Н. И. ШВЕД, Е. А. ПРОКОПОВИЧ, С. Н. ГЕРЯК, В. Ю. ДОБРЯНСКАЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОФЛАВОНОИДОВ И РНК-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Минздрава Украины» <prokopovishoa@gmail.com>

Усовершенствование лечебных программ инфаркта миокарда (ИМ) возможно путём дифференцированного подхода к терапии в зависимости от наличия или отсутствия нарушений функционального состояния печени. Включение в комплексную терапию таких больных биофлавоноида кверцетина обеспечивало улучшение гемодинамических показателей и восстановление окислительно-восстановительного равновесия, уменьшение клинико-лабораторных проявлений нарушения функции печени и способствовало существенному снижению частоты развития осложнений ИМ. Назначение РНК-содержащего препарата нуклекса достоверно улучшало показатели иммунного статуса организма, уменьшало проявления некрорезорбтивного и иммуновоспалительного синдрома у больных ИМ с нарушением функций печени.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, функциональное состояние печени, иммунный статус, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, нуклеинат натрия, кверцетин.

Введение. В настоящее время исследования учёных направлены на углублённое изучение основных механизмов развития, прогнозирование течения инфаркта миокарда (ИМ) при коморбидной патологии, а также на оптимизацию лечения этого состояния с дифференцированным применением лечебных методик для ограничения зоны некроза, уменьшения развития осложнений ИМ и улучшения качества жизни больных в постинфарктном периоде [1, 5, 6, 11].

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику лекарственных средств (тромболитическая терапия) и хирургических методов реканализации сосудов (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) удалось снизить смертность в раннем периоде ИМ, улучшить прогноз этих больных и уменьшить частоту и степень развития хронической сердечной недостаточности [2, 8, 14, 17]. Однако пациентам, которые обратились за помощью позже чем через 6 ч от начала развития ангинозного приступа или по другим причинам (коморбидность) и имеют противопоказания к проведению фибринолитической терапии, в дальнейшем проводится стандартная фармакотерапия ИМ, а общая смертность от ИМ остаётся достаточно высокой (около 20 %) [3, 4, 10, 13].

Как известно, уменьшение сердечного выброса вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при ИМ приводит к гипоперфузии и недостаточному обеспечению кислородом всех органов и систем, в том числе и печени. Ранее нашими исследованиями показано, что при ИМ нарушения функционального состояния печени проявляются развитием цитолитического, холестатического синдромов и снижением синтетической функции печени, что обуславливает применение адекватной коррекции [8, 15, 16]. В условиях гипоксии чрезмерно активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое в данных условиях является альтернативным донатором активных форм кислорода, однако эти активные радикалы могут иметь и повреждающее влияние на мембраны клеток, усугублять течение заболевания, способствовать активизации воспалительного иммунного ответа и гиперкоагуляции [5, 11, 12].

Цель исследования – усовершенствование существующих лечебных программ ИМ путём дифференцированного подхода к терапии в зависимости от наличия или отсутствия нарушений функционального состояния печени.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе кардиологического отделения Тернопольской университетской больницы в течение 2012–2016 гг. Под наблюдением находилось 149 больных ИМ в остром периоде, которым в 1-е сутки госпитализации проведено общеклиническое обследование, определение биомаркёров некроза, миