 20 больных основной группы лечения гистохромом продолжалось его курсовое введение по 100 мг внутривенно однократно в сутки

на протяжении 10 дней, тогда как у остальных пациентов этой группы введение препарата прекращали.

Необходимость пролонгированной кардиопротекции гистохромом диктовалась наличием у пациентов нестабильности коронарного кровообращения, миокардиальной функции и электрофизиологических нарушений, свойственных острому периоду ИМ. Очевидно, что эти клинические проявления миокардиальной нестабильности отражают последующую эволюцию патофизиологических процессов, которые не прекращаются одновременно после возобновления коронарного кровообращения.

Контрольное ангиографическое исследование для подтверждения факта открытия коронарной артерии после тромболизиса было проведено у 25 (89,3%) больных основной и 33 (94,3%) контрольной групп. Повторная коронарная ангиография для подтверждения проходимости артерии и определения степени ее остаточного стеноза была выполнена на 3-й неделе у 30 (65%) пациентов группы лечения гистохромом и 28 (70%) группы проведения тромболизиса без защиты гистохромом.

В качестве критериев оценки эффективности защиты миокарда использовали клинические симптомы тяжести повреждения миокарда: степень выраженности сердечной недостаточности, развитие реперфузионных аритмий или других осложнений заболевания. Инструментальные и лабораторные методы исследования включали оценку динамики формирования очага ИМ с помощью электрокардиографического и биохимического (серийный анализ активности креатинфосфокиназы) методов, а также изменения локальной и общей сократительной функции левого желудочка

методом рентгеноконтрастной вентрикулографии. Более специфическим методом оценки патологического процесса реперфузионного поражения миокарда в нашем исследовании являлось определение выраженности активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и их динамики после тромболитика. С этой целью выполняли серийное определение концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови методом спектрофотометрии.

3.1. Клиническая эффективность использования гистохрома для защиты от реперфузионного повреждения при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда. Реперфузионные аритмии

Одним из наиболее очевидных клинических проявлений синдрома реперфузии у больных ИМ является развитие ранних реперфузионных нарушений сердечного ритма. Это явление неоднократно было подтверждено как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. В качестве диагностического критерия достижения коронарной реперфузии этот признак часто применяют в практической кардиологии [20–24]. Другому клиническому аспекту развития реперфузионных аритмий (РА) – риску развития нарушений сердечного ритма, угрожающих жизни больного уделяется значительно меньше внимания, что объясняется возможностью быстрого купирования таких нарушений и их “благоприятному” (кратковременному) характеру. В подавляющем большинстве крупных клинических исследований, где не ставилось конкретной задачи определения риска развития РА из-за кратковременности периода их присутствия, эти нарушения

сердечного ритма просто не были выявлены или дифференцированы от других аритмий при развитии ИМ [24].

В аритмогенез этого вида аритмий сердца в процессе достижения миокардиальной реперфузии включают стимуляцию адренергических рецепторов, нарушение жирового метаболизма с аккумуляцией лизофосфолипидов, расстройство ионного гомеостаза Ca^{++} и K^+ и развитие оксидантного стресса, вызванного свободными радикалами [25–27]. Общим связующим звеном указанных механизмов является увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} [28]. Кальциевая перегрузка вызывает комплекс аритмогенных сдвигов в электрофизиологических свойствах мембран, таких как снижение потенциала покоя, уменьшение амплитуды и длительности потенциала действия. Эти изменения увеличивают вероятность возникновения эктопических очагов, нарушения проводимости электрического импульса, способствуют генерации Ca^{++} зависимых постдеполяризаций [29, 30], составляющих основу “триггерной” активности миокарда. Замедление электрической проводимости приводит к развитию желудочковых аритмий по механизму “re-entry” [31]. Экспериментальные исследования, проведенные с помощью эпи- и эндокардиального картирования, показали, что наиболее вероятным механизмом инициации реперфузионных аритмий является аномальный автоматизм [32]. В этом случае “триггерная” активность становится наиболее вероятным механизмом развития реперфузионных нарушений ритма [33]. Профилактическая терапия скавенджерами свободных радикалов в виде “коктейля” супероксиддисмутазы, каталазы и маннитола не изменяла элект-

рофизиологических параметров сердечной мышцы до или во время ишемии, но ускорила восстановление потенциала покоя и продолжительность потенциала действия, а также уменьшила частоту развития реперфузионных аритмий [34].

В клинической практике при проведении тромболитического препарата складывается ситуация, подобная моделированию реперфузионных аритмий в экспериментальных условиях. Отличительной чертой реперфузионных аритмий при проведении тромболитического препарата является непосредственная связь их появления с введением тромболитического препарата. Реперфузионные аритмии различаются по типу, частоте проявления и степени опасности для жизни больного [35]. Часто регистрируют желудочковую экстрасистолию (30–70%), синусовую брадикардию (20–25% пациентов), ускоренный идиовентрикулярный ритм, который считают наиболее специфическим проявлением реперфузии миокарда (40–50%), пароксизмальную наджелудочковую тахикардию и мерцательную аритмию (20%). Особого внимания заслуживают нарушения сердечного ритма, несущие непосредственную опасность для жизни больного. К таким аритмиям следует отнести пароксизмальную желудочковую тахикардию (80%) и фибрилляцию желудочков (7–12%), а также нарушение атриовентрикулярной проводимости (2,5–10%), которое наиболее часто возникает при нижней локализации ИМ. В клиническом исследовании ISAM (1986) с большей частотой регистрировали желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), желудочковые куплеты, желудочковые ускоренные ритмы и тахикардии в течение первых 3 ч от начала инфузии стрептокиназы. Подобные результаты были получены и в Германском многоцент-

ровом исследовании [36]. Предположительное время возникновения реперфузионной фибрилляции желудочков (ФЖ) составляло около 30 мин после начала внутривенного тромболизиса, что объясняется различной фибринолитической активностью исследуемых препаратов. В исследовании Boissel J.P. (1996), выполненном по материалам многоцентрового двойного слепого исследования EMIP, время возникновения реперфузионной ФЖ составило около 30 мин после начала тромболизиса, а частота развития ФЖ при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе была значительно выше, чем в стационаре (2,5 против 1,6%). Эти результаты определенно подтвердили повышение риска развития ФЖ при реперфузии, особенно в ранние сроки развития ИМ [37, 38]. Риск развития нарушения сердечного ритма увеличивался при проведении тромболитической терапии на догоспитальном этапе в условиях ограниченного контроля сердечного ритма и возможности оказания эффективных лечебных действий.

Вышесказанное вполне определенно свидетельствует о том, что одним из направлений, позволяющих улучшить клиническую картину при проведении реперфузионной терапии, могут быть мероприятия, направленные на профилактику или эффективную терапию РА при проведении тромболизиса. Появление желудочковой экстрасистолии или значительное учащение регистрации желудочковых экстрасистол часто является самым первым признаком наступления реперфузии ишемизированного миокарда. Данные литературы и наш собственный опыт свидетельствуют, что выраженность этого признака по тяжести может значительно варьировать у различных пациентов, но частота его выявления остается высокой [21, 22, 37–

39]. Результаты исследований проведенных в клиниках НИИ кардиологии показали, что желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) IVa и IVб классов (по классификации Lown–Wolf) возникали у всех пациентов при тромболитической реперфузии. Причем количество эпизодов ЖЭС IVa и IVб классов резко нарастало в первые 30 мин периода реперфузии. В последующие 10 ч количество ЖЭС указанных классов прогрессивно уменьшалось: к 5-му ч их количество снизилось на $37,9 \pm 6,2\%$, а к 8-му ч от момента реперфузии практически достигло дореперфузионного уровня. У пациентов, которым перед тромболизисом внутривенно вводили гистохром, динамика частоты эпизодов и количества желудочковых экстрасистол была сходной с таковой в группе сравнения в первые 30 мин, но снижение этих показателей в последующем происходило существенно быстрее: к 4-му ч реперфузионного периода на $62,8 \pm 5,6\%$ по сравнению с максимальными значениями показателя, а к 5-му ч количество эпизодов ЖЭС IVa и IVв классов снижалось до исходного уровня. У пациентов с профилактическим введением гистохрома перед тромболизисом частота возникновения ЖЭС не превышала 20% против 100% присутствия у пациентов без профилактического введения гистохрома (рис. 3.1).

Количество эпизодов ЖЭС высокой градации в нашем исследовании в контрольной группе было больше ($6,5 \pm 1,5$ против $0,2 \pm 0,1$, $p < 0,01$), чем у пациентов, получавших перед началом тромболизиса гистохром. ЖЭС IVa и IVв градаций в группах возникали с момента открытия коронарной артерии, но длительность их существования в реперфузионном периоде существенно различалась. Желудочковая экстрасистолия

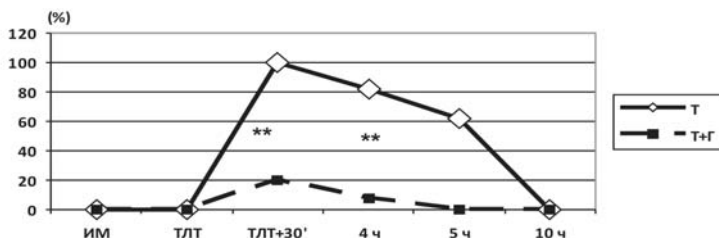


Рис. 3.1. Динамика частоты развития ЖЭС IVa и IVb классов после тромболитической реперфузии без протекции и с протекцией гистохромом у больных инфарктом миокарда. Здесь и далее обозначены группы сравнения: “Т” – тромболитиз без протекции гистохромом; “Т+Г” – тромболитиз с профилактической защитой гистохромом; по шкале абсцисс указано время от начала введения тромболитика; достоверность различия по критерию “t” Стьюдента: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

высоких градаций в группе без гистохрома сохранялась до 9-го ч от момента восстановления коронарного кровотока, а в основной группе – только в течение 4 ч. Количество ЖЭС низких градаций в группе с профилактическим введением гистохрома также было меньше после достижения коронарной реперфузии.

Особый интерес представляет влияние гистохрома на частоту появления у пациентов ускоренного идиовентрикулярного ритма (рис. 3.2). Это явление принято рассматривать как наиболее специфичное нарушение сердечного ритма для реперфузионных аритмий [24, 41–43]. До момента открытия КА у всех пациентов, включенных в исследование, не было зарегистрировано ни одного эпизода УИВР. Эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма (УИВР) в контрольной группе возникали сразу после открытия коронарной

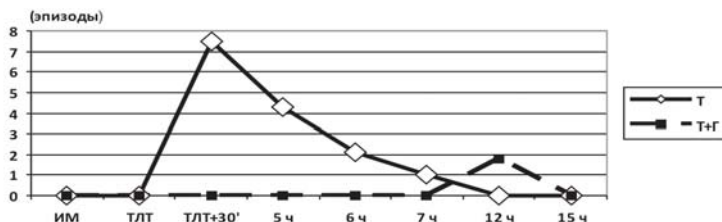


Рис. 3.2. Динамика частоты эпизодов развития УИВР после тромболитической реперфузии без протекции и с протекцией гистохромом у больных инфарктом миокарда. По шкале абсцисс указано время от начала тромболитической терапии (ТЛТ) в минутах и часах

артерии и достигали максимального уровня ($7,5 \pm 1,4$) в первые 30 мин, снижались на $57,6 \pm 8,2\%$ к 5-му ч и сохранялись в течение последующих 6 часов. У пациентов, которым перед тромболизисом вводили гистохром, УИВР регистрировали достоверно позже: с 12-го ч ($1,8 \pm 0,7$ эпизод) по 17-й ч реперфузионного периода. Продолжительность регистрации эпизодов УИВР у этих пациентов была в 2 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($3,2 \pm 0,9$ ч против $6,9 \pm 1,4$ ч, $p < 0,05$).

Таким образом, в контрольной группе мы наблюдали типичную картину, когда эпизоды УИВР появлялись сразу же после открытия артерии и сохранялись в течение 8 ч, тогда как при использовании гистохрома возникновение этого вида аритмии происходило значительно позднее ($p < 0,05$): с 10-го по 16-й ч реперфузионного периода. По нашим данным, время регистрации наибольшего количества эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма в группах боль-

ных, получавших гистохром, приходилось на $12,5 \pm 4,2$ ч от момента открытия коронарной артерии против $0,5 \pm 0,9$ ч у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Количество эпизодов УИВР у больных, составляющих контрольную группу, также было больше: $7,5 \pm 1,4$ против $1,9 \pm 0,6$ в группе пациентов, у которых защита от реперфузионного повреждения проводилась гистохромом, $p < 0,01$.

У одного пациента, получавшего гистохром, в реперфузионном периоде возникла фибрилляция желудочков (3,6 против 11,4% в контрольной группе). При использовании гистохрома у пациентов реже возникали пароксизмы суправентрикулярной и желудочковой тахикардии (3,6 против 22,9% в группе контроля). Частота нарушений проводимости и возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий в рассматриваемых группах не различались (табл. 3.1).

По нашему мнению, представленные данные свидетельствуют, что применение гистохрома у больных инфарктом миокарда перед тромболитической реканализацией коронарной артерии не только уменьшало частоту возникновения эпизодов и количества ЖЭС, но и значительно сокращало время их существования в реперфузионном периоде. Достоверное снижение частоты появления желудочковых экстрасистол высоких градаций свидетельствует о повышении уровня безопасности реперфузионной терапии. Существенная задержка во времени появления эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма, как наиболее специфического критерия реперфузионной аритмии при использовании гистохрома, вероятно, была связана с замедлением развития очага ишемического некроза [44].

Таблица 3.1. Частота и виды нарушений сердечного ритма зарегистрированных после тромболитической реканализации коронарной артерии.

Виды нарушений ритма сердца	Тромболизис без протекторов (n=40)	Тромболизис с профилактическим введением гистохрома (n=46)
Фибрилляция желудочков	5 (12,5%)	1 (3,8%)
Пароксизмальная ЖТ	9 (22,5%)	1 (3,8%) *
Пароксизмальная СВТ	5 (12,5%)	2 (4,3%)
ЖЭС	40 (100,0%)	10 (21,7%)**
Фибрилляция предсердий	4 (10,0%)	3 (6,5%)
AV-блокада II степени	6 (15,0%)	5 (10,9%)
AV-блокада III степени	3 (7,5%)	1 (3,8%)
Отсутствие аритмии	6 (15,0%)	24 (52,2%***)

Примечание: здесь и далее в таблицах обозначены достоверность различия по критерию "t" Стьюдента: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Динамика развития и оценка размера инфаркта миокарда

Во многих экспериментальных и клинических работах было показано, что обширность поражения миокарда является существенным фактором, определяющим тяжесть и прогноз заболевания [45, 46]. К сожалению, точность определения этого важного критерия существенным образом различается при различных методах его оценки и зависит от времени исследования, чувствительности, специфичности и корректности применения метода. К наиболее известным и клинически применимым методам определения размера ИМ следует отнести биохимические методы опреде-

ления активности или концентрации миокардиальных ферментов и белков; метод радиоизотопной скинтиграфии с препаратами талия и технеция. Все большее применение находят методы оценки протяженности зон асинергии миокарда – при ультразвуковом исследовании или рентгеноконтрастной вентрикулографии [43]. Наиболее простым и широкодоступным методом для практического применения остается электрокардиографический. Применение метода ЭКГ-оценки размера и динамики развития ИМ начиналось с работ Maroko P. и Braunwald E. по картированию изменений сегмента ST [4], а в дальнейшем этот метод развивался в работах Hillis L.J., Виноградова А.В. и других исследователей [45, 47]. ЭКГ метод оценки размера ИМ удобен и тем, что позволяет оценивать динамику развития как ишемического повреждения, так и эволюцию этого процесса в некроз миокарда на протяжении информативного периода времени. Наиболее простым и приближенным к принятым в широкой клинической практике критериям клинической электрокардиографии является количественная оценка размера ИМ по методу, предложенному Silvester J. и усовершенствованному его коллегами [47]. Это метод балльной оценки признаков некроза миокарда по стандартной ЭКГ с последующим определением индекса протяженности поражения левого желудочка сердца, он удобен в применении, хорошо верифицирован и адаптирован к инфаркту миокарда разной локализации.

Новым аспектом применения перечисленных выше методов контроля за очагом ишемического поражения стала разработка неинвазивных диагностических критериев достижения реперфузии миокарда при проведении внутривенного тромболитика у больных. Акту-

альность поиска таких критериев стала очевидной после доказанной эффективности ранней (в первые 2–3 ч) реперфузии в улучшении ближайшего и отдаленного прогноза у больных острым ИМ [48]. Отсутствие косвенных признаков коронарной реперфузии после ТЛТ позволит предпринять обоснованную попытку экстренной баллонной ангиопластики и, наоборот, появление таких критериев позволит проводить менее агрессивное лечение. В настоящее время наиболее известными являются следующие критерии достижения коронарной реперфузии:

- клинические – купирование болевого синдрома, развитие реперфузионных аритмий;
- биохимические – быстрое нарастание концентрации миокардиальных белков или активности внутриклеточных ферментов в сыворотке крови с ранним достижением их пика, значительное повышение активности в плазме крови эндогенной супероксиддисмутазы (СОД);
- электрокардиографические – быстрая положительная динамика ЭКГ-показателей, отражающих ишемическое повреждение (сегмент ST-T) и некроз (комплекс QRS) миокарда.

Наиболее простыми признаками возможного достижения коронарной реперфузии являются клинические и прежде всего – исчезновение или значительное снижение интенсивности болевого синдрома. По данным исследования ТЕАНАТ (Thrombolysis Early in Heart Attack Trial), при балльной оценке болевого синдрома снижение его тяжести на 50% являлось критерием открытия КА. Однако различие порога болевой чувствительности у больных и необходимость проведения интенсивной обезболивающей терапии уже на

догоспитальном этапе вносят существенные ограничения в оценку его тяжести.

Другим клиническим признаком реперфузии, дополняющим первый, может явиться нарушение сердечного ритма, возникшее непосредственно после проведения ТЛТ. Наиболее частыми видами таких нарушений являлись желудочковые экстрасистолы, ускоренный идиовентрикулярный ритм, синусовая брадикардия, нарушения а-в проводимости, а в отдельных случаях — пароксизмы тахикардии или фибрилляции желудочков. В клинических исследованиях реканализации КА, проведенных с ангиографическим контролем, возникновение преходящих нарушений сердечного ритма было отмечено у 74–84% больных [25, 39, 44, 49, 50]. В исследовании Смирнова А.А. [38], по данным суточного мониторирования ЭКГ, у 63 больных острым ИМ после ТЛТ с проведением коронарографического контроля было найдено, что коронарная реперфузия сопровождалась учащением желудочковой экстрасистолии в течение 8 ч от начала тромболитизиса с максимальной выраженностью экстрасистолии в первые 30–90 мин. В этот же временной интервал после реперфузии правой КА в 11% случаев развивалась фибрилляция желудочков, было отмечено нарушение а-в проводимости и учащение желудочковой экстрасистолии. Реперфузия в бассейне правой КА (нижняя локализация ИМ) нередко сопровождалась возникновением синусовой брадикардии.

Из биохимических маркеров открытия КА наиболее известны быстрое повышение активности миокардиальных ферментов в сыворотке крови [51–54]. Как в экспериментальных, так и в больших клинических исследованиях было показано, что реперфузия при

ТЛТ сопровождается быстрым и большим по сравнению с контролем выходом ферментов в кровотоки и более быстрым их исчезновением при сопоставимых размерах ИМ [55]. Такое изменение динамики активности миокардиальных ферментов в сыворотке крови, по мнению большинства исследователей, обусловлено не только улучшением условий их диффузии из ткани, но и повышением выхода из клетки [56]. Подобные результаты были получены для таких биохимических миокардиальных маркеров повреждения, как общая и миокардиальная фракции фермента креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, альфа-диоксипутиратдегидрогеназы, а также миокардиальных белков группы тропонина и миоглобина. Отличительной чертой используемых ферментных и белковых маркеров миокардиального повреждения является их кардиоспецифичность (МВ-КФК, тропонин I), а самого биохимического метода — прямая связь их определения в кровотоке с гибелью миокардиальных клеток. Как показало сравнение различных биохимических маркеров, наиболее ранними являются миоглобин и тропонин I. В исследовании Jurlander В. (1996) скорость нарастания концентрации миоглобина ко 2-му ч после ТЛТ при достижении реперфузии примерно в 3 раза превышала контрольную [57]. Zabel M. et al. (1993) и Apple F. (1996) нашли, что уже к 90-й мин после начала ТЛТ ранний подъем кривой нарастания концентрации миоглобина свидетельствовал об открытии КА, как и раннее время достижения ее пика [58, 59]. По данным исследования TIMI 10A, в котором оценивали диагностическую ценность миоглобина, МВ-КФК и тропонина I для подтверждения сохранения окклюзии КА после тромболитического лечения, было показано, что уро-

вень концентрации миоглобина ниже 469 ng/ml; МВ-КФК менее 11,5 ng/ml и тропонина I – 1,1 ng/ml свидетельствует о неэффективности реперфузионной терапии. Скорость нарастания концентрации к 60-й мин после ТЛТ для миоглобина, МВ-КФК и тропонина I была значительно выше при реперфузии. Диагностическая чувствительность и специфичность у биохимических маркеров была выше по сравнению с клиническими (боль и реперфузионные аритмии) и ЭКГ критериями. В то же время, учитывая различие в силе и скорости тромболитического действия, как и в способах введения фибринолитических препаратов, было указано на возможные колебания диагностической точности предлагаемых критериев. Интересным является применение биохимических маркеров реперфузии, которые позволяют судить не только о факте открытия КА и полноты восстановления миокардиального кровотока, но и выраженности реперфузионного повреждения [60–62]. Таким маркером явилась активность СОД в плазме крови, по уровню которой судили о степени восстановления миокардиального кровотока через 1 ч после выполнения БАП [62]. Активность СОД не изменялась в группе без достигнутой реперфузии или при наличии феномена “no-reflow”. Величина активности СОД коррелировала со степенью последующего улучшения миокардиальной сократительной функции левого желудочка ($r=0,82$, $p<0,001$). Чувствительность и специфичность метода составила 86 и 89% соответственно.

Коронарная реперфузия изменяет также и естественную динамику ЭКГ показателей, отражающих электрофизиологические свойства миокарда в очаге ишемического поражения. При сопоставимых вели-

чинах показателей суммарного подъема сегмента ST и амплитуд зубца R в грудных отведениях (V_1-V_6) после восстановления антеградного кровотока происходило снижение суммарного смещения сегмента ST во всех временных интервалах в группе с достигнутой реперфузией. Суммарная величина амплитуд зубцов R в грудных отведениях уменьшилась, а величина зубцов Q увеличилась в группах в течение первых 12 ч. В последующем в группе с реперфузией было зарегистрировано увеличение суммарной величины зубцов R и уменьшение зубцов Q, тогда как в контрольной существенной динамики комплекса QRS не происходило. Такая динамика ЭКГ в основной группе была расценена как положительная, т.к. коррелировала с восстановлением общей и локальной сократительной функции левого желудочка и клиническим течением заболевания [63, 64]. Такие изменения ЭКГ показателей были подтверждены при векторкардиографическом контроле сегмента ST и комплекса QRS, а также данными перфузионной сцинтиграфии с $^{99}\text{Tc-m-Sestamibi}$ (SPECT) [65].

Kosuge M. и соавт. у части больных с реканализацией КА находили усиление ангинозной боли, которая сопровождалась увеличением подъема сегмента ST. В других исследованиях после открытия КА при кратковременном (в течение 5 мин) повышении сегмента ST наступала фаза быстрого его снижения, которая за 30-минутный интервал достигала более низких значений, чем у больных без реканализации артерии. Подобные изменения связывали с проявлением реперфузионного повреждения миокарда. Быстрая динамика формирования отрицательного зубца T после достижения реперфузии отмечалось у 98% больных и выра-

женность этих изменений к 48-му ч и на 18-е сут коррелировала с меньшей активностью сывороточной КФК и меньшей протяженностью зоны гипокинезии, что свидетельствовало о соответствии такой динамики зубца Т сохранению большей области жизнеспособного, но оглушенного миокарда [66]. В некоторых исследованиях для выявления ЭКГ признаков реперфузии успешно применяли визуальный мониторный контроль за сегментом ST, а также суточное мониторирование ЭКГ [67].

Метод суточного мониторирования ЭКГ также позволяет получить достаточно полную информацию о динамике нарушений сердечного ритма, эпизодов ишемии и реперфузии, но следует отметить, что получение этой информации имеет ретроспективный характер и, следовательно, низкую информационную оперативность.

Таким образом, применение в качестве неинвазивного диагностического критерия достижения коронарной реперфузии динамики сегмента ST-T было принято большинством исследователей, а оценка его в клинических исследованиях показала практическое удобство и хорошую прогностическую точность [68–70].

Одним из способов повышения чувствительности метода диагностики открытия КА при ТЛТ считают комбинирование клинических, биохимических и ЭКГ критериев реперфузии. В ретроспективном исследовании Iraguirre H. et al. [71] при внутривенном проведении ТЛТ СК в дозе 1,5 млн ЕД в течение 1 ч или 100 мг альтеплазы в течение 3 ч у больных в первые 6 ч развития острого ИМ была проведена такая оценка. Клиническими критериями открытия КА было нали-

чие не менее двух признаков реперфузии в течение 2 ч от начала тромболиза:

- значительное ослабление боли (снижение на 5 пунктов по 10-бальной шкале субъективной оценки);
- уменьшение более чем на 50% суммарного подъема сегмента ST;
- резкое начало повышения уровня активности КФК с достижением диагностического уровня (2-кратное превышение верхней границы нормы или базального уровня ферментемии).

Признаки успешной реперфузии были выявлены у 64% больных, получивших ТЛТ. Указанные критерии имели чувствительность 96%, специфичность 66% и положительную прогностическую значимость 86%, что было выше в сравнении с подобными показателями по отдельным критериям. Косвенный метод диагностики достижения реперфузии миокарда после ТЛТ, основанный на сочетании клинических и ЭКГ признаков, имеет достаточно высокую чувствительность и специфичность в диагностике реперфузии миокарда. Однако такое сочетание признаков встречается лишь у 9% больных в течение 1,5 ч после начала внутривенной ТЛТ, что значительно затрудняет диагностику реперфузии неинвазивным путем и обуславливает необходимость проведения контрольного ангиографического обследования для принятия решения о выборе последующей тактики лечения больного. Таким образом, вопрос о точной неинвазивной ранней диагностике достижения реперфузии миокарда остается открытым и требует большей адаптации к конкретному способу проведения реперфузионного воздействия. Диагностические критерии должны быть определены количественно, быть удобными и простыми для при-

менения в конкретных условиях. Количественная оценка показателей достижения миокардиальной реперфузии может отражать также и величину реперфузионного повреждения миокарда, эффективность защиты от реперфузионного повреждения миокарда.

В своем исследовании влияния реперфузии миокарда в условиях профилактического введения гистохрома на размер ИМ мы использовали комплекс методов его оценки.

По нашим данным, открытие КА после тромболизиса сопровождалось быстрым возвращением к изоэлектрической линии смещенного сегмента ST и формированием ЭКГ-признаков развития очага некроза в виде патологических зубцов Q и снижения амплитуды зубцов R в информативных отведениях. Такая динамика соответствует характерным признакам реперфузионных изменений ЭКГ и, согласно современным представлениям, о патогенезе реперфузионного поражения миокарда, может быть следствием ускорения процессов формирования очага ишемического некроза. У пациентов, получавших гистохром в качестве протектора реперфузионного повреждения при тромболитической реваскуляризации миокарда, происходило уменьшение скорости формирования очага ишемического поражения по ЭКГ критериям. Можно видеть, что основные различия касались:

1. Снижения подъема сегмента ST.
2. Увеличения площади зубцов Q и QS в информативных отведениях.
3. Уменьшения суммарной площади зубцов R.

Динамика сегмента ST. Достижение реканализации КА у пациентов, составивших контрольную группу, сопровождалось быстрым и существенным уменьше-

нием исходного суммарного подъема сегмента ST к 60-й мин реперфузионного периода на $63,8 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$), по отношению к исходному уровню (рис. 3.4). К концу 1-х сут ИМ суммарный подъем сегмента ST уменьшился уже на $85,4 \pm 5,4\%$ и приблизился к изоэлектрической линии. У пациентов, леченных гистохромом, после восстановления антеградного кровотока по КА также происходило существенное уменьшение суммарного подъема сегмента ST, но значительно медленнее. К исходу 1-х сут ИМ сегмента ST снизился на $74,8 \pm 4,4\%$, $p < 0,05$, от первоначального уровня и только на 2-е сут опустился до изолинии.

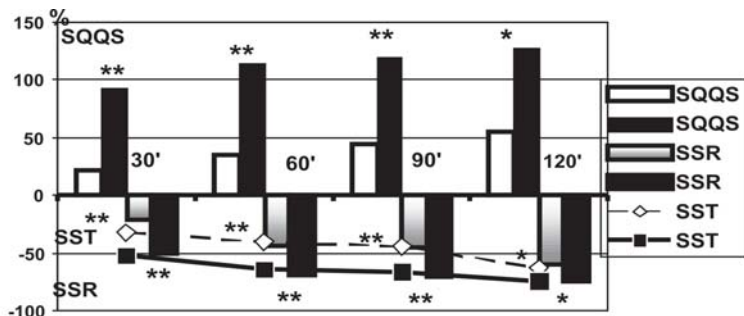


Рис. 3.4. Динамика электрокардиографических показателей подъема сегмента ST (SST) и суммарной площади зубцов Q и QS (SQQS) и зубцов R (SSR) после тромболитической реперфузии без протекции и с протекцией гистохромом у больных инфарктом миокарда. Здесь и далее черные столбики и маркировка – значения контрольной группы (проведение тромболитизиса без гистохрома); светлые – основной (введение гистохрома перед тромболитизисом); по шкале абсцисс в минутах указано время от начала введения тромболитика; достоверность различия по критерию “t” Сьюдента: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. На момент включения в настоящее исследование группы больных были сопоставимы по указанным критериям подъема сегмента ST и комплекса QRS

Так, если при тромболитической коронарной реперфузии уже в первые 60 мин этот показатель снижался более чем на 50% (рис. 3.4), то применение гистохрома задерживало эту динамику до конца 1-х сут ($p < 0,001$). Достижение статистически значимого уровня снижения суммарного подъема сегмента ST в информативных отведениях у пациентов основной группы происходило значительно медленнее: только к исходу 1-х сут развития ИМ против 60 мин реперфузионного периода в контрольной группе, $p < 0,001$.

Динамика комплекса QRS. Реканализация КА у больных контрольной группы сопровождалась быстрым нарастанием суммарной площади патологических зубцов Q и QS, которая через час увеличилась вдвое (на 114,4%) по отношению к исходным значениям и в последующем мало изменялась (рис. 3.4).

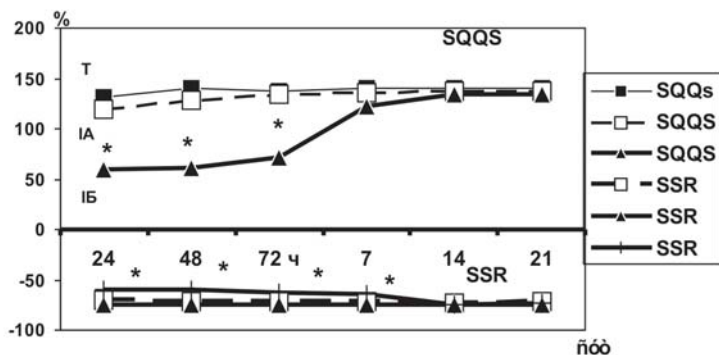


Рис. 3.5. Динамика ЭКГ показателей площади зубцов Q(SQQS) и R(SSR) после тромболитической реперфузии у больных инфарктом миокарда в группе контроля (Т) и группах лечения гистохромом: перед реперфузией в течение суток (IA) и при 10-дневном курсе (IB). Достоверность различия по критерию "t" Сьюдента: * – $p < 0,05$; существенных различий между IA и IB группами не выявлено

Пациенты, получившие гистохром перед тромболизисом, имели значительно более замедленный тип формирования патологических зубцов Q и QS, и этот процесс заканчивался только к концу 1-х сут. (рис. 3.5). При межгрупповом сравнении у пациентов с профилактическим лечением гистохромом перед тромболизисом отмечался существенно меньший прирост суммарной площади зубцов Q и QS. К 30-й мин после открытия КА этот показатель увеличился: $21,6 \pm 10,6\%$ против $93,2 \pm 24,2\%$ в контрольной группе (рис. 3.4). Эти различия оставались достоверными и на 2-й ч реперфузионного периода. Подобная, но противоположная динамика была отмечена для показателя суммарной площади зубцов R. У больных, составивших контрольную группу, к 30-й мин реперфузионного периода этот показатель снизился на $49,2 \pm 9,8\%$, а ко 2-му ч на $73,8 \pm 5,2\%$ по сравнению с исходными значениями. У больных, которым с целью защиты миокарда от реперфузионного повреждения вводили гистохром, динамика уменьшения суммарной площади зубцов R было существенно замедленной. Достижение статистически значимого уровня снижения показателя (на $58,9 \pm 5,1\%$) происходило лишь к концу 2-го ч после открытия КА (рис. 3.4).

Для оценки продолжительности существования этого положительного эффекта гистохрома в виде замедления нарастания ЭКГ признаков некроза миокарда сразу после достижения его реперфузии мы продолжили ЭКГ контроль за динамикой развития очага ИМ на протяжении последующих 3 недель госпитального периода.

Понимая, что полученный эффект может быть временным и запущенные реперфузией ишемизирован-

ного миокарда процессы могут быть развернуты во времени и эволюционировать, у половины больных основной группы (подгруппа IA) отменяли препарат со 2-х сут, а у второй половины (подгруппа IB) продолжили курсовое лечение гистохромом в течение 10 дней.

Динамика показателей стандартной ЭКГ у больных контрольной группы показала незначительный рост суммарной площади зубцов Q и QS на протяжении 2 сут. с последующей стабилизацией на протяжении всего периода госпитализации. Такая же динамика в этой группе была и по показателю суммарной площади зубцов R (рис. 3.5).

У больных, которым гистохром назначали 10-дневным курсом, торможение прироста суммарной площади зубцов Q и QS было существенным и различие между группами сохранялось на протяжении 3 дней, а для суммарной площади зубцов R — 7 дней. Напротив, в группе контроля формирование очага некроза завершилось уже в 1-е сут. В течение последующего периода стационарного наблюдения суммарная площадь зубцов Q и QS у этих пациентов существенно не изменялась. В этой же группе динамика показателя суммарной площади зубцов R также была существенно замедленной: достижение статистически значимого уровня снижения роста этого показателя происходило со 2-го ч периода реваскуляризации и сохранялось в течение последующих 3 недель стационарного периода. У пациентов, леченных гистохромом, не было выявлено существенных изменений суммарной площади зубцов R после 1-х сут (рис. 3.5).

Сравнительный анализ рассматриваемых групп пациентов показал, что у больных, которым с целью защиты миокарда от реперфузионного повреждения вво-

дили гистохром, уменьшение суммарной площади зубцов R происходило значительно в меньшей степени, начиная с момента восстановления антеградного коронарного кровотока на 30-й мин периода реоксигенации. Установленные различия оставались существенными до конца 1-х сут реперфузионного периода в группе однодневного лечения гистохромом (на $58,9 \pm 5,1$ против $73,8 \pm 5,2\%$ у больных контрольной группы) и до окончания первой недели заболевания у пациентов, которым изучаемый биоантиоксидант назначался в течение 10 дней: на $64,4 \pm 2,6$ против $71,8 \pm 6,9\%$ у пациентов, которым тромболизис выполняли без предварительной защиты ишемизированного миокарда (рис. 3.5).

Полученные ЭКГ данные оценки динамики развития очага ишемического повреждения и некроза позволяли надеяться на возможность ограничения окончательного (в конце госпитального этапа лечения) размера ИМ. Для поиска ответа на этот вопрос мы провели оценку размера ИМ, используя ЭКГ метод определения QRS-индекса очага некроза по системе Selvester и Wagner. В основе этого метода лежит система определения и подсчета признаков патологического изменения комплекса QRS, характерного для ИМ на стандартной ЭКГ. Этот метод был верифицирован данными прямой оценки размера ИМ при патологоанатомическом исследовании, где каждый ЭКГ признак получил свою балльную оценку, отражающую относительную (%) величину площади некроза миокарда левого желудочка к его общей поверхности. Суммация этих признаков в информативных отведениях позволяла судить о размере ИМ. Полученные нами результаты представлены на рисунке 3.6.

В контрольной группе восстановление антеградного кровотока по КА приводило к быстрому увеличению площади очага некроза сердечной мышцы у больных контрольной группы: уже ко 2-му ч реперфузионного периода до $20,3 \pm 2,1\%$ суммарной площади миокарда левого желудочка (увеличение показателя на $43,6 \pm 10,3\%$, $p < 0,05$, по отношению к исходному уровню). На протяжении всего периода стационарного наблюдения размер очага ИМ постепенно, но достоверно нарастал с достижением максимальной величины к 21-м сут. заболевания до $30,1 \pm 3,7\%$ (увеличение на $48,6 \pm 9,5\%$, $p < 0,05$, в сравнении со 2-го ч периода реперфузии).

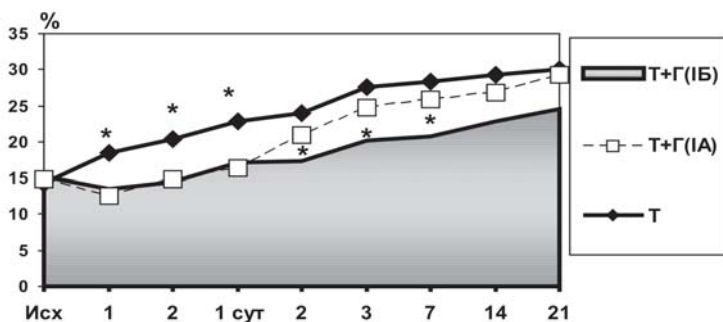


Рис. 3.6. Динамика ЭКГ показателя размера ИМ (QRS-индекса) после тромболитической реперфузии без протекции (группа контроля) и с протекцией в группах лечения гистохромом перед реперфузией в течение суток (IA) и 10-дневном курсе (IB) у больных инфарктом миокарда. Черная маркировка на линейном графике – значения контрольной группы; светлые – основных с протекцией в группах лечения гистохромом в течение суток (IA) и при 10-дневном курсе (IB); в часах и сутках по шкале абсцисс указано время от начала ИМ; достоверность различия по критерию “t” Сьюдента: * – $p < 0,05$

Использование гистохрома не привело к принципиальному изменению характера и направления динамики развития очага миокардиального некроза у пациентов основных групп. Однако достижение статистически достоверного прироста этого показателя у больных с однодневным назначением гистохрома (группа IA) происходило значительно медленнее: к концу 2-х сут до $20,9 \pm 1,9\%$ (увеличение на $39,3 \pm 11,7\%$, $p < 0,05$, от исходного уровня). В группе пациентов, которым лечение гистохромом проводили 10-дневным курсом (группа IB), увеличение размеров очага ИМ было замедлено еще существеннее: значения показателя, достоверно превышающие исходные, были достигнуты лишь на исходе 3-х сут ИМ до $20,2 \pm 2,2\%$ (увеличение на $31,6 \pm 9,9\%$, $p < 0,05$).

В течение последующих 21 сут. периода госпитализации у больных, леченных гистохромом, отмечали постепенное последовательное нарастание площади очага некроза миокарда с достижением максимальной величины к 21-м сут ИМ, при этом в группе с однодневным назначением гистохрома (IA) этот прирост до $29,2 \pm 2,8\%$ достигал статистического уровня значення (увеличение на $39,3 \pm 8,6\%$, $p < 0,05$) по сравнению со 2-ми сут ИМ; в группе IB – до $24,6 \pm 2,5\%$ (недостоверное увеличение на $20,3 \pm 9,6\%$) по сравнению со значением показателя на 2-е сут ИМ.

Межгрупповой анализ выявил существенно меньшую величину площади некроза миокарда у пациентов, которым с целью кардиопротекции вводили гистохром, уже начиная с 1-го ч реперфузионного периода: $12,6 \pm 2,2\%$ (группа IA) и $13,5 \pm 1,6\%$ (группа IB) против $18,5 \pm 1,9\%$ в контроле. Выявленная разница оставалась статистически значимой до конца 1-х сут ИМ в

группе IA с однодневным лечением гистохромом: $16,3 \pm 2,4$ против $22,3 \pm 2,2\%$ у больных, которым тромболизис проводился без предварительной кардиопротекции ($p < 0,05$). У пациентов группы IB с 10-дневным курсом лечения гистохромом это различие регистрировали до конца первой недели ИМ: $20,8 \pm 2,8\%$ против $28,4 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$) у больных контрольной группы сравнения (рис. 3.6).

Результаты проведенного исследования, на наш взгляд, вполне убедительно свидетельствуют о том, что лечение больных острым инфарктом миокарда, дополненное 10-дневным курсовым назначением гистохрома, позволило пролонгировать замедляющее действие этого препарата на процессы формирования очага ишемического некроза до конца первой недели заболевания, тогда как при однодневном назначении гистохрома (группа IA) защитный эффект нивелировался уже к исходу 1-х сут. По нашим данным, величина QRS-индекса и расчетная площадь поражения левого желудочка также была меньше у пациентов, которым перед тромболизисом вводили гистохром: $16,3 \pm 2,4$ против $22,8 \pm 2,2\%$ в контроле, $p < 0,05$). Это различие сохранялось лишь до конца 2-х сут заболевания, тогда как курсовое лечение гистохромом позволило сохранить меньшую величину очага некроза миокарда на протяжении всего периода использования препарата.

Динамика активности сывороточной КФК-МВ для оценки размера ИМ и реперфузионного повреждения. Открытие КА сопровождалось значительным нарастанием активности КФК-МВ в рассматриваемых группах пациентов. При этом величина пика активности миокардиальных ферментов в группах практически не различалась (рис. 3.7) и составляла в группах при ис-

пользовании гистохрома ($n=41$) $477,0 \pm 75,5$ против $593,8 \pm 85,6$ U/L в группе тромболизиса без протекции ($n=38$). В то же время, достижение пика активности КФК-МВ при использовании гистохрома происходило позже: $32,0 \pm 2,4$ против $13,6 \pm 1,4$ ч ($p < 0,001$). Более того, выраженность этого эффекта зависела от продолжительности лечения гистохромом. При однодневном приеме препарата достижение пика активности КФК-МВ происходило на $24,3 \pm 3,6$ ч, а в группе с 10-дневным лечением на $34,8 \pm 4,5$ ч. (рис. 9). По нашему мнению, такое различие в динамике ферментемии подтверждало активное влияние гистохрома на процессы формирования очага некроза (течение реперфузион-

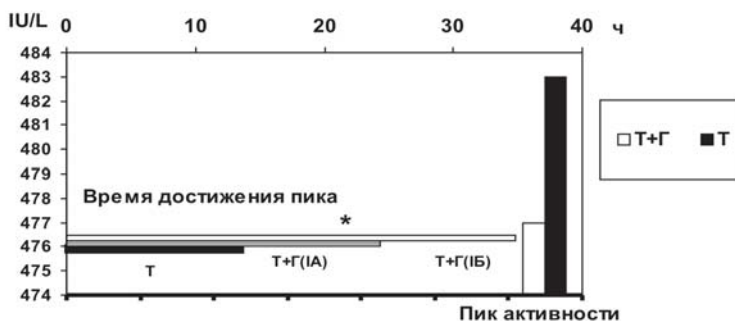


Рис. 3.7. Динамика КФК-МВ после тромболитической реперфузии без протекции (Т) и с протекцией в группах лечения гистохромом перед реперфузией (Т+Г) в течение суток и 10-дневном курсе у больных инфарктом миокарда. По шкале абсцисс – график времени достижения пика активности КФК-МВ (различия по времени достижения пика активности $p < 0,001$); по шкале ординат – величины пика активности КФК-МВ (различия недостоверны – NS); черная маркировка на линейном графике – значения контрольной группы; светлые – основных с протекцией в группах лечения гистохромом в течение суток (IA) и при 10-дневном курсе (IB)

ного повреждения) при тромболитической терапии у больных острым ИМ. Вероятно, введение гистохрома увеличивало время жизни поврежденных кардиомиоцитов.

Динамика величины зон асинергии, конечного диастолического давления и индекса скорости диастолического расслабления миокарда левого желудочка. Этот показатель служит еще одним критерием оценки величины очага некроза миокарда и эффекта кардиопротекции при ТЛТ. На момент поступления больных острым ИМ мы использовали следующие показатели сократительной функции левого желудочка: протяженность зон асинергии (АС), величина ФВ, $dp/dt \max$, $dp/dt \min$, КДДЛЖ, которые определяли во время эк-

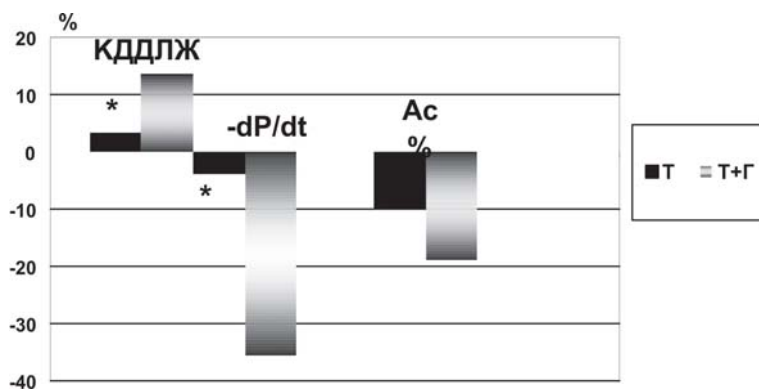


Рис. 3.8. Динамика КДДЛЖ, индекса скорости диастолического расслабления миокарда и зоны асинергии левого желудочка после тромболитической реперфузии без протекции (группа контроля) и с протекцией в группе 10-дневного курсового лечения гистохромом перед реперфузией у больных инфарктом миокарда. Черная маркировка на графике – значения контрольной группы, светлая – основной с протекцией в группе лечения гистохромом; достоверность различия по критерию “t” Сьюдента: * – $p < 0,05$

стренной вентрикулографии через час после внутривенного введения первой дозы гистохрома. Исходная протяженность зон асинергии миокарда в 1-е сут ИМ, определенная по данным рентгеноконтрастной вентрикулографии, была сопоставимой у больных контрольной группы и пациентов, леченных гистохромом. На протяжении госпитального периода происходило однонаправленное восстановление сократительной функции сердечной мышцы. Однако протяженность зон асинергии миокарда при контрольной вентрикулографии уменьшилась на $15,7 \pm 3,4\%$ в группе однодневного и на $18,9 \pm 4,2\%$ в группе 10-дневного применения гистохрома против $9,8 \pm 2,3\%$ в группе контроля (рис. 3.8). Существенных различий между пациентами, получавшими гистохром, и пациентами контрольной группы по восстановлению фракции выброса левого желудочка за период госпитализации выявлено не было. Происходило лишь частичное восстановление сократительной способности миокарда на $15,3 \pm 8,6$ и $14,7 \pm 9,4\%$ соответственно. Улучшение диастолической функции левого желудочка было более отчетливым у пациентов, получавших гистохром. В конце госпитального периода у пациентов, которым проводили 10-дневный курс лечения гистохромом, конечно-диастолическое давление в левом желудочке снизилось на $35,4 \pm 8,6$ против $3,7 \pm 1,9\%$ в группе контроля ($p < 0,05$), вырос индекс скорости диастолического расслабления ЛЖ на $13,6 \pm 4,2\%$ против $3,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) в группе тромболизиса без использования протекторов от реперфузионного повреждения (рис. 3.8).

Динамика процессов ПОЛ после успешного тромболизиса. Предупреждение и ограничение активации пере-

кисного окисления липидов при тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. Наибольшее экспериментальное обоснование наличия реперфузионного повреждения миокарда было получено при изучении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран. Именно этому процессу неконтролируемого кислородного стресса в условиях дефицита эндогенной антиоксидантной системы отдают ключевую роль в развитии реперфузионного повреждения мембранных структур клеток. Считая необходимым компонентом фармакологической защиты от реперфузионного повреждения наличие антиоксидантного эффекта препарата, мы контролировали активность процессов ПОЛ по концентрации малоно-

Таблица 3.2. Динамика концентрации малонового диальдегида у больных ИМ после тромболиза с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы (мМ/L)

Время от начала тромболиза	Т без протекторов (n=36)	Т Гистохром 1-дневный курс (IA; n=26)	Т Гистохром 10-дневный курс (IB; n=20)
Перед Т	3,98±0,81	3,86±0,85	3,69±0,78
2 ч	5,01±0,58	3,95±0,88	4,03±0,97
6 ч	15,26±0,39	8,33±1,03***	8,62±0,97***
1 сут	13,73±0,42	9,29±0,92***	8,75±1,01***
2 сут	9,17±0,54	5,91±1,08**	4,82±1,12***
3 сут	6,32±0,63	5,66±0,98	5,22±0,51*
7 сут	8,86±0,69	6,95±1,07	6,17±0,88*
14 сут	7,53±0,51	6,37±0,98	5,31±0,95*
21 сут	7,32±0,47	5,25±1,14	5,11±1,25

Примечание: достоверность различия основных групп и контрольной по критерию "t" Стьюдента: * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001.

вого диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Исходная концентрация МДА у пациентов, включенных в исследование при их поступлении в стационар, не различалась. Картина существенно менялась к 6-му ч реперфузионного воздействия, развивающегося после успешного тромболитического воздействия (табл. 3.2 и рис. 3.9). При этом для пациентов, получавших гистохромом, пик концентрации МДА был значительно меньше, чем в контрольной группе, и это различие в концентрации МДА сохранялось на протяжении 3 сут. Антиоксидантная защита ишемизированного миокарда гистохромом смещала время наступления пика концентрации малонового диальдегида к концу 1-х сут ИМ, тогда как в контрольной группе он регистрировался уже к 6-му ч дос-

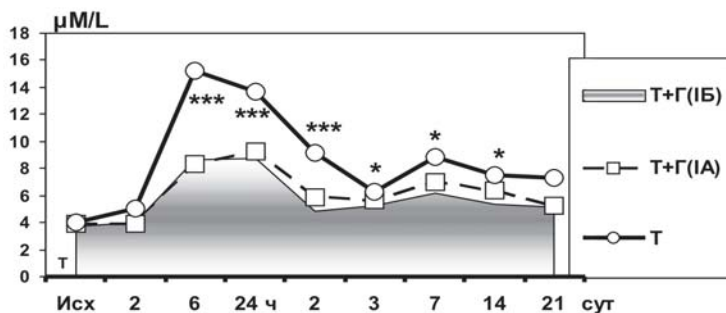


Рис. 3.9. Динамика концентрации малонового диальдегида у больных ИМ после тромболитического воздействия с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы (мМ/L). Черная маркировка на линейном графике – значения контрольной группы (Т); светлая – основных с протекцией в группах лечения гистохромом в течение суток (Т+Г(1А)) и при 10-дневном курсе (Т+Г(1Б)) область тональной маркировки; достоверность различия основных групп и контрольной по критерию “t” Стьюдента: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$

тижения реперфузии. У всех пациентов к концу 1-й недели заболевания происходило повторное нарастание содержания МДА, но при курсовом использовании гистохрома это повышение не было существенным, в отличие от пациентов контрольной группы. Очевидно, что именно применение гистохрома устраняло пик ранней реперфузионной активации ПОЛ, а курсовое 10-дневное применение этого препарата предупреждало повторное повышение концентрации МДА в конце первой недели ИМ.

3.2. Клиническое течение инфаркта миокарда после тромболитической терапии

До начала лечения пациенты всех групп были сравнимы по длительности периода наличия стенокардии в анамнезе, а также по количеству коронарных артерий со стенозом, превышающим 50% их диаметра, что было подтверждено данными коронарной ангиографии (в группе IА среднее количество стенозированных коронарных артерий было $2,3 \pm 0,7$, в группе IБ – $2,1 \pm 1,0$ и у больных контрольной группы – $2,0 \pm 0,4$).

На протяжении 1-х сут ИМ у пациентов, которым тромболизис проводили без предварительного введения гистохрома, эпизоды постинфарктной стенокардии регистрировали наиболее часто – в 70,0% случаев (табл. 3.3). В дальнейшем происходило постепенное уменьшение частоты эпизодов постинфарктной стенокардии: на 7-е сут до 22,5% (снижение на 67,9%) и к 21-м сут госпитального периода достигало 5,0%.

Наибольшая частота приступов постинфарктной стенокардии у пациентов, получавших гистохром, была также в 1-е сут ИМ, но составила лишь 41,3%. Дальнейшая динамика этого показателя у больных,

леченных гистохромом, была сходной с таковой у контрольной группы: снижение к исходу 1-й недели в группе однодневного лечения до 19,2% (снижение на 58,4%) и в группе 10-дневного до 5,0% (снижение на 85,7%).

В течение всего периода стационарного наблюдения постинфарктная стенокардия встречалась реже у больных, леченных гистохромом, а в группе с 10-дневным курсовым введением гистохрома приступов стенокардии на 3-й неделе заболевания не было. Межгрупповое сравнение подтвердило достоверно меньшую частоту постинфарктной стенокардии у пациентов, получавших гистохром, начиная уже с 1-х сут ИМ: 41,3 против 70,0% больных в контрольной группе ($p < 0,01$). Выявленные различия сохранялись на протяжении 2 сут у пациентов группы IA, а при курсовом, 10-дневном, назначении гистохрома различия сохранялись до 1 недели (табл. 3.3).

Подобную динамику имел и показатель количества приступов стенокардии в группах. У пациентов, которым тромболитическое лечение проводили без предварительного введения гистохрома, максимальное количество приступов постинфарктной стенокардии составляло $9,6 \pm 2,1$ и было отмечено в 1-е сут ИМ. Лишь к концу 1-й недели количество приступов стенокардии существенно уменьшалось по сравнению с исходным до $3,8 \pm 1,5$ за сут (снижение на $60,7 \pm 9,4\%$). Однако к 3-й неделе существенной динамики этого показателя не происходило, и он составлял $0,7 \pm 1,1$ эпизода за сут. Максимальное количество эпизодов постинфарктной стенокардии у больных, получавших гистохромом, по нашим данным, составляло $4,5 \pm 1,4$ и было зарегистрировано, как и в контрольной группе, в 1-е сут раз-

Таблица 3.3. Динамика постинфарктной стенокардии у больных ИМ после тромболиза с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы

Постинфарктный период	1 сут	2 сут	3 сут	1 неделя	2 недели	3 недели	
Т без протекции (n=40)	Наличие приступов (абс./%)	28 / 70,0	25 / 70,0	20 / 50,0	9 / 22,5	4 / 10,0	2 / 5,0
	Количество приступов (в сутки)	9,6±2,1	6,3±1,8	5,1±1,6	3,8±1,5	1,2±1,3	0,7±1,1
	Длительность приступа (мин)	15,7±3,4	9,5±3,1	7,4±2,8	4,2±1,7	1,7±1,5	1,5±1,8
Т Гистохром, 1-дневный курс (IA; n=26)	Наличие приступов (абс./%)	*12 / 46,2	*9 / 34,6	8 / 30,8	5 / 19,2	1 / 0,04	1 / 0,04
	Количество приступов (в сутки)	*4,6±1,3	*1,4±1,6	1,0±1,9	3,8±1,5	1,2±1,3	0,7±1,1
	Длительность приступа (мин)	*7,5±2,2	6,3±2,8	5,4±1,9	3,8±1,2	1,0±0,8	0,6±0,7
Т Гистохром, 10-дневный курс (IB; n=20)	Наличие приступов (абс./%)	**7 / 35,0	*6 / 30,0	*5 / 25,0	*1 / 5,0	1 / 5,0	0
	Количество приступов (в сутки)	*4,4±1,5	*1,9±1,2	*1,5±0,8	*0,4±0,7	0,3±0,9	0
	Длительность приступа (мин)	*7,0±2,7	5,9±3,0	5,1±2,3	3,3±1,7	0,6±1,4	0

Примечание: достоверность различия основных групп и контрольной по критерию "t" Стьюдента: * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001; существенных различий между IA и IB группами не получено.

вития ИМ. К концу 1-й недели количество приступов стенокардии у этих пациентов существенно уменьшилось по сравнению с исходным уровнем. При этом в группе с однодневным применением гистохрома максимальное количество эпизодов составило $0,8 \pm 1,1$ приступа за сут (на $81,5 \pm 12,3\%$), а в группе 10-дневного применения гистохрома величина этого показателя составила $0,4 \pm 0,7$ (на $90,3 \pm 19,2\%$), $p < 0,05$. В течение последующего периода госпитализации у больных, которым вводили гистохром, среднесуточное количество приступов постинфарктной стенокардии продолжало постепенно уменьшаться, но эта динамика, как можно судить по данным, представленным в таблице 3.3, не была существенной.

При межгрупповом сравнении было выявлено достоверно меньшее количество эпизодов постинфарктной стенокардии у больных, получавших гистохромом. Так, уже с 1-х сут ИМ частота ангинозных приступов в сутки при использовании гистохрома составляла $4,5 \pm 1,4$ против $9,6 \pm 2,1$ у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Это различие сохранялось на протяжении 2-х сут ИМ у больных, которым гистохром вводился на протяжении одного дня и до конца 3-х сут у пациентов с 10 дневным назначением гистохрома ($p < 0,05$).

Наибольшая длительность приступов постинфарктной стенокардии у пациентов контрольной группы после тромболизиса отмечалась в 1-е сут ИМ и составила $15,7 \pm 3,4$ мин. Однако к концу 1-й недели ИМ продолжительность ангинозных приступов у этих пациентов сократилась до $4,2 \pm 1,7$ мин (на $73,1 \pm 10,6\%$), а к концу госпитального периода – до $1,5 \pm 1,8$ мин.

У всех пациентов, которым вводили гистохром, максимальная длительность приступов стенокардии так-

же наблюдалась в 1-е сут ИМ ($7,3 \pm 2,0$ мин). Средняя длительность приступов постинфарктной стенокардии у пациентов однодневного и 10-дневного курсового лечения гистохромом достоверно уменьшилась несколько позже, чем в контрольной группе – только к концу 2-й недели ИМ (табл. 3.3). В течение последующего периода наблюдения отмечали дальнейшее незначительное сокращение длительности ангинозных приступов (у пациентов с 10-дневным курсом назначения гистохрома приступы стенокардии зарегистрированы не были). Межгрупповой анализ представленных данных выявил достоверно меньшую длительность приступов постинфарктной стенокардии у больных, которым вводился гистохром. Так, для группы IA длительность приступов составляла $7,3 \pm 2,0$ минут против $15,7 \pm 3,4$ мин у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). В последующем со снижением частоты регистрации приступов стенокардии это различие нивелировалось.

При использовании гистохрома эпизоды стенокардии в раннем постинфарктном периоде фиксировались значительно реже (табл. 3.3). Структурный анализ ранней постинфарктной стенокардии выявил статистически достоверное влияние гистохромом лишь на стенокардию в покое. Ее эпизоды у больных, получавших гистохром, встречались реже: в группе IA у 15,4%, в группе IB у 10,0% против 40,0% пациентов в контрольной группе ($p < 0,05$). У больных, которым для профилактики и лечения реперфузионного повреждения назначали гистохром, существенно меньшим было среднесуточное количество приступов ангинозных болей: в группе IA у $2,4 \pm 0,5$ приступа в сутки, в группе IB у $2,1 \pm 0,5$ против $4,2 \pm 0,7$ у пациентов группы срав-

нения ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Средняя длительность приступов стенокардии у пациентов, получавших гистохромом, также была меньше: в группе IA – $10,9 \pm 0,9$, а в группе IB – $10,5 \pm 1,2$ мин против $13,8 \pm 1,1$ мин в контроле ($p < 0,05$). Приступы ранней постинфарктной стенокардии при использовании гистохрома, были более легкими и, как правило, купировались самопроизвольно. У этих пациентов для купирования ангинозных болей достоверно реже применяли наркотические анальгетики. Так, в группе IA анальгетики были применены у 3,8% больных, а в группе IB – у 5,0% больных, тогда как в контрольной группе анальгетики были использованы у 22,5% пациентов (табл. 3.4).

Приведенные данные вполне определенно свидетельствуют о том, что использование гистохрома существенно влияло на клиническую картину заболевания. Наблюдение за пациентами, включенными в наше исследование, показало, что применение гистохрома при успешном тромболизисе лишь отчасти позволило уменьшить частоту рецидивирования инфаркта миокарда (табл. 3.5). При однодневном назначении гистохрома ранние рецидивы ИМ случились у 19,2% пациентов, а в группе с 10-дневным курсовым применением препарата у 15,0 против 22,5% больных в контрольной группе (различие не было достоверным). Частота реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии в группе IA составила 7,7%, а в группе IB – 5,0%, против 12,5% в группе пациентов, у которых тромболизис проводили без использования гистохрома, но и это межгрупповое различие не было статистически значимым. Можно отметить, что у пациентов, которым гистохром назначался 10-дневным курсом, на

Таблица 3.4. Структурная характеристика ранней (первые 3 сут) постинфарктной стенокардии у больных ИМ после тромболизиса с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы

Характеристики стенокардии	Г без протекторов (n=40)	Г Гистохром, 1-дневный курс (IA; n=26)	Г Гистохром, 10-дневный курс (IB; n=20)
Отсутствие стенокардии	13 (32,5%)	17 (65,4%)*	13 (65,0%)*
Стенокардия покоя: встречаемость (абс/%)	16 (40,0%)	4 (15,4%)*	2 (10,0%)*
приступов в сут	4,2±0,7	2,4±0,5*	2,1±0,3**
длительность приступа (мин)	13,8±1,1	10,9±0,9*	10,5±1,2*
Эквиваленты стенокардии: встречаемость приступов в сут	6 (15,0%)	3 (11,5%)	2 (10,0%)
длительность приступа	3,6±1,3	3,2±1,1	2,9±0,9
Купирование приступа: спонтанно	2 (5,0%)	7 (26,9%)*	6 (30,0%)*
нитроглицерин, релос	10 (25,0%)	6 (23,0%)	4 (20,0%)
спазмолитики, аналгетики	9 (22,5%)	2 (7,7%)	2 (10,0%)
наркотические аналгетики	9 (22,5%)	1 (3,8%)*	1 (5,0%)*

Примечание: достоверность различия основных групп и контрольной по критерию “t” Стьюдента: * – p<0,05; ** – p<0,01; существенных различий между IA и IB группами не получено.

протяжении всего периода стационарного наблюдения отсутствовали поздние (после 3 сут) рецидивы ИМ, тогда как в контрольной группе это неблагоприятное событие случилось у 2 пациентов.

Приведенные данные указывают на то, что использование гистохрома значительно снижает частоту и

Таблица 3.5. Частота рецидивирования ИМ и реокклюзии коронарной артерии у больных после тромболиза с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы

Осложнения	Тромболизис		
	без протекторов (n=40)	Гистохром IA, 1-дневный курс (n=26)	Гистохром IB, 10-дневный курс (n=20)
Рецидивирование инфаркта миокарда:			
раннее (до 3-х сут от начала симптомов)	9 (22,5%)	5 (19,2%)	3 (15,0%)
отдаленное	2 (5,0%)	1 (3,8%)	0
Реокклюзия КА (без признаков рецидива инфаркта миокарда)	5 (12,5%)	2 (7,7%)	1 (5,0%)

Примечание: статистически достоверных различий между группами не выявлено.

тяжесть клинических проявлений коронарной недостаточности в виде стенокардии как в остром, так и подостром периоде ИМ, особенно у больных с 10-дневным курсовым назначением гистохромом. Отсутствие поздних рецидивов ИМ позволяет предположить благоприятное влияние гистохрома не только на миокард, но и на процессы стабилизации атеросклеротической бляшки и восстановление функции эндотелия коронарного сосуда в зоне стенозирования.

Осложнения течения инфаркта миокарда. Острая левожелудочковая недостаточность. Наличие осложнений любого характера в раннем постинфарктном периоде является одним из слагаемых критерия общей тяжести течения заболевания, который косвенно отражает

величину очага поражения и нестабильность коронарного кровообращения. Выше мы уже отметили, что назначение гистохрома больным с тромболитической ререканализацией инфаркт-связанной КА незначительно влияло на частоту рецидивирования инфаркта миокарда.

На основании данных, представленных в таблице 3.6, риск других осложнений ИМ, таких как развитие аневризмы сердца, тромбоэндокардита с пристеноч-

Таблица 3.6. Осложнения течения ИМ в течение госпитального периода у больных ИМ после тромболитика с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы

Осложнения	Т без протекторов (n=40)	Т Гистохром, 1-дневный курс (IA; n=26)	Т Гистохром, 10-дневный курс (IB; n=20)
Острая левожелудочковая недостаточность (2-й класс по Т. Killip)	22 (55,0%)	11 (42,3%)	5 (25,0%)*
Острая аневризма сердца	5 (12,5%)	2 (7,7%)	1 (5,0%)
Тромбоэндокардит с пристеночным тромбозом	3 (7,5%)	1 (3,8%)	0
Эпистенокардический перикардит	4 (10,0%)	1 (3,8%)	1 (5,0%)
Желудочковая экстрасистолия	3 (7,5%)	0	0
AV-блокада I степени	5 (12,5%)	1 (3,8%)	1 (5,0%)
II степени	2 (5,0%)	1 (3,8%)	0
Блокады ножек п. Гиса	4 (10,0%)	2 (7,7%)	1 (5,0%)

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различия групп по критерию “t” Стьюдента: существенных различий между IA и IB группами не было выявлено.

ным тромбозом левого желудочка, эпистенокардического перикардита, нереперфузионных нарушений сердечного ритма и проводимости, существенно не изменился при использовании гистохрома. Важным исключением из этого известного списка осложнений явилась только острая левожелудочковая недостаточность.

На момент рандомизации признаки острой левожелудочковой недостаточности выявлялись с одинаковой частотой у всех пациентов, включенных в настоящее исследование. Тем не менее, у пациентов, которым гистохром назначался 10-дневным курсом, симптомы острой левожелудочковой недостаточности в виде появления застойного характера влажных хрипов (острая ЛЖН 2-го класса по Killip) в течение госпитального периода были выявлены лишь у 25,0% больных против 55,0% в контрольной группе ($p < 0,05$). Динамика проявления левожелудочковой недостаточности в течение всего периода госпитализации пациентов приведена в таблице 3.7 и на рисунке 3.10.

В течение 1-х сут ИМ у пациентов, составивших контрольную группу, признаки острой левожелудочковой недостаточности были выявлены у 55,0% пациентов, что на 22,2% превысило исходный уровень. Последующая динамика этого показателя отражала восстановление сократительной функции миокарда левого желудочка и снижение частоты выявления признаков острой ЛЖН к концу 1-й недели заболевания. Клинические признаки левожелудочковой недостаточности определялись лишь у 15,0% пациентов. Относительно 1-х сут развития ИМ снижение этого показателя произошло на 72% и продолжало снижаться на протяжении последующего периода наблюдения. В группе однодневного применения гистохрома частота

Таблица 3.7. Динамика острой левожелудочковой сердечной недостаточности у больных ИМ после тромболитизиса с кардиопротекцией гистохромом и контрольной группы

Сроки исследования	Т без протекторов (n=40)	Т Гистохром, 1-дневный курс (IA; n=26)	Т Гистохром, 10-дневный курс (IB; n=20)
Перед проведением Т	18 (45,0%)	13 (50,0%)	9 (45,0%)
Реперфузионный период:			
1 сут	22 (55,0%)	8 (30,8%)*	5 (25,0%)*
2 сут	17 (42,5%)	7 (26,9%)	3 (15,0%)*
3 сут	15 (37,5%)	6 (23,0%)	2 (10,0%)*
1 неделя	6 (15,0%)	3 (11,5%)	1 (5,0%)
2 недели	4 (10,0%)	2 (7,7%)	1 (5,0%)
3 недели	1 (2,5%)	0	0
ТФН (Вт) на 3-й неделе ИМ	48,2±8,9	62,3±9,3	67,9±11,2

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различия групп по критерию “t” Стьюдента; существенных различий между IA и IB группами не было выявлено.

выявления признаков острой ЛЖН была существенно ниже, чем в контрольной группе на протяжении 1-х сут и на протяжении 3 сут для группы больных, у которых гистохром применяли 10-дневным курсом. Разрешение симптомов левожелудочковой недостаточности у пациентов, получавших гистохром, происходило значительно быстрее, чем в контрольной группе и на протяжении последующих 3 недель стационарного наблюдения признаки острой левожелудочковой недостаточности встречались редко. Тем не менее, применение гистохрома, по нашим данным, лишь незначительно повышало толерантность пациентов к физи-

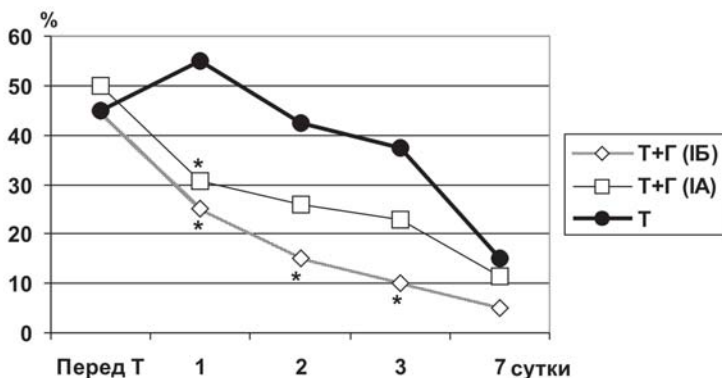


Рис. 3.10. Динамика острой левожелудочковой сердечной недостаточности у больных ИМ после тромболитической коронарной реперфузии в группах без кардиопротекции и протекцией гистохромом. Черная маркировка на линейном графике – значения контрольной группы (Т); светлые – основных с протекцией в группах лечения гистохромом в течение суток (Т+Г (IA)) и при 10-дневном курсе (Т+Г(IB)); достоверность различия основных групп и контрольной по критерию “t” Стьюдента: * – $p < 0,05$

ческим нагрузкам к концу госпитального периода (табл. 3.7).

Побочные эффекты и переносимость лечения инъекционным 1-процентным раствором гистохрома. Подавляющее количество больных (85,7%) хорошо переносило курсовое 1- и 10-дневное лечение гистохромом. Не было серьезных осложнений, которые потребовали бы отмены препарата или проведения дополнительной коррекции дозы. Из выявленных побочных эффектов при назначении гистохрома была отмечена болезненность по ходу вены без признаков флебита у 4 (14,3%) больных, которая проходила после окончания лечения.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений. За период лечения не было выявлено какого-либо прямого действия препарата на уровень артериального давления и частоты сердечных сокращений. Более того, снижение частоты сердечных сокращений и гипотензивная реакция на внутривенное введение стрептокиназы при проведении тромболитической терапии было менее выраженным в группе с предварительным введением гистохрома, хотя это различие и не было достоверным. Клиническая картина коллапса с отчетливым снижением артериального давления на введение стрептокиназы была зарегистрирована у 5 (12,5%) пациентов контрольной группы и, напротив, не встречалась у пациентов, получавших гистохром.

Биохимические и другие лабораторные показатели. Наблюдение за пациентами, получавшими гистохром в течение 1 сут или 10-дневным курсом, позволяет сказать, что этот препарат не оказывает повреждающего действия на паренхиматозные органы — не изменяет лабораторные показатели функции печени и почек. Динамика показателей системы гемостаза (активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, концентрации фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов, времени лизиса эуглобулинов плазмы) не менялась, что характерно для больных острым ИМ, получивших тромболитическую терапию и курс противотромботической терапии гепарином с последующим приемом дезагреганта аспирина, и показатели не различались между группами сравнения.

Динамика количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, показателей формулы крови, содержание белков сыворотки крови, активность

сывороточной аланин-аминотрансферазы на протяжении госпитального периода также не имела существенных межгрупповых различий.

После применения гистохрома наблюдали у всех пациентов интенсивное темно-красное окрашивание мочи, которое не было проявлением гематурии. У больных, которым гистохром вводили дважды, сразу же после инъекции первых 100 мг препарата окраска мочи изменялась на темно-красную. Цвет мочи возвращался к нормальному со 2-х сут и сохранялся светло-желтым на протяжении всей госпитализации. У пациентов, получавших гистохром 10 дневным курсом, темно-красное окрашивание мочи наблюдалось также с момента инфузии первой дозы и сохранялось на протяжении всего курса лечения гистохромом. В последующем, как и в группе однодневного лечения гистохромом, цвет мочи становился нормальным, оставаясь светло-желтым до конца периода стационарного наблюдения. Исследование мочевыводящей системы не выявило каких-либо неблагоприятных эффектов в группах лечения гистохромом. Динамика концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, также как и показатели общего анализа мочи на протяжении пребывания пациентов в стационаре не различались между группами. Не было выявлено влияния гистохрома на наличие и выраженность микрогематурии на протяжении всего госпитального периода. Наш практический опыт применения гистохрома подтвердил отсутствие какого-либо неблагоприятного эффекта исследуемого естественного антиоксиданта гистохрома и безопасность его курсового применения.

Литература

1. Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет // Кардиология. – 1989. – № 11. – С. 11–15.
2. Califf R.M. The GUSTO trial and the open artery theory // Eur. Heart. J. – 1997. – [No.] 18, Suppl. F. – P. F2–F10.
3. Ferrary R., Hearse D.J. Reperflsion injury: does it exist and does it have clinical relevance? // J. Thromb. Trombol. – 1997. – [No.] 4. – P. 25–34.
4. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. – 1982. – [Vol.] 66. – P. 1146–1149.
5. Hearse D.J. Myocardial protection in ischemia and reperfusion. Principles, problems, and prospects // Medicographia. Ischemic Heart Disease. – 1996. – Vol. 18, No. 2. – P. 22–29.
6. Preconditioning, postconditioning, stunning and hibernation: towards an integrated insight into the mechanisms of hypoperfusion/reperfusion / O. Turgut, I. Tandogan, H. Karapinar et al. // Int. J. Cardiol. – 2011. – [Vol.] 146, [No.] 3. – P. 442–443.
7. Postconditioning and protection from reperfusion injury :where do we stand: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the heart of the European Society of Cardiology / M. Ovize, G.F. Baxter, F. Di Liza et al. // Cardiovasc. Res. – 2010. – [Vol.] 87, [No.] 3. – P. 406–423.
8. Cimochoowski G.E., Harostock M.D., Foldes P.J. Minimal operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass with significant left ventricular dysfunction by max-imization of metabolic and mechanical support // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – [Vol.] 113. – P. 655–666.
9. New horizons in cardioprotection: recommendations from the 2010 national heart, lung, and blood institute workshop / L. Schwartz Longacre, R.A. Kloner, A.E. Arai et al. // Circulation. – 2011. – [Vol.] 124, [No.] 10. – P. 1172–1179.
10. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection: the “dark side” of reperfusion / A. Prasad, G.W. Stone, D.R. Holmes et al. // Circulation. – 2009. – [Vol.] 120,

- [No.] 21. – P. 2105–2112.
11. Management of the no-reflow phenomenon / M.J. Butler, W. Chan, A.J. Taylor et al. // *Pharmacol. Therapeut.* – 2011. – [Vol.] 132, [No.] 1. – P. 72–85.
 12. Применение антиоксидантов для предупреждения экспериментального инфаркта миокарда и реоксигенационных нарушений ритма сердца / Ф.З. Меерсон, Л.М. Белкина, А.А. Уголев и др. // *Кардиология.* – 1980. – Т. 20, № 10. – С. 81–86.
 13. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning // *Circulation.* – 1990. – [Vol.] 82. – P. 723–738.
 14. Hibernating myocardium / R. Ferrary, G. La Ganna, R. Clubbini et al. // *Ann. Cardiac. Surg.* – 1994. – [Vol.] 11. – P. 28–32.
 15. Hearse D.J. Ischemia, reperfusion and the determinants of tissue injury // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 1991. – [No.] 4. – P. 767–776.
 16. Clinical implications of the “no-reflow” phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction / H. Ito, A. Maruyama, K. Iwakura et al. // *Circulation.* – 1996. – [Vol.] 15, [No.] 93 (2). – P. 223–228. – Jan.
 17. GUSTO Angiographic Investigators // *N. Eng. J. Med.* – 1993. – [Vol.] 329. – P. 1615–1622.
 18. GISSI study group // *Lancet.* – 1987. – P. 871–874.
 19. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction / S.G. Ellis, E. Ribeiro da Silva, G. Heyndrickx et al. // *Circulation.* – 1994. – [Vol.] 90. – P. 2280–2284.
 20. Curtis M.J., Macleod B.A., Walker M.J.A. Models for the study of arrhythmias in myocardial ischaemia and infarction: the use of the rat // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1987. – [Vol.] 19. – P. 399–419.
 21. Ibuki C., Hearse D.J., Avkiran M. Rate of reflow and reperfusion induced arrhythmias: studies with dual coronary perfusion // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – [Vol.] 26. – P. 316–323.

22. Pasceri V., Andreotti F, Maseri A. Clinical markers of thrombolytic success // *Eur. Heart. J.* – 1996. – [Vol.] 1, [No.] 7, Suppl. E. – P. 35–41.
23. Solomon S.D., Ridker P.M., Antman E.M. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: meta-analysis // *Circulation.* – 1993. – [Vol.] 88. – P. 2575–2581.
24. Ventricular fibrillation following administration of thrombolytic treatment. The EMIP experience / J.-P. Boissel, A. Castaignef, C. Mercier et al. // *Eur. Heart. J.* – 1996. – [Vol.] 17. – P. 213–221.
25. Aiello E.A., Jabr R.I., Cole W.C. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. Role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon // *Circ. Res.* – 1995. – [Vol.] 77, [No.] 1. – P. 153–162. – Jul.
26. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction / E.D. Grech, N.J. Dodd, M.J. Jackson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – [Vol.] 15, [No.] 77(2). – P. 122–127. – Jan.
27. Ibuki C., Hearse D.J., Avkiran M. Rate of reflow and reperfusion induced arrhythmias: studies with dual coronary perfusion // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – [Vol.] 26. – P. 316–323.
28. Hearse D.J., Bolli R. Reperfusion-induced injury: manifestations, mechanisms and clinical relevance // *Cardiovasc. Res.* – 1992. – [Vol.] 26. – P. 101–108.
29. Кардиопротекторный эффект сочетанного применения коэнзима Q9 и циклогексиладенозина при ишемии, реперфузии и остром инфаркте миокарда / Ф.З. Меерсон, В.И. Вовк, Л.М. Белкина и др. // *Кардиология.* – 1991. – № 6. – С. 73–76.
30. Electrical and ionic mechanisms of early reperfusion arrhythmias in sheep cardiac Purkinje's fibers / Abete P., Bernabei R., Gennaro M. et al. // *J. Electrocardiol.* – 1988. – [Vol.] 21, No. 3. – P. 199–212.
31. Brooks W.W., Conrad C.H., Morgan G.P. Reperfusion induced arrhythmias following ischemia in intact rat heart: role of

- intracellular calcium // *Cardiovasc. Res.* – 1995. – [Vol.] 29. – P. 536–542.
32. Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with a recent myocardial infarction: relation to stenosis and myocardial viability / Claeys M.J., Vrints C.J., Bosmans J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – [Vol.] 28, [No.] 7. – P. 1712–1719. – Dec.
 33. Исследование реперфузионных аритмий на экспериментальной модели методом картирования / А.Ю. Бурашников, А.М. Перцов, А.Б. Медвединский и др. // *Кардиология.* – 1993. – № 1. – С. 52–54.
 34. Яковлев В.М., Яковлев П.В., Дворников В.Э. Патогенез аритмической смерти при острой коронарной недостаточности // *Актуал. вопр. кардиол.* – Томск, 1994. – Вып. 8. – С. 194–198.
 35. Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias // *Lancet.* – 1994. – [Vol.] 343. – P. 155–158.
 36. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе аритмий и антиаритмогенное действие антиоксидантов / Ф.З. Мерерсон, В.А. Салтыкова, В.В. Диденко и др. // *Кардиология.* – 1984.
 37. The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction / T. Meinertz, W. Kasper, M. Schumacher et al. ; APSAC Multicenter Trial Group // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – [Vol.] 62. – P. 347–351.
 38. Электрокардиографические признаки коронарной реперфузии у больных инфарктом миокарда / А.А. Смирнов, А.Г. Хахимов, Б.Н. Дорогун и др. // *Кардиология.* – 1988. – Т. 26, № 5. – С. 14–20.
 39. Ventricular fibrillation following administration of thrombolytic treatment. The EMIP experience / J.-P. Boissel, A. Castaignef, C. Mercier et al. // *Eur. Heart. J.* – 1996. – [Vol.] 17. – P. 213–221.
 40. Сравнение внутрикоронарного и внутривенного методов тромболитической терапии стрептокиназой больных острым инфарктом миокарда / В.А. Марков, В.И. Варваренко,

- В.И. Кун и др. // Кардиология. – 1988. – № 5. – С. 20–23.
41. ЭКГ-критерии реперфузии миокарда при внутривенном быстром введении нативной стрептокиназы у больных инфарктом миокарда / В.А. Марков, И.В. Максимов, В.И. Варваренко и др. // Актуальные вопросы кардиологии. – Томск : Изд-во ТГУ, 1994. – Вып. 8. – С. 85–89.
 42. Эффективность биоантиоксиданта гистохрома на миокардиальное повреждение при реперфузионной терапии у больных ИМ / И.В. Максимов, Г.А. Буймов, В.А. Перчаткин и др. // Тер. Архив. – 2002. – Т. 74, № 8. – С. 12–18.
 43. ACC/AHA Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction) // Circulation. – 1990. – [Vol.] 82. – P. 664–707.
 44. Электрокардиографические признаки коронарной реперфузии у больных инфарктом миокарда / А.А. Смирнов, А.Г. Хакимов, Б.Н. Дорогун и др. // Кардиология. – 1988. – № 5. – С. 14–19.
 45. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Гельфанд И.Н. Клиническое значение величины массы некроза и темпов ее образования в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология. – 1984. – № 9. – С. 31–34.
 46. Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction / F. Fath-Ordoubadi; T.Y. Huehns; A. Al-Mohammad et al. // Am. Heart. J. – 1997. – [Vol.] 134, [No.] 1. – P. 62–68. – Jul.
 47. The evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement / G. Wagner, C. Freye, S. Palmery et.al. // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 342–347.
 48. Califf R.M. The rationale for thrombolytic therapy // Eur. Heart. J. – 1996. – Vol. 7, Suppl. E. – P. 2–8.
 49. Голиков А.П., Руднев Д.В. Реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда // Кардио-

- логия. – 1989. – Т. 29, № 11. – С. 66–70.
50. Solomon S.D., Ridker P.M., Antman E.M. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : meta-analysis // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 2575–2581.
 51. Detection of coronary artery reperfusion with creatine kinase-MB determinations during thrombolytic therapy correlation with acute angiography / H.D. Garabedian, H.K. Gold, T. Yasuda et al. // *JACC*. – 1988. – Vol. 11. – P. 729–734.
 52. Does Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study / L. Karagounis, S.G. Sorensen, R.L. Menlove et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1–10.
 53. A physiologically based model of creatine kinase-MB release in reperfusion of acute myocardial infarction / L. Ong, J. Coromilas, J.M. Zimmerman et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 64. – P. 11–15.
 54. Myoglobin, Creatine Kinase MB, and Cardiac Troponin-I to Assess Reperfusion After Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction P : results from TIMI 10A / M.J. Tanasijevic, J.W. Winkelman, E.M. Antman et al. ; TIMI 10A Study Investigators // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 134, No. 4. – P. 622–630.
 55. Differential effects of tissue plasminogen activator and streptokinase on infarct size and on rate of enzyme release influence of early infarct related artery patency / T. Baardman, W.Th. Hermens, T. Lenderink et al. // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 237–246.
 56. Reperfusion induced enzyme release. Washout effect or manifestation of reperfusion damage? / R.W. Mohanlal, I. Mauve, A.C.M. Zoet et al. // *Cardiovasc. Res.* – 1988. – [Vol.] 22, No. 9. – P. 603–610.
 57. Serum myoglobin for the early non-invasive detection of coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction [see comments] / B. Jurlander, P. Clemmensen, E.M. Ohman et al. // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, No. 3. – P. 399–406. – Mar.
 58. Early monitoring of serum cardiac troponin I for assessment of coronary reperfusion following thrombolytic therapy [see

- comments] / F.S. Apple, T.D. Henry, C.R. Berger et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 105, No. 1. – P. 6–10. – Jan.
59. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis / M. Zabel, S.H. Hohnloser, W. Koster et al. // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87, No. 5. – P. 1542–1550. – May.
60. Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein / J. Ishii, Y. Nagamura, M. Nomura et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 1997. – Vol. 262, No. 12. – P. 13–27.
61. Transient release of lipid peroxidation products as a non-invasive marker of successful reperfusion after thrombolysis for myocardial infarction / H. Ohlin, C.G. Gustavsson, E. Pantev et al. // *Br. Heart J.* – 1995. – Vol. 73, No. 3. – P. 223–226. – Mar.
62. Tomoda H., Morimoto K., Aoki N. Superoxide dismutase activity as a predictor of myocardial reperfusion and salvage in acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* – 1996 – Vol. 131, No. 5. – P. 849–856. – May.
63. Electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolytic therapy / C.P. Juergens, C. Fernandes, E.T. Hasche et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, No. 3. – P. 617–624. – Mar. 1.
64. Cardioprotective effect of intravenous nicorandil in patients with successful reperfusion for acute myocardial infarction / Y. Kobayashi, Y. Goto, S. Daikoku et al. // *Jpn. Circ. J.* – 1998. – Vol. 62, No. 3. – P. 183–189.
65. Continuous vectorcardiographic changes in relation to scintigraphic signs of reperfusion in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy / Juhlin P., Bostrom P.A., Hansen O. et al. // *J. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 239, No. 1. – P. 35–41. – Jan.
66. Clinical significance of additional ST segment elevation immediately after successful reperfusion in patients with anterior wall acute myocardial infarction / M. Kosuge, K. Kimura, T. Ishikawa et al. // *J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28, No. 1. – P. 1–7. – Jul.
67. ST segment tracking for rapid determination of patency of the

- infarct-related artery in acute myocardial infarction / A.R. Fernandez, R.F. Sequeira, S. Chakko et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26, No. 3. – P. 684–687. – Sep.
68. Development of ST-segment elevation and Q- and R- wave changes in acute myocardial infarction and the influence of thrombolytic therapy / F.W. Bar, P.G. Volders, P. Hoppener et al. // Am. J. Cardiol. . – 1996. – Vol. 77, No. 5. – P. 337–343. – Feb. 15.
 69. Pasceri V., Andreotti F., Maseri A. Clinical markers of thrombolytic success // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17, Suppl. E. – P. 35–41.
 70. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction / A.W. van't Hof, A. Liem, M.J. de Boer et al. ; Zwolle Myocardial Infarction Study Group // Lancet. – 1997. – Vol. 350, [No.] 9078. – P. 615–619.
 71. Prognostic value of clinical markers of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy / H.P. Iparraguirre, C. Conti, H. Grancelli et al. // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 134, No. 4. – P. 631–638.

ГЛАВА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТА ГИСТОХРОМА С ЦЕЛЬЮ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

Уже отмечалось, что для кардиохирургии вопрос об эффективной и достаточной защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения является обязательным и, по существу, безальтернативным условием ее развития. Действительно, проведение продолжительных операций на открытом сердце имеет смысл только в том случае, если есть возможность минимизировать последующее ишемическое и реперфузионное повреждение и добиться восстановления миокардиальной функции. В современной кардиохирургии для проведения кардиopleгии используют комплексный подход, включающий, в том числе, применение кардиопротекторных препаратов. К таким препаратам, способным действовать на разные патогенетические звенья ишемического и реперфузионного поражения, относятся антиоксиданты и препараты, обладающие антиоксидантным действием. Их использование призвано снизить риск ранних послеоперационных осложнений на открытом сердце и, кроме того, решает важную социальную задачу, связанную с эффективностью послеоперационной реабилитации пациентов и восстановления их работоспособности [1].

В любом случае развитие реперфузионного повреждения миокарда, с которым сталкиваются кардиохирурги в процессе восстановления коронарного кровотока, представляет собой серьезную проблему [2, 3].

Ниже мы представляем наши собственные данные, отражающие эффективность использования антиоксиданта гистохрома с целью предупреждения ишемического и реперфузионного поражения миокарда при операциях на открытом сердце.

4.1. Использование гистохрома для профилактики нарушений энергетического метаболизма кардиомиоцитов при острой ишемии сердца

Мы уже останавливались на том, что активность процессов ПОЛ в первую очередь отражается на состоянии мембранных структур клетки. К последним без сомнения можно отнести мембраны митохондрий, которые являются своеобразной матрицей для синтеза макроэргических фосфатов, составляющих основу энергетического метаболизма клетки. В литературе имеются данные, согласно которым антиоксиданты хиноидной группы являются переносчиками электронов в цепочке “НАД-цитохром b” [4–6]. При этом отмечается, что именно это звено энергетического метаболизма особенно страдает при ишемическом поражении клетки.

Принимая во внимание все сказанное, а также тот факт, что гистохром по своей химической природе относится к группе хиноидов, вполне логично предположить, что этот антиоксидант будет влиять не только на стабильность мембранных структур, но и на интенсивность энергетического метаболизма, нарушения

которого считаются важным патогенетическим звеном развития сердечной недостаточности.

Влияние гистохрома на энергетический метаболизм миокарде при ИБС оценивали по уровню АТФ. В качестве объекта исследования использовали интраоперационные биоптаты предсердия, полученные при выполнении пациентам кардиохирургических операций, проводимых с использованием техники искусственного кровообращения.

Исследование проводили на фрагментах миокарда в трех группах больных:

- контрольная группа (больные ИБС, прооперированные по общепринятой методике);
- основная группа (больные ИБС, которым в период подготовки к операции выполнялись две внутривенные инъекции гистохрома в дозе 1 мг/кг (первую инъекцию выполняли за 24 ч до операции, а вторую непосредственно перед началом операции));
- условно интактная группа (больные, не имеющие ишемического поражения сердца и оперированные по поводу синдрома WPW).

При определении базального содержания АТФ в миокарде обследованных групп пациентов было обнаружено, что для биоптатов сердца больных ИБС, получавших гистохром этот показатель оказался практически не отличимым от значений, полученных для условно интактного миокарда (соответственно 1,4 мкМ/г и 1,48 мкМ/г). Исходя из этого, можно сказать, что назначение гистохрома больным с хронической коронарной недостаточностью позволяет нормализовать их энергетический метаболизм, что в свою очередь является фактором, обеспечивающим сохранение фун-

кциональной активности мембран. Этот эффект, по всей видимости, может повлиять и на устойчивость энергетического метаболизма к острому ишемическому воздействию. Для проверки этого предположения биоптаты сердца исследуемых групп пациентов были подвергнуты 60-минутной ишемии, после чего было проведено повторное определение содержания АТФ.

Во всех ишемизированных *in vitro* фрагментах миокарда было выявлено снижение уровня АТФ (рис. 4.1). Так, через 60 мин ишемии содержание АТФ в условно интактном миокарде составило не более 51%, а в кон-

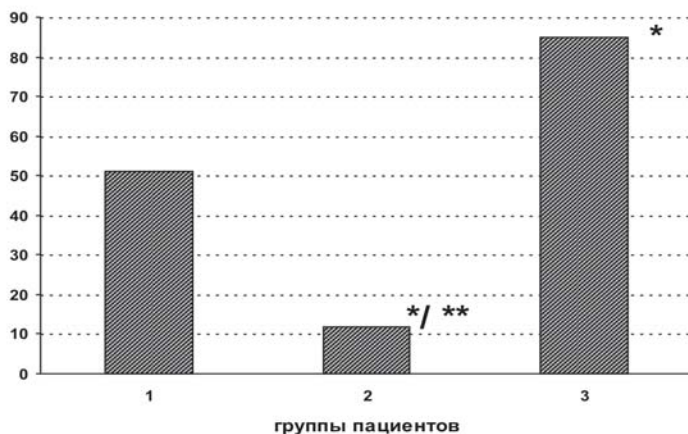


Рис. 4.1. Гистограмма влияния 60-минутной острой ишемии на содержание АТФ в биоптатах сердечной мышцы пациентов с условно интактным миокардом (1), больных ИБС (2) и больных ИБС, получавших гистохром.

По оси ординат — оставшийся уровень АТФ в % к значениям не ишемизированного миокарда; по оси абсцисс — рассматриваемые группы пациентов; * — достоверное ($p < 0,001$) отличие от значений АТФ в условно нормальном миокарде; ** — достоверное ($p < 0,001$) отличие между больными ИБС, получавшими и не получавшими гистохром

трольной группе больных ИБС – лишь 12% от исходной концентрации. Однако в тех случаях, когда ишемическое воздействие оказывалось на миокард больных ИБС, получавших гистохром, снижение АТФ в ткани биоптата было незначительным (не более чем на 15–20%) и статистически недостоверным.

Вполне вероятно, что выявленное нами восстановление уровня АТФ в кардиомиоцитах пациентов, страдающих ИБС и получавших гистохром, должно сказаться на функциональном состоянии клеток сердечной мышцы. Экспериментально проверка этого предположения была проведена на изолированных мышечных полосках, выделенных из интраоперационных биоптатов миокарда предсердия тех же групп пациентов. Техники выделения и перфузии мышечных полосок из интраоперационного материала многократно описаны как в наших публикациях, так и работах других исследователей [7–11].

Известно, что основными потребителями энергии АТФ в кардиомиоцитах являются контрактильные белки и СПР, Са-насос СПР обеспечивает обратный захват ионов кальция из миоплазмы [12]. Эффективность работы Са-насоса СПР отражается на процессе расслабления кардиомиоцитов, а также на реализации положительных хроноинотропных эффектов сердечной мышцы [7, 13, 14]. Полноценно функционирующий Са-насос способен удалить из миоплазмы концентрацию Са, дополнительно поступающую из межклеточной жидкости. Эта концентрация в конечном итоге увеличивает пул кальция, выбрасываемого из СПР при очередном цикле электромеханического сопряжения, что и способствует при адекватном энергетическом метаболизме реализации положительно хроноинотропного ответа.

Учитывая эту особенность сердечной мышцы, мы провели сравнительные исследования проявления хроноинотропной зависимости мышечных полосок миокарда рассматриваемых групп пациентов. Для изменения частотного режима стимуляции мышечных полосок в этом исследовании использовали изометрический режим регистрации сократительного ответа и достаточно шадящий диапазон частот стимуляции — 0,1–1,0 Гц [7, 10, 11].

На рисунке 4.2 приведен типичный вид регистрируемых в этом исследовании кривых развиваемого мышцей напряжения и его первой производной. Видно, что изолированный миокард больных ИБС, получавших гистохром, на увеличение частоты электричес-

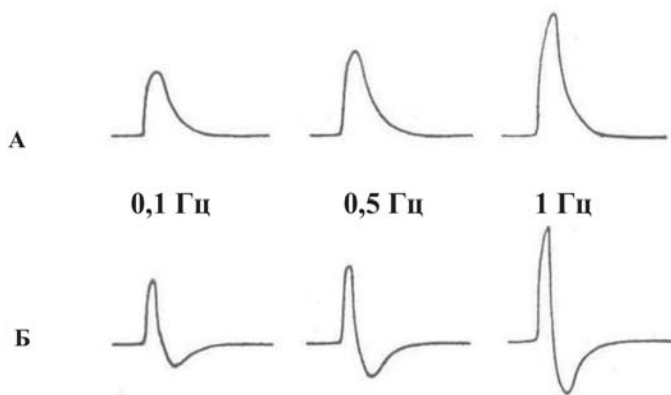


Рис. 4.2. Типичный вид ритмоинотропной реакции изолированной сердечной мышцы больных ИБС, получавших антиоксидантную поддержку гистохромом, при ступенчатом увеличении частоты электрической стимуляции.

А — кривые инотропного ответа при частоте стимуляции 0,1, 0,5 и 1 Гц; Б — кривые первой производной тех же циклов изометрического сокращения

кой стимуляции в используемом диапазоне отвечал положительной инотропной реакцией. Это выразилось в увеличении амплитуды развиваемого мышцей напряжения. При сопоставлении этого эффекта с типичными механограммами полосок миокарда других групп пациентов видно, что подобная направленность изменений инотропного ответа характерна для миокарда больных, чье сердце не было подвержено ишемическому воздействию. В таблице 4.1 представлены стати-

Таблица 4.1. Проявление хроноинотропной зависимости у изолированного миокарда больных ИБС, получавших гистохром, и миокарда пациентов, не имеющих ишемической патологии сердца ($X \pm x$)

Параметры	Серии	Частота стимуляции (Гц)		
		0,1	0,5	1,0
T max	“интактный” миокард, n=7	74,6±5	100±2	132±10,8
	ИБС контроль, n=14	121±4	100 ±4	58±7
	ИБС с гистохромом, n=16	76±4	100±2	119±8
T' max	“интактный” миокард, n=7	72±4,7	100±2	147±13,9
	ИБС контроль, n=14	113±4	100±3	63±8
	ИБС с гистохромом, n=16	82±3,4	100±1,5	122±8
T' min	“интактный” миокард, n=7	76±5,3	100±2,7	100±2,7
	ИБС контроль, n=14	116±3	100±4	60±6
	ИБС с гистохромом, n=16	77±4,5	100±3	123±6,6

Примечание: величины представлены в % к значениям, полученным при базовой частоте стимуляции 0,5 Гц, принятым за 100%; все значения достоверно ($p < 0,05$) отличаются от величин, полученных при базовой частоте стимуляции.

стически обработанные результаты этого исследования. Можно видеть, что проявление хроноинотропной зависимости в мышечных препаратах сердца этих двух групп больных действительно однонаправлено и принципиально отлично от реакции миокарда больных ИБС контрольной группы. При этом обращает на себя внимание тот факт, что наиболее полное совпадение инотропных реакций было при низкой частоте стимуляции (0,1 Гц). Этот результат, видимо, обусловлен относительно небольшой нагрузкой на энергетический обмен клеток.

При увеличении частоты стимуляции выраженность изменений параметров сократительной активности в рассматриваемых группах пациентов оказалась значительно более вариабельной. Причем изменения параметров инотропной реакции биоптатов сердца в группе пациентов, не имеющих ишемического поражения сердца и пациентов с ИБС, но получавших гистохром, по-прежнему имели однонаправленную реакцию. Однако выраженность их у больных ИБС была в среднем на 15% менее значимой. Вероятно, использование гистохрома приводит к восстановлению “нормальной” хроноинотропной зависимости, однако в полной мере ее восстановление, видимо, будет возможно либо после более длительного применения этого препарата, либо для этого необходима более глубокая обратная перестройка внутренней организации кардиомиоцитов.

Возможно, что неспособность кардиомиоцитов больных ИБС, вынужденных функционировать в условиях хронической ишемии, к быстрой перестройке своего внутриклеточного метаболизма является одной из причин нарушения электрической стабильности сердца у больных ИБС в постоперационный период

при выполнении им аорто-коронарного шунтирования.

Полученные результаты позволяют предположить, что гистохром, являясь эффективным антиоксидантом, одновременно способен оптимизировать энергетический метаболизм в кардиомиоцитах больных хронической ИБС, а также предупреждать фатальные нарушения биоэнергетики миокарда при острых ишемических воздействиях, в том числе при кардиохирургических операциях.

4.2. Оценка эффективности использования гистохрома для предупреждения ишемического и реперфузионного поражения миокарда больных ИБС при операции АКШ, выполняемой с использованием техники искусственного коронарного шунтирования

Эффективность рекомендуемой схемы использования антиоксидантного препарата подтверждена на примере исследования пациентов мужского пола в возрасте от 39 до 62 лет с ранее перенесенным инфарктом миокарда и стенокардией напряжения III–IV функциональных классов, имеющих мультисосудистые поражения коронарных артерий (табл. 4.2). Пациенты случайным образом были разделены на 3 количественно равные группы, сопоставимые по возрасту, исходному клиническому состоянию, объему и длительности хирургического вмешательства.

Больным I группы гистохром вводили дважды, по 1 мг/кг. Первую инъекцию включали в комплекс предоперационной подготовки и осуществляли внутривенно за 12 ч до операции, а вторую инъекцию выполняли за 30 мин до наложения зажима на аорту. Во II

Таблица 4.2. Демографические и клинические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группы пациентов		
	II (n=40) гистохром в/в	III (n=60) гистохром к/п	IV (n=80) контроль
Возраст, л ($M \pm \sigma$)	50,3±6,1	49,6±5,8	50,1±6,6
СН III–IV ФК, (%)	25(63)	43(71)	54(68)
ФВ ЛЖ, % ($M \pm \sigma$)	54,4±11,6	54,7±14,0	57,0±9,5
Кол-во дистальных анастомозов ($M \pm \sigma$)	3,8±0,8	3,0±1,0	3,5±1,0
Общее время ИК, мин ($M \pm \sigma$)	141±37	147±23	136±40
Время ИшМ, мин ($M \pm \sigma$)	89±31	97±16	91±28

группе второе введение гистохрома производили вместе с первой порцией стандартного кардиоплегического раствора St. Thomas в дозе 1 мг/кг сразу же после пережатия аорты на фоне остановки сердца. Такая схема, по нашему мнению, позволяла ввести препарат непосредственно в коронарное русло и создать необходимую терапевтическую концентрацию в органе (сердце) на период его ишемии и последующей реперфузии. В III группе операцию АКШ выполняли по стандартной схеме без использования антиоксидантов.

Для оценки эффективности восстановления сердечной деятельности измеряли пороги дефибриляции, регистрировали частоту и тяжесть реперфузионных нарушений ритма сердца, процент самостоятельного восстановления сердечной деятельности. Кардиопротекторный эффект проводимых мероприятий оценивали по уровню продуктов ПОЛ и КФК-МВ в образцах сыворотки венозной крови в пред- и раннем постоперационном периоде.

Нормализующее влияние антиоксидантов на электрическую функцию сердца после возобновления коронарного кровотока (табл. 4.3) проявилось в самостоятельном восстановлении сердечной деятельности. При этом синусовый ритм восстановился самостоятельно у 4 (33%) больных из I группы и у 5 (42%) из II группы. В контроле спонтанного восстановления ритма не наблюдалось. Применение гистохрома способствовало снижению частоты реперфузионных аритмий. Так, если в контроле (III группа) реперфузионные аритмии наблюдались в 58% случаев, то у пациентов I группы их частота не превышала 17%, а при включении гистохрома в состав кардиоплегического раствора (II группа) реперфузионные аритмии наблюдались лишь у 1 пациента.

Таблица 4.3. Характер восстановления сердечной деятельности во время операций АКШ с использованием гистохрома

Показатель	Группы пациентов		
	I (n=40) гистохром в/в	II (n=60) гистохром к/п	III (n=80) контроль
Спонтанное восп. синус. ритма, (%)	4(33)	5(42) #	0
Восст. синус. ритма через дефибрилляцию, (%)	8(67)	7(58)	12(100)
Порог дефибрилляции, Дж (M±σ)	12,5±6,0*	8,6±3,8*	29,2±8,6
Количество разрядов на эпизод (M±σ)	3,5±2,1	2,8±1,5	6,2±1,6
Общ. частота РА, (%)	2(17)	1(8) #	7(58)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (стат. обработка проводилась с использованием "t" – критерия Стьюдента); # – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (стат. обработка проводилась с использованием метода χ^2).

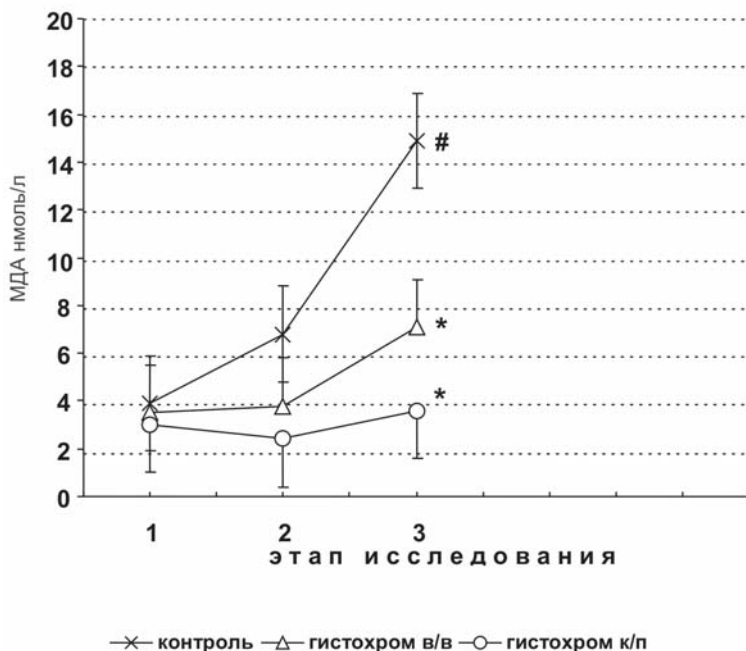


Рис. 4.3. Динамика содержания МДА в сыворотке крови пациентов (по методике В.Б. Гаврилова в модификации Э.Н. Коробейниковой [15]). 1, 2 и 3 – образцы сыворотки соответственно перед началом и окончанием искусственного кровообращения, а также через 24 ч после хирургического вмешательства; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (1)

В тех случаях, когда на фоне гистохрома для восстановления сердечной деятельности все же использовались электрические разряды, отмечалось достоверное снижение порога дефибрилляции. Среднее количество попыток дефибрилляции на эпизод было минимальным именно во II группе. При использовании гистохрома в кардиоплегии все эпизоды ФЖ удавалось снять разрядами, не превышающими 25 Дж.

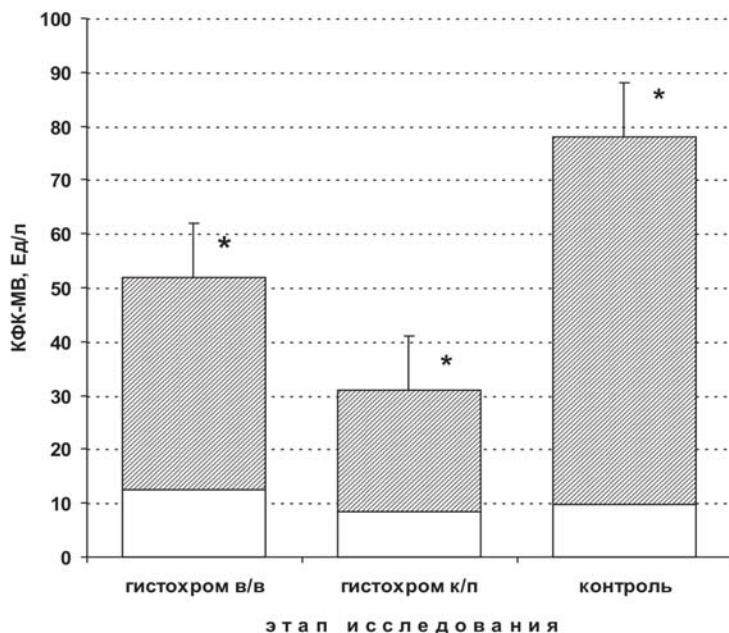


Рис. 4.4. Пиковые значения активности КФК-МВ в сыворотке крови пациентов (использованы наборы для иммуноферментного анализа фирмы "Sigma" США). Незаштрихованные области столбцов соответствуют исходным значениям; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Стабилизация электрофизиологического состояния миокарда и гемодинамики в целом, особенно при введении гистохрома с кардиоплегическим раствором, достигается в конечном итоге за счет цитопротекторного эффекта, о чем свидетельствуют достоверное (не менее 40%) уменьшение количества продуктов ПОЛ (рис. 4.3) и активности КФК-МВ (рис. 4.4) в крови пациентов при реперфузии.

Совокупность указанных факторов способствует уменьшению степени проявления синдрома низкого

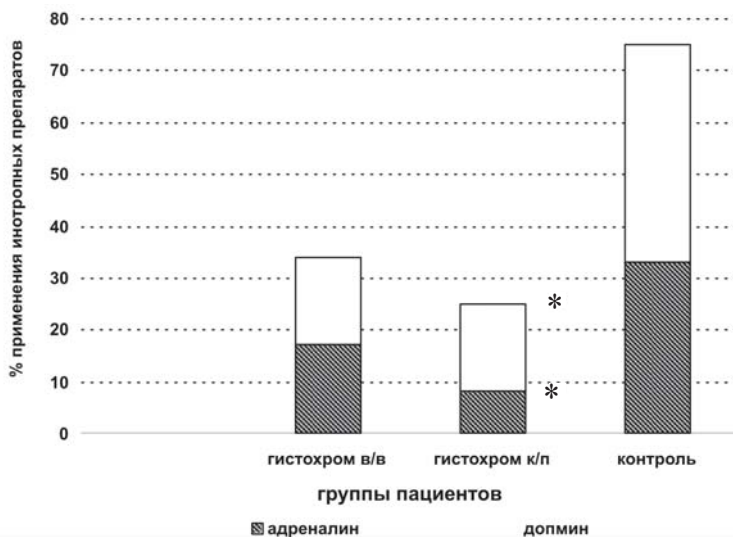


Рис. 4.5. Сравнительная характеристика потребности в инотропной поддержке в исследуемых группах.
* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

сердечного выброса. Так, пациенты, получавшие гистохром внутривенно перед операцией и с кардиоплегическим раствором, нуждались в значительно меньшей гемодинамической поддержке в послеоперационном периоде, чем пациенты других групп (рис. 4.5).

Анализ динамики изменений рассмотренных показателей и оценка всего послеоперационного периода у исследуемых групп пациентов показали, что использование гистохрома позволяет создать в сердечной мышце своеобразный запас прочности ее антиоксидантной защиты, что существенно снижает риск развития сердечной недостаточности и электрической нестабильности миокарда в раннем послеоперационном периоде.

Результаты проведенных исследований дают основание сделать вывод, что использование гистохрома в предоперационной подготовке пациентов позволяет эффективно влиять на переносимость ими хирургического вмешательства. Повторное введение гистохрома с кардиоплегическим раствором является оптимальным методом назначения препарата. Такая схема применения антиоксидантного препарата позволяет сконцентрировать его в органе-мишени (миокарде) и получить при этом максимальный антиоксидантный и кардиопротекторный эффект.

4.3. Влияние гистохрома на показатели перекисного окисления липидов при хирургическом лечении коронарной недостаточности разных функциональных классов

В литературе, отражающей результаты практического использования антиоксидантов и особенно препаратов на основе витаминов Е и С, можно встретить сообщения, что их применение не всегда оказывает ожидаемый кардиопротекторный эффект [16–18]. Не исключено, что причиной тому может являться разная выраженность метаболических изменений миокарда больных. Ранее мы уже приводили данные о том, что при ИБС миокард пациентов разных функциональных классов существенно различается как по наличию продуктов ПОЛ, так и по активности эндогенной антиоксидантной системы, в частности, ее жирорастворимых составляющих.

В этом разделе мы проследим эффективность использования антиоксидантов при выполнении операции аортокоронарного шунтирования у больных ИБС разных функциональных классов. В исследование

было включено 16 пациентов в возрасте 54 ± 8 лет с диагнозом хроническая коронарная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II–IV ФК (по канадской классификации). По результатам клинико-инструментального обследования у всех пациентов был выявлен обширный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, что явилось показанием для операции аортокоронарного шунтирования с выполнением 2–4 дистальных анастомозов. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты, отнесенные при клиническом обследовании к II ФК. Вторая группа была представлена больными, у которых тяжесть заболевания соответствовала IV ФК. Всем пациентам было сделано по 3 внутривенных инъекции фармакопейного антиоксидантного препарата гистохром в дозе 1 мг/кг по следующей схеме: первая инъекция – за 24 ч до операции, вторая – за 40 мин до подключения аппарата искусственного кровообращения и третья – спустя 12 ч после операции.

Данные, полученные при биохимическом мониторинге содержания продуктов ПОЛ в крови больных ИБС, представлены в таблице 4.4. Можно видеть, что концентрации как диеновых, так и триеновых конъюгатов у этих групп пациентов существенно варьируют, и их значения коррелируют с тяжестью заболевания и функциональным классом больных.

Действительно, в 1-й группе пациентов исходное содержание рассматриваемых конъюгатов в сыворотке крови было почти в 3 раза ниже аналогичных показателей, полученных у больных 2-й группы. Данный факт хорошо согласуется с результатами уже рассмотренных исследований, согласно которым именно для

больных со стенокардией IV ФК в большей степени характерно угнетение компонентов эндогенной антиоксидантной системы и накопление продуктов ПОЛ в мембранах кардиомиоцитов. Выявленное при биохимическом исследовании исходное различие между рассматриваемыми группами пациентов свидетельствует также и о том, что больные именно IV ФК, скорее всего, нуждаются в дополнительной антиоксидантной поддержке. С другой стороны, согласно данным, представленным в таблице 4.4, соотношение содержания диеновых и триеновых конъюгатов в сыворотке венозной крови исследуемых групп пациентов, несмотря на разницу их функциональных классов, практически не различалось. Это обстоятельство косвенно свидетельствует о том, что процессы пероксидации, инициируемые при ишемическом воздействии на клетки сердечной мышцы, при развитии хронической ишемической болезни сердца захватывают все группы фосфолипидов, представленные в структуре клеток.

Таблица 4.4. Содержание диеновых и триеновых конъюгатов в сыворотке больных ИБС в динамике операции аортокоронарного шунтирования

Этап исследования	1-я группа		2-я группа	
	ДК (OD/ml)	ТК (OD/ml)	ДК (OD/ml)	ТК (OD/ml)
1	0,12±0,014	0,08±0,01	0,3±0,07 p<0,001	0,23±0,04 p<0,001
2	0,1±0,014	0,07±0,008	0,14±0,02	0,12±0,021
3	0,1±0,008	0,06±0,008	0,105±0,03	0,086±0,01

Примечание: 1, 2 и 3 – образцы сыворотки венозной крови полученные соответственно за 24 ч до операции, через 6 ч и через 24 ч после операции; 1-я группа – больные II ФК; 2-я группа – больные IV ФК; ДК – диеновые конъюгаты; ТК – триеновые конъюгаты; p – статистически значимые различия по отношению к соответствующим показателям 1-й группы.

Исследования проб крови, взятых уже после внутривенного введения пациентам гистохрома, показали, что выявленная ранее существенная разница в содержании продуктов ПОЛ между рассматриваемыми группами практически исчезла. Так, у больных, отнесенных к 1-й группе, через 6 ч после возобновления коронарного кровотока уже не наблюдалось существенных изменений уровня как диеновых, так и триеновых конъюгатов (табл. 4.4). Этот факт свидетельствует о том, что благодаря проводимой антиоксидантной терапии в процессе операции не происходило заметной активации ПОЛ. Позитивный результат был получен и в послеоперационном периоде у пациентов тяжелых функциональных классов (2-я группа), имевших исходно повышенное содержание продуктов ПОЛ. В этой группе больных использование гистохрома позволяло не только сдерживать рост, но и снизить содержание продуктов ПОЛ в крови до уровня ниже их исходных значений. Так, согласно данным, представленным в таблице 4.4, уровень рассматриваемых показателей у больных 2-й группы на этом этапе наблюдения был более чем в 2 раза ниже своих исходных значений и практически неотличим от величин полученных у пациентов 1-й группы. В то же время показатель отношения диеновых и триеновых конъюгатов у пациентов со стенокардией IV ФК оказался достоверно ($p < 0,05$) сниженным по сравнению с соответствующим показателем, полученным у больных 1-й группы. По нашему мнению, данный факт свидетельствует о том, что в процесс перекисного окисления, спровоцированного ишемическим и реперфузионным воздействием на миокард во время хирургического вмешательства, у пациентов тяжелых функциональных

классов вовлекаются преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты.

В предшествующих исследованиях кардиопротекторного действия антиоксиданта гистохрома, мы ограничивались 2-кратным введением гистохрома (накануне и в момент операции). При этом также было показано, что использование гистохрома позволяет эффективно предупредить активацию ПОЛ при восстановлении коронарного кровотока. Данное исследование позволило еще раз отразить тот факт, что при операциях аортокоронарного шунтирования, проводимых у пациентов тяжелых функциональных классов, повреждение кардиомиоцитов наблюдается не только в первые часы после восстановления коронарного кровотока, но и в более поздние (через 24 ч) сроки [2, 3]. Это обстоятельство может оказаться провоцирующим фактором для развития послеоперационного нарушения электрической стабильности миокарда, сердечной недостаточности и даже отдаленной выживаемости пациентов [19, 20]. По данным литературы, подобные осложнения достаточно часто встречаются при обычном подходе к медикаментозному сопровождению операций аортокоронарного шунтирования [20–23]. Другим, важным выводом из этого исследования можно считать то, что антиоксидантная поддержка, проводимая даже с использованием такого эффективного антиоксиданта, как гистохром, не должна прекращаться после завершения операции.

Именно с учетом этого обстоятельства мы и применили трехкратное введение гистохрома, при этом третью инъекцию препарата выполняли уже через 12 ч после операции. Как видно из данных, представленных в таблице 4.4, есть полное основание говорить, что

при использовании антиоксидантной поддержки, предусматривающей трехкратное применение антиоксиданта гистохрома, не происходит дополнительной отсроченной активации перекисного окисления. Действительно, спустя сутки после оперативного вмешательства концентрации как диеновых, так и триеновых конъюгатов не отличались от их средних значений, полученных ранее (через 6 ч после операции). Несомненно, подавление отсроченной активации ПОЛ стало возможно благодаря третьей инъекции гистохрома.

Вместе с тем для пациентов, имевших IV ФК стенокардии, характерным явилось дальнейшее снижение соотношения между диеновыми и триеновыми конъюгатами (табл. 4.5). Это позволяет предположить, что у больных с тяжелым функциональным классом стенокардии, отнесенных нами к 2-й группе, в отличие от пациентов 1-й группы, в процессе оперативного вмешательства происходит более выраженное окисление полиненасыщенных жирных кислот. В рассматриваемом исследовании использование антиоксидантной поддержки в виде инъекций гистохрома сопровождалось не только изменением лабораторных показателей, отражающих активность ПОЛ, но и значительным улучшением клинической картины послеоперационного периода. Так, использование гистохрома приводило в 72% случаев к самостоятельному восста-

Таблица 4.5. Динамика соотношения диеновых и триеновых конъюгатов в динамике операции аортокоронарного шунтирования

Этап исследования	1-я группа	2-я группа
1	1,27±0,04	1,28±0,1
2	1,32±0,04	1,16±0,02 p<0,05
3	1,3±0,086	1,09±0,06

новлению сердечной деятельности. Кроме того, отмечено снижение в среднем на 40% порога дефибрилляции, а нарушения ритма в реперфузионном периоде носили кратковременный и преходящий характер, не вызывая серьезных нарушений гемодинамики. В связи с неосложненным характером восстановления сердечной деятельности у больных на фоне гистохрома потребность в инотропной поддержке во время операции и в раннем послеоперационном периоде снижается в среднем на 36%. В то же время при выполнении операции аортокоронарного шунтирования по обычной схеме спонтанное восстановление сердечной деятельности наблюдается не более чем в 35% случаев. В 42 и 14% случаев развивается блокада атриовентрикулярного узла II и III степени соответственно. Кроме этого, в 10% случаев мы отмечали появление мерцательной аритмии.

Можно сказать, что антиоксидантный препарат гистохром является эффективным кардиопротектором. Его использование на стадии предоперационной подготовки больных и в послеоперационном периоде позволяет предотвратить как раннюю, так и отсроченную активацию процессов ПОЛ при проведении длительных операций на “сухом” сердце с последующим восстановлением кровообращения. Клинический эффект гистохрома проявляется в положительном влиянии на электрофизиологию миокарда, что реализуется в самостоятельном восстановлении сократительной активности сердца и снижении порога дефибрилляции сердца. Использование гистохрома уменьшает риск возникновения тяжелых нарушений ритма и развития сердечной недостаточности в послеоперационном периоде.

Предоперационная подготовка больных ИБС с тяжелым функциональным классом стенокардии с применением гистохрома снижает исходно высокое содержание в крови продуктов перекисидации липидов и предупреждает усиление процессов ПОЛ при операции аортокоронарного шунтирования. Применение гистохрома препятствует нарушению электрической и механической стабильности сердечной мышцы в послеоперационном периоде.

Завершая анализ представленных материалов, следует сказать, что высокая эффективность гистохрома, по всей вероятности, обусловлена особенностями его химической формулы, которая имеет в своей основе природное соединение — эхинохром, способное проникать и встраиваться в липидный бислой мембран. Использование этого препарата патогенетически оправдано, поскольку, как свидетельствуют результаты наших исследований, сердечная мышца больных ИБС характеризуется высоким содержанием продуктов ПОЛ и низким уровнем эндогенных антиоксидантов в мембранных структурах кардиомиоцитов.

Литература

1. Оганов Р.Г. Перспективы развития исследований по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. — 1991. — № 5. — С. 5–8.
2. Хирургическое лечение нестабильной стенокардии / Г.М. Соловьев, А.А. Михеев, А.А. Клембовский и др. // Кардиология. — 1992. — № 3. — С. 5–7.
3. Оценка функции и метаболизма миокарда у больных во время аортокоронарного шунтирования после гипоксии — реоксигенации / В.Ф. Яковлев, В.А. Сандриков, И.И. Деметьева и др. // Кардиология. — 1992. — № 6. — С. 11–14.
4. Корнеев А.А., Попова О.А., Лукьянова Л.Д. Окислитель-

- ный метаболизм и функция миокарда крыс с разной чувствительностью к кислородной недостаточности в условиях гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1990. – № 3. – С. 28–30.
5. Мохова Е.Н. Участие анионных переносчиков внутренней мембраны митохондрий в разобщающем действии жирных кислот // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 197–202.
 6. Хазанов В.А. Фармакология и фармакоэкономика нового класса препаратов – регуляторов энергетического обмена. – Томск : Изд-во ТГУ, 2003. – 47 с.
 7. Изменения ритмоинотропных реакций миокарда при хронической ишемии: патология или адаптация / С.А. Афанасьев, С.А. Богомаз, Е.Д. Алексеева и др. // Бюл. exper. биол. и мед. – 1994. – № 5. – С. 457–459.
 8. Изменение внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} в миокарде предсердий человека при хронической коронарной недостаточности под воздействием амиодарона / С.А. Афанасьев, Н.В. Нарыжная, С.В. Попов и др. // Физиология человека. – 2003. – № 2. – С. 62–69.
 9. Особенности инотропной реакции миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца и миокарда крыс на фоне действия амиодарона / Д.С. Угдыжекова, С.А. Афанасьев, И.В. Антонченко и др. // Кардиология. – 2005. – № 3. – С. 71–75.
 10. Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy / B. Pieske, B. Kretschmann, M. Meyer et al. // Circulation. – 1995. – [№] 92. – С. 1169–1178.
 11. Ca^{2+} Handling and Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Content in Isolated Failing and Nonfailing Human Myocardium / B. Pieske, L. Maier, D. Bers et al. // Circ. Res. – 1999. – [Vol.] 85. – P. 38–46.
 12. Капелько В.И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 5. – С. 14–20.
 13. Ca^{2+} -транспортирующая система и повреждение мембраны саркоплазматического ретикулума левого желудочка сердца крысы при ишемии и реперфузии / Т.Г. Сазонтова,

- М. Белкина, Сяндюнь Фу и др. // Бюл. exper. биол. и мед. – 1994. – № 2. – С. 130–131.
14. Экспериментально-теоретическое исследование связи интервал-сила в развивающемся миокарде цыпленка / О.Э. Соловьева, В.С. Мархасин, П.Б. Цывьян и др. // Биофизика. – 1999. – № 2. – С. 337–349.
 15. Коробейников Э.Н. Модификации определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1989. – Вып. 4. – С. 8–10.
 16. Артамонов С.Д., Данилов М.А., Кирпатовский В.И. Влияние витамина Е на энергетическое обеспечение функциональных и пластических процессов в миокарде при ишемии и реоксигенации // Фармакол. и токсикол. – 1988. – № 3. – С. 27–30.
 17. Чернов Ю.И., Васин М.В., Батищева Г.А. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции // Эксперим. и клин. фармакол. – 1992. – Т. 57, № 4. – С. 67–72.
 18. Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers / M. Eslami, R.S. Badkoubeh, M. Mousavi et al. // Texas Heart Inst. J. – 2007. – Vol. 34, No. 3. – P. 268–274.
 19. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? / G.H. Almassi, T. Schowalter, A.C. Nicolosi et al. // Ann. Surg. – 1997. – [Vol.] 226. – P. 501–513.
 20. Hakala T., Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery // Scand. Cardiovasc. J. – 2003. – [Vol.] 37. – P. 309–315.
 21. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery by pass surgery. A meta-analysis of randomized control trials / T.C. Andrews, S.C. Reimold, J.A. Berlin et al. // Circulation. – 1991. – [Vol.] 84, Suppl. 5. – P. 236–244.
 22. Chung M.K. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias // Crit. Care Med. – 2000. – [No.] 28, Suppl. 10. – P. 136–144.
 23. Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery // Ann. Intern. Med. – 2001. – [Vol.] 135. – P. 1061–1073.

ГЛАВА 5

РОЛЬ И МЕСТО АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИЧЕСКОГО И РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Успехи в лечении коронарогенных патологий сердца во многом связаны с применением различных методов восстановления нарушенного коронарного кровообращения. В чистом виде защиты миокарда от гипоксии и/или ишемии наиболее остро встали в практике сердечно-сосудистой хирургии, что и нашло свое отражение в активном развитии системы искусственного кровообращения при операциях на остановленном сердце, применении гипотермической и кардиopleгической защиты. Именно в хирургической практике неблагоприятные эффекты некорректного проведения реперфузии миокарда в период остановки кровообращения или его восстановления сопровождались наиболее яркими клиническими проявлениями гипоксического, ишемического и реперфузионного повреждения. Наиболее частыми и яркими клиническими синдромами такого повреждения являются острая сердечная недостаточность, реперфузионные нарушения сердечного ритма, нарушение миокардиальной микроциркуляции и тромботические послеоперационные осложнения.

Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования, посвященные вопросам профилактики ишемических и реперфузионных осложнений, на практике подтвердили эффективность исполь-

зования антиоксидантного препарата гистохром в качестве дополнения к тромболитической терапии и известным кардиоплегическим раствором. Применение гистохрома позволило существенно снизить риск получения указанных осложнений и улучшить протекание реабилитационного периода.

Как свидетельствуют результаты выполненных нами исследований, сердечная мышца больных ИБС характеризуется высоким содержанием продуктов ПОЛ и низким уровнем эндогенных антиоксидантов в мембранных структурах кардиомиоцитов. Кроме того, в литературе имеются данные об эффективном использовании антиоксидантных препаратов в терапии инфаркта миокарда [1–3].

Высокая эффективность гистохрома, по всей вероятности, обусловлена особенностями его химической формулы, которая имеет в своей основе природное соединение – эхинохром.

Так, в наших исследованиях было показано, что после 60-минутного острого ишемического воздействия в биоптатах сердца контрольной группы больных ИБС отмечалось выраженное (более чем на 80%) снижение уровня АТФ, тогда как в биоптатах сердца больных, получавших гистохром, это снижение макроэргического фосфата не превышало 17%. Можно предположить, что такое незначительное снижение уровня АТФ отражает большую антиоксидантную защищенность клеток у этой группы больных. В этом эффекте несомненно участвует и адаптивное изменение энергетического метаболизма, развивающееся в результате действия гипоксии [4–6]. Это подтверждается экспериментальными исследованиями, в которых было показано, что метаболический ацидоз при ише-

мии может снижать энергопродукцию в изолированном сердце через нарушение утилизации субстрата митохондриями [3, 6, 7]. Эта причина может лежать в основе отмеченного нами снижения АТФ к концу острой ишемии в биоптатах миокарда, взятых у контрольной группы больных ИБС. Использование антиоксидантов в этих условиях, по-видимому, препятствует инактивации или способствует восстановлению активности ферментов анаэробного и аэробного энергетического метаболизма [2, 7]. Вероятно, в нашем случае предварительное внутривенное введение гистохрома позволяло активному началу этого препарата встроиться в мембрану и подготовить ее к усилению свободно радикального давления на липидный бислой при дополнительном ишемическом воздействии. Более того, гистохром, в силу своей химической принадлежности к хиноидам, мог выступить в роли своеобразного шунта, восстановив перенос электронов в цепочке “НАД-цитохром b” [8–10].

В литературе можно найти данные как об отсутствии корреляции между уровнем АТФ в ишемизированном миокарде и эффективностью последующего реперфузионного восстановления миокарда [11, 12], так и о том, что развитие необратимой ишемической контрактуры совпадает по времени с истощением пула АТФ, что и является ключевым звеном в цепи патологических реакций [13, 14]. Нам представляется логичным предположить, что и в условиях реперфузии миокард больных, получавших гистохром, окажется в более выгодном положении. Основанием для этого являются работы, отражающие экспериментальный и клинический опыт использования антиоксидантов при защите миокарда от ишемических и реперфузионных

повреждений [3, 5–7]. Об этом же свидетельствует тот факт, что у группы больных ИБС, получавших антиоксидантную поддержку в виде внутривенных инъекций гистохрома, после восстановления сердечной деятельности характерным было меньшее увеличение активности МВ-КФК и содержания малонового диальдегида в сыворотке крови [2, 7].

Кроме того, как показали наши физиологические исследования, назначение больным ИБС гистохрома приводило к восстановлению обычной для интактной сердечной мышцы хроноинотропной зависимости. При этом реакция параметров сократительной активности изолированных мышечных препаратов, полученных из сердца больных ИБС, получавших гистохром, в ответ на изменение режимов стимуляции приближалась к реакции, характерной для мышечных препаратов условно интактного миокарда.

Логично ожидать, что связанное с действием гистохрома восстановление “активного” участка сарколеммальной мембраны в процессах электромеханического сопряжения должно отразиться на процессе нормализации авторитмической активности сердечной мышцы. Действительно, для операций аорто-коронарного шунтирования у больных ИБС, в ходе предоперационной подготовки которых использовался гистохром, порог дефибрилляции при запуске остановленного в ходе операции сердца составлял 10–15 Дж, в то время как без применения этого антиоксиданта требовался электрический разряд в диапазоне 30 Дж.

Таким образом, приведенные данные позволяют утверждать, что:

- назначение антиоксидантного препарата гистохрома больным ИБС способствует нормализации энер-

- гетического метаболизма кардиомиоцитов и увеличивает его устойчивость к ишемическому воздействию;
- под влиянием гистохрома происходит восстановление “нормального” функционирования систем ионного транспорта кардиомиоцитов, что облегчает протекание восстановительных процессов в клетках сердца у больных ИБС при хирургической коррекции этой патологии.

Результаты проведенных исследований дают основание сделать вывод, что использование гистохрома в предоперационной подготовке пациентов позволяет эффективно влиять на переносимость ими хирургического вмешательства. Последующее введение гистохрома с кардиоплегическим раствором, а затем и в послеоперационном периоде является оптимальным методом назначения препарата. Такая схема применения антиоксидантного препарата позволяет сконцентрировать его в органе-мишени (миокарде) и получить при этом максимальный антиоксидантный и кардиопротекторный эффект.

В клинической практике врача-кардиолога палаты интенсивной терапии также стоит задача быстрого устранения ишемии и восстановления нарушенного коронарного кровообращения у больного ИМ. В отличие от хирургической модели гипоксического и реперфузионного повреждения, где большая часть лечебных действий является профилактическими (перед проведением остановки кровообращения и оперативного лечения или перед началом реперфузии), профилактическое лечение перед развитием ИМ является нерациональным из-за внезапности развития этого состояния. Напротив, проведение профилактического лечения

перед реперфузионной терапией и разработка методов такой терапии является вполне реальным направлением научного и практического поиска. И, если клиническим критерием эффективности защиты миокарда после операции на остановленном сердце является быстрое восстановление сердечного ритма и миокардиальной сократительной функции, то у больных инфарктом миокарда дополнительным патогенетическим целевым фактором следует назвать размер очага поражения, который в последующем будет определять темпы развития ремоделирования сердца и развития сердечной недостаточности. Исходя из сложного характера процессов, формирующих очаг ишемического поражения, становится понятным многообразие клинических подходов терапевтического воздействия на него [4, 15–20].

В настоящее время ключевым моментом, определяющим эффективность такой терапии, является быстрое и полное восстановление нарушенного коронарного кровообращения в очаге ишемического повреждения. Однако сам факт такого восстановления может иметь разный уровень реализации благоприятного клинического эффекта. Как известно, даже полное восстановление кровотока не предупреждает развития некроза миокарда при продолжительной окклюзии КА. Но терапевтическое воздействие на миокард как в период окклюзии, так и, особенно, в период ее устранения может в большей степени реализовать факторы защиты от гемодинамической стрессовой нагрузки, кислородного и свободнорадикального стресса, резкой активации процессов перекисного окисления липидов, повреждения клеточных мембран и нарушения микроциркуляции при развитии синдрома “по-

reflow” . Результаты проведенных экспериментальных исследований в достаточно полной мере подтвердили наличие перечисленных факторов патогенетического воздействия на очаг развивающегося ИМ как в период ишемии, так и в период его реперфузии. Неоднозначными остаются, тем не менее, результаты оценки терапевтического воздействия на эти факторы, особенно в реальной клинической ситуации. Такой результат вполне объясним сложностью клинической модели патологического процесса ишемии-реперфузии и сложностью оценки вклада в процесс поражения миокарда его реперфузионного компонента. Больше внимания уделяют факторам, определяющим последующее развитие коронарной недостаточности и риску повторения острых коронарных событий. Но при этом не следует забывать и о факторе повышения выживаемости миокарда после ишемии и реперфузии, т.к. именно он непосредственно определяет процессы восстановления сократительной миокардиальной функции с момента развития ИМ и последующих процессов его эволюции. В последнее время вновь возрос интерес к активному изучению возможных механизмов сохранения функции миокарда в условиях ишемии/реперфузии, а также роли механизмов апоптоза при реперфузии в гибели или выживании клеток.

Проведенное нами исследование эффективности гистохрома при ИМ имело своей целью определить принципиальную возможность получения благоприятного терапевтического результата от применения фармакологической защиты миокарда при тромболитической реперфузии у больных.

Общность патофизиологических изменений при ишемическом и реперфузионном повреждении мио-

карда заставляет искать кардиопротектор эффективный как в лечении осложнений предшествующей ишемии, так и в профилактике дополнительных осложнений самой реперфузии. С другой стороны, взаимосвязь этих процессов значительно затрудняет оценку специфичности такого действия. Возможно, что практическое значение имеет прежде всего сам факт наличия такого действия, которое может быть присуще как одному препарату, так и их комбинации.

Лекарственный препарат, используемый в качестве кардиопротектора при реперфузионной терапии у больных ИМ, должен, на наш взгляд, обладать следующими характеристиками:

- предупреждать развитие или уменьшать интенсивность ишемии и ишемического повреждения (снижать миокардиальную потребность в кислороде);
- предупреждать или уменьшать интенсивность реперфузионного повреждения (антиоксидантное, антирадикальное и мембраностабилизирующее действие);
- не иметь выраженного кардиодепрессивного эффекта;
- обладать возможностью внутривенного введения с быстрым наступлением эффекта;
- иметь хорошую переносимость при болюсном и курсовом применении.

Поставленная перед исследованием цель профилактики реперфузионного повреждения миокарда при проведении внутривенного тромболитического лечения требовала определенного режима введения и распределения терапевтической дозы кардиопротектора. Оптимальным режимом такого лечения, по нашему мнению, является

ся предварительное, быстрое внутривенное введение препарата с достижением терапевтического эффекта в ближайшие 10–20 мин (время, необходимое для активации фибринолитической системы крови и лизирования тромба). Выбранный нами 10-минутный временной интервал между быстрым внутривенным введением кардиопротектора и стрептокиназы, как показало исследование с гистохромом, был достаточным для получения терапевтического эффекта. Лавиноподобный характер развития процесса реперфузионного повреждения потребовал также применения максимальных терапевтических доз на протяжении периода формирования очага некроза, который, по нашим ранее полученным данным, продолжался в течение 1-х сут ИМ [21, 22]. Подобные результаты подтверждали исследования, выполненные и другими авторами, проводившими мониторинг формирования очага ИМ [5, 23–26]. Исходя из указанных соображений, после предварительного болюсного внутривенного введения первой дозы гистохрома (100 мг) через 12 ч после тромболиза ввели ту же дозу, обеспечивая антиоксидантную активность препарата в крови на протяжении 1-х сут. Достаточность такой продолжительности кардиопротекции вызвала у нас сомнение. Поэтому для поиска эффективной продолжительности приема препарата с целью защиты от реперфузионного повреждения служили данные опубликованных исследований о продолжительности периода повышенной активации процессов перекисного окисления липидов (10–14 дней), сохранения признаков оглушенного миокарда, наличия активной динамики электрофизиологических и гемодинамических показателей [2, 7, 15, 27–30]. Для сохранения терапевтического

эффекта, достигнутого в 1-е сут ИМ, на протяжении последующих 10 дней подострого периода эволюции очага ИМ проводили курсовое лечение гистохромом.

Исследование гистохрома в клинических условиях подтвердило отчетливое профилактическое антиаритмическое действие препарата на реперфузионные аритмии. Защита гистохромом перед тромболизисом снижала как частоту развития реперфузионных аритмий, так и их тяжесть.

Были выявлены изменения и других электрофизиологических параметров миокарда при реперфузии в условиях лечения эмоксипином. Мониторирование ЭКГ показателей, отражающих процессы ишемического повреждения (сегмент ST) и некроза (изменения комплекса QRS) миокарда, выявили существенное замедление ЭКГ динамики, характерной для достижения реперфузии ишемизированного миокарда: сохранялся продолжительное время подъем сегмента ST — разница потенциала быстрой реполяризации между неповрежденным и поврежденным, но не погибшим миокардом. Быстрое разрешение процесса ишемии и реперфузионного повреждения в некроз происходило в группе реперфузии без защиты миокарда: снижение сегмента ST к изоэлектрической линии с формированием отрицательного “коронарного” зубца T и быстрое формирование патологического зубца Q и QS со снижением зубца R [23, 24, 31, 32]. Динамика комплекса QRS в группе лечения гистохромом, напротив, свидетельствовала о достоверном замедлении процессов некроза, что подтверждали показатели суммарной площади патологических зубцов Q, сохранение площади зубцов R и меньшая величина QRS-индекса очага некроза к концу 1-х сут развития ИМ. Дальнейший

контроль за ЭКГ показателями размера ИМ указывал на временный характер полученного благоприятного эффекта в группе однодневного лечения гистохромом: со 2-х сут величина QRS индекса некроза в этой группе уже не имела различия с группой без протектора. И напротив, 10-дневное курсовое лечение гистохромом поддерживало меньшую величину ЭКГ индекса очага некроза. Такой замедленный эффект развития некроза миокарда подтверждали и данные анализа активности КФК, достижение пика активности которой потребовало в 2 раза больше времени в группе лечения гистохромом. И все-таки наличие достоверного дополнительного сохранения миокарда при его защите гистохромом при тромболитическом открытии артерии и реперфузии миокарда было подтверждено снижением протяженности зон асинергии миокарда при контрольной рентгеноконтрастной вентрикулографии на 3-й неделе госпитального периода. Защита миокарда гистохромом не улучшила существенно фракцию выброса и сократительную функцию, но достоверное улучшение диастолической функции и снижение в динамике КДДЛЖ при прямой манометрии в ЛЖ подтверждают более выраженное сохранение миокарда в группе 10-дневной курсовой защиты гистохромом против тромболитической реперфузии без кардиопротекции. Однодневный режим кардиопротекции не позволял сохранить полученный терапевтический эффект у больных ИМ после открытия КА. Оценка динамики активности ПОЛ, которую проводили по контролю концентрации МДА в сыворотке крови, подтвердила эффективность снижения активности этого процесса как при однодневном, так и при 10-дневном лечении гистохромом. Курсовая терапия сохраняла эффект ан-

тиоксидации на протяжении всего госпитального периода, тогда как однодневный режим сохранял этот эффект до 2 сут.

Такой динамике эволюции очага ИМ соответствует выявленное нами у больных изменение клинического течения заболевания. Применение гистохрома или эмоксипина перед тромболизом у больных ИМ улучшало клиническое течение болезни. Постинфарктная стенокардия наиболее часто возникала в 1-е сут ИМ после ТЛТ. Лечение гистохромом достоверно снижало частоту этого события как в первые, так и во 2-е сут, но дополнительный антиангинальный эффект в течение последующих 8 дней и более сохранялся в группе курсового лечения гистохромом. Осложнения ИМ, имеющие весьма опосредованное влияние со стороны размера очага ИМ и процессов ишемического и реперфузионного повреждения, не различались по частоте выявления в группах леченных и не леченных гистохромом. Напротив, острая левожелудочковая недостаточность в группе с профилактическим лечением гистохромом развивалась в 2 раза реже, чем в группе без защиты миокарда при ТЛТ. Продолжительность сохранения признаков ЛЖН была существенно ниже в группе курсового 10-дневного лечения. Внутривенное введение гистохрома не вызывало у больных каких-либо побочных эффектов или снижения артериального давления.

На основании полученных данных о выраженном положительном действии гистохрома на клиническое течение ИМ, формирование зоны некроза и реперфузионные аритмии целесообразно обсудить механизм такого эффекта. Эффект гистохрома обусловлен, в первую очередь, быстрым и мощным ингибированием

перекисного окисления липидов (ПОЛ), т.е. его антиоксидантным свойством. При этом этот эффект был двухкомпонентным: блокирование окислительного потенциала свободных радикалов и блок пути их генерации в реакции Фелти. Изучение активности ПОЛ выявило трехкратное повышение активности этого процесса сразу после реперфузии. В последующие дни активность ПОЛ снижалась с умеренным повторным повышением в конце 1–2-й недели ИМ (подострый период). Резкую активацию ПОЛ в острейшей стадии ИМ и прямую корреляцию ее с величиной зоны некроза и осложнениями заболевания находили многие исследователи [2, 15, 32, 34–41]. По мнению Голикова А.П. и соавт. [35], активация ПОЛ в остром периоде ИМ (“первый пик”) связана, прежде всего, с развитием процессов некроза и активацией свободнорадикального окисления, в подостром же периоде обусловлена циркуляторной гипоксией и лейкоцитарной инфильтрацией миокарда. В нашем исследовании антиоксидантная активность гистохрома нашла отчетливое подтверждение значительным снижением пика концентрации МДА в период реперфузии и в подостром периоде ИМ при курсовом 10-дневном лечении гистохромом.

Таким образом, гистохром обладает комплексом защитных механизмов, которые реализуются через различные системы клеточного метаболизма, и все же следует считать, что главным является антиоксидантный эффект ингибирования ПОЛ. Для гистохрома этот эффект является комплексным: во-первых, посредством нейтрализации свободных свободных радикалов кислорода и перекисных соединений он защищает мембраны кардиомиоцитов от быстрого раз-

рушения при реперфузии; во-вторых, он поддерживает энергетический метаболизм на уровне окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Оптимизация процессов энергетического обмена кардиомиоцитов в условиях острой ишемии является одним из важнейших эффектов биоантиоксиданта гистохрома. Этот эффект, вероятно, обусловлен стабилизацией мембраны митохондрий, которые являются основной матрицей для синтеза макроэргических фосфатов [9, 42–44]. Встраиваясь в мембрану митохондрий, гистохром, вероятно, может служить переносчиком электронов в “дыхательной” цепи “НАД – цитохром В”, повреждающейся при ишемии [8, 9]. При этом гистохром, вероятно, может способствовать сдерживанию увеличения токсичных продуктов активных форм кислорода, поддерживая эффективность энергетического метаболизма [44]. Таким образом, в условиях реоксигенации миокард, защищенный превентивным введением гистохрома, оказывается в более выгодном положении. Эти данные подтверждает экспериментальное исследование Швилкина А.В. и соавторов, в котором показана способность гистохрома почти в 2 раза уменьшать окончательный размер очага инфаркта миокарда на модели “ишемия–реперфузия” [45].

В выполненном нами исследовании общий кардиопротективный эффект гистохрома оказался достаточным для смягчения клинических проявлений острой сердечной недостаточности, профилактики реперфузионных аритмий, замедления темпов формирования очага ишемического и реперфузионного некроза. Описанные эффекты позволяют рекомендовать гистохром в качестве протектора для предупреждения проявле-

ний реперфузионного синдрома при ТЛТ и других методах реваскуляризации.

Природный антиоксидантный препарат гистохром целесообразно применять при оказании любого хирургического пособия на сердце, связанного с более чем 30-минутной окклюзией аорты, и во время внутривидеокардиальных процедур (ангиопластики).

Литература

1. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract / D. Bagchi, C.K. Sen, S.D. Ray et al. // *Mutat. Res.* – 2003. – [Vol.] 24. – P. 87–97.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // *Кардиология.* – 2004. – № 2. – С. 72–81.
3. Sugamura K., Keaney Jr. J.F. Reactive oxygen species in cardiovascular disease // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2011. – No. 51(5). – P. 978–992.
4. Kritharides L., Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease // *Atherosclerosis.* – 2002. – [Vol.] 164(2). – P. 211–219.
5. Antioxidant therapy: current status and future prospects / O. Firuzi, R. Miri, M. Tavakkoli et al. // *Current Medicinal Chemistry.* – 2011. – No.] 18(25). – P. 3871–3888.
6. Куликов В.Ю. Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты : материалы Всерос. конф., Новосибирск, 4–6 ноября 2002. – Новосибирск, 2002. – С. 43.
7. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М. : Слово, 2006. – 553 с.
8. Корнеев А.А., Попова О.А., Лукьянова Л.Д. Окислительный метаболизм и функция миокарда крыс с разной чувствительностью к кислородной недостаточности в условиях гипоксии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 1990. – № 3. – С. 28–30.

9. Мохова Е.Н., Хайлова Л.С. Участие анионных переносчиков внутренней мембраны митохондрий в разобщающем действии жирных кислот // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 197–202.
10. Хазанов В.А. Фармакология и фармакоэкономика нового класса препаратов – регуляторов энергетического обмена. – Томск : Изд-во ТГУ, 2003. – 47 с.
11. Lewandowski E., Devous M.D., Nunnally R.L. Highenergy phosphates and function in isolated, working rabbit hearts // Amer. J. Physiol. – 1987. – Vol. 253, No. 5, Pt. 2. – P. H1215–H1223.
12. Mast F., Elzinga G. Oxidative and glycolytic ATP formation of rabbit papillary muscle in oxygen and nitrogen // Amer. J. Physiol. – 1990. – Vol. 258, No. 4, Pt. 2. – P. H1144–H1150.
13. Koretsune V., Marban E. Mechanism of ischemic contracture in Ferret hearts: Relative roles of $[Ca^{2+}]$; elevation and ATP depletion // Amer. J. Physiol. – 1990. – Vol. 258, No. 1, Pt. 2. – P. H9–H16.
14. Savali F., Bessman S. Recovery of isolated rat atrial function related to ATP under different anoxic conditions // Arch. Biochem. and Biophys. – 1986. – Vol. 248, No. 1. – P. 151–157.
15. Kritharides L., Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease // Atherosclerosis. – 2002. – [Vol.] 164(2). – P. 211–219.
16. Куимов А.Д., Якобсон Г.С. Инфаркт миокарда: клинические и патофизиологические аспекты. – Новосибирск : Изд-во Новосиб. ун-та, 1992. – 223 с.
17. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. – М. : Медицина, 1994. – С. 320.
18. Ferrary R. Are there any new perspectives in ischemic heart disease? // Medicographia. – 1996. – Vol. 18, No. 2. – P. 51–55.
19. Ferrary R., Hearse D.J. Reperflsion injury: does it exist and does it have clinical relevance? // Thromb. Trombol. – 1997. – No. 4. – P. 25–34.
20. Ferrari R. Importance of oxygen free radicals during ischemia and reperfusion in the experimental and clinical setting. Oxygen free radicals and the heart // Am. J. Cardiovasc. Pathol. – 1992.

- No. 4. – P. 103–114.
21. Сравнение внутрикоронарного и внутривенного методов тромболитической терапии стрептокиназой больных острым инфарктом миокарда / Марков В.А., Варваренко В.И., Кун В.И. и др. // Кардиология. – 1988. – № 5. – С. 20–23.
 22. ЭКГ-критерии реперфузии миокарда при внутривенном быстром введении нативной стрептокиназы у больных инфарктом миокарда / Марков В.А., Максимов И.В., Варваренко В.И. и др. // Актуальные вопросы кардиологии. – Томск : Изд-во ТГУ, 1994. – Вып. 8. – С. 85–89.
 23. Виноградов А.В., Артюнов Г.П., Гельфанд И.Н. Клиническое значение величины массы некроза и темпов ее образования в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология. – 1984. – № 9. – С. 31–34.
 24. Скорость формирования и величина очага некроза у больных инфарктом миокарда при проведении внутрикоронарного тромболитического / А.П. Голиков, Л.С. Зингерман, В.Ю. Полумисков и др. // Кардиология. – 1986. – Т. 26, № 5. – С. 12–17.
 25. Голиков А.П., Руднев Д.В. Реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 11. – С. 66–70.
 26. Development of ST-segment elevation and Q- and R- wave changes in acute myocardial infarction and the influence of thrombolytic therapy / F.W. Bar, P.G. Volders, P. Hoppener et al. // Am. J. Cardiol. – 1996. – [Vol.] 15, [No.] 77(5). – P. 337–343. – Feb.
 27. Bolli R. Myocardial stunning in man // Circulation. – 1993. – [Vol.] 86. – P. 1671–1691.
 28. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning // Circulation. – 1990. – [Vol.] 82. – P. 723–738.
 29. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure / R. Ferrari, L. Agnoletti, L. Comini et al. // Heart J. – 1998. – Suppl. 19. – P. 2–11.
 30. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца / В.Л. Лакомкин, О.В. Коркина, В.Г. Цыпленкова и др. // Кардиология. – 2002. – Т. 42,

- № 12. – С. 51–55.
31. Yusuf S., Held P., Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish verapamil infarction trial (DAVIT-II) and other recent studies // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – [Vol.] 67. – P. 1295–1297.
 32. Гватуа Н.А., Солоненко И.Н., Шкляр Л.В. Особенности формирования зоны некроза при крупноочаговом и мелкоочаговом инфаркте миокарда // *Кардиология.* – 1988. – № 11. – С. 112–114.
 33. Yoshikawa T., Naito Y. What is oxidative stress? // *JMAJ.* – 2002. – Vol. 45 (7). – P. 271–276.
 34. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного бислоя биологических мембран // *Биофизика.* – 1987. – Т. 32, № 5. – С. 830–844.
 35. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Берестов А.А. Нарушения перекисного окисления липидов при инфаркте миокарда и пути их коррекции // *Акт. вопросы клин. медицины : репуб. сб. науч. трудов.* – М., 1988. – С. 90–99.
 36. Дзизинский А.А., Катюбин В.П. Влияние антиоксидантов и мембранопротекторов на клиническое течение и гемодинамику у больных инфарктом миокарда // *Рос. мед. журн.* – 1992. – № 1. – С. 32–34.
 37. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Николаев С.М. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и патогенез коронароокклюзионного инфаркта миокарда. – М. : Наука, 1978. – С. 68–71.
 38. Куимов А.Д., Якобсон Г.С. Инфаркт миокарда: клинические и патофизиологические аспекты. – Новосибирск : Изд-во Новосиб. ун-та, 1992. – 223 с.
 39. Кардиопротекторный эффект сочетанного применения коэнзима Q9 и циклогексилденазина при ишемии, реперфузии и остром инфаркте миокарда / Ф.З. Меерсон, В.И. Вовк, Л.М. Белкина и др. // *Кардиология.* – 1991. – № 6. – С. 73–76.
 40. Hearse DJ. Myocardial protection in ischemia and reperfusion.

- Principles, problems, and prospects // *Medicographia. Isch. Heart Des.* – 1996. – Vol. 18, No. 2. – P. 22–29.
41. Hearse D.J Protecting the myocardium during ischaemia and reperfusion: concepts and prospects // *Metabolic approaches to ischaemic heart disease and its management.* – London : Science Press, 1998. – P. 28–57.
 42. Белослудцев К.Н., Белослудцева Н.В., Миронова Г.Д. Роль митохондриальной пальмитат/ Ca^{2+} -активируемой поры в пальмитат-индуцированном апоптозе // *Биофизика.* – 2008. – Т. 53. – С. 967–971.
 43. Novgorodov S.A., Gudz T.I. Permeability transition pore of the inner mitochondrial membrane can operate in two open states with different selectivities // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1996. – Vol. 28. – P. 139–146.
 44. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease / G.D. Lopaschuk, J.R. Ussher, C.D.L. Folmes et al. // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 207–258.
 45. Действие эхинохрома на экспериментальное реперфузионное повреждение миокарда / А.В. Швилкин, Е.В. Серебрякова, О.В. Тукитишвили и др. // *Кардиология.* – 1991. – Т. 31. – С. 79–81.

Публикации по теме

1. Афанасьев С.А., Ласукова Т.В., Чернявский А.М. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 669–672.
2. Влияние эмоксипина и гистохрома на процесс перекисного окисления липидов и активность МВ-креатинфосфокиназы сыворотки крови больных ИБС в динамике операции аорто-коронарного шунтирования / Т.В. Ласукова, Е.В. Ускина, С.А. Афанасьев и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – № 5. – С. 51–53.
3. Влияние эмоксипина и гистохрома на процесс перекисного окисления липидов и активность МВ-креатинкиназы сыворотки больных ИБС в динамике аорто-коронарного шунтирования / Т.В. Ласукова, С.А. Афанасьев, И.В. Пономаренко и др. // Тез. докл. конф. “Актуальные проблемы кардиологии”. – Томск, 1997. – С. 126.
4. Опыт применения гистохрома при реперфузионном повреждении миокарда у больных ИБС / С.А. Афанасьев, Г.А. Буймов, И.В. Максимов и др. // Тез. 5-й междунар. конф. “Биоантиоксидант”. – М., 1998. – С. 194–195.
5. Влияние гистохрома на показатели перекисного окисления липидов при хирургическом лечении пациентов с ИБС разных функциональных классов / С.А. Афанасьев, Т.В. Ласукова, А.М. Чернявский и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62, № 6. – С. 32–34.
6. Кардиопротекторный эффект антиоксиданта гистохрома в условиях реперфузии миокарда / Г.А. Буймов, С.А. Афанасьев, И.В. Максимов и др. // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, прилож. 1. – С. 29–30.
7. Биоантиоксидант гистохром – эффективный кардиопротектор при тромболитической коронарной реперфузии у больных острым инфарктом миокарда / Г.А. Буймов,

- А.В. Марков, В.А. Перчаткин и др. // Атеротромбоз – проблема современности : тез. докл. – М., 1999. – С. 19–21.
8. Влияние антиоксиданта гистохрома на электрическую стабильность сердца в раннем постокклюзионном периоде операции аортокоронарного шунтирования / С.А. Афанасьев, Ю.Ю. Вечерский, И.В. Пономаренко и др. // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 46–50.
 9. Применение антиоксиданта гистохрома в кардиохирургии для коррекции реперфузионного синдрома, в постокклюзионном периоде операции с искусственным кровообращением / С.А. Афанасьев, Ю.Ю. Вечерский, Т.В. Ласукова и др. // Грудная и сердечно сосудистая хирургия. – 2003. – № 4. – С. 48–50.
 10. Афанасьев С.А., Ускина Е.В. Сравнительная оценка антиоксидантной активности аскорбиновой кислоты и гистохрома на модели инициированного перекисного окисления липидов эритроцитарных мембран // X Российский национальный конгресс “Человек и лекарство” : тезисы докладов. – М., 2003. – С. 476.
 11. Способ реперфузионной терапии больных острым инфарктом миокарда : патент на изобретение №226097 (приоритет от 18 июня 2002 г.) / В.А. Марков, С.А. Афанасьев, И.В. Максимов и др.
 12. Способ диагностики обратимой дисфункции миокарда левого желудочка : патент на изобретение №2279850 (приоритет от 15 июня 2004 г.) / С.А. Афанасьев, И.В. Максимов, Е.Н. Павлюкова и др.

SUMMARY

This book reflects some of the pathophysiological mechanisms of ischemic and reperfusion myocardial damage, as well as the role of lipid peroxidation in the cardiomyocytes membranes damage and intracellular antioxidant defense. The authors discuss the possibility of practical application of the correction this excess of peroxide activation processes in cardiovascular surgery at the resumption of blood flow and myocardial reoxygenation after surgery with cardioplegia and the carrying out of treatment aimed at restoring coronary blood flow in urgent cardiology. The echinochrome as natural compound produced from the Far Eastern sea urchins was studied as a therapeutic drug with antioxidant and antiradical effects. As a natural antioxidant, echinochrome was registered and used in the practical medicine under the name histochrome. Clinical experience histochrome treatment presented in this paper.

The book is intended for physicians, cardiologists and cardiac surgeons, as well as professionals interested in protecting the myocardium during ischemia and postischemic recovery of blood circulation.

Издательство “STT” является лидером научного книгоиздания в Сибирском регионе, имеет собственное представительство в США, что позволяет выпускать литературу с американскими выходными данными, оформленными по международным стандартам. Издательство консультирует по вопросам защиты авторских прав, организации выпуска научной периодики и распространению научных книг и журналов в России и за рубежом.

Лучшие книги, выпущенные Издательством “STT”, находятся в крупнейших библиотеках мира – National Library of Medicine (USA), The British Library (UK), Library of Congress (USA) и в The US Patent Bureau (USA), что обеспечивает их размещение в мировых базах данных.



Россия, 634028, г. Томск, проспект Ленина 15^Б-1
тел./факс: (3822) 421-455, 421-477
e-mail: stt@sttonline.com

МИР ЖДЕТ ВАШИ КНИГИ!

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Сергей Александрович Афанасьев
Юрий Юрьевич Вечерский
Иван Вадимович Максимов
Валентин Алексеевич Марков
Татьяна Юрьевна Реброва

**КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АНТИОКСИДАНТА
ГИСТОХРОМА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ И
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

Дизайн – В.А. Сергеев
Верстка, корректура – С.С. Клопова
Редактирование – С.В. Алексеев
Менеджер проекта – Т.В. Тихонова

Издательство «СТТ»
(Scientific & Technical Translations)

Россия, 634028, г. Томск, проспект Ленина, 15^Б-1
тел./факс: (3822) 421-455, 421-477
e-mail: stt@sttonline.com



ИЗДАТЕЛЬСТВО

Формат 84x108/32. Усл. п. л. 6,09. Уч.-изд. л. 4,9.
Бумага Select. Гарнитура Newton7С. Печать цифровая.
Тираж 50 экз. Заказ № 463.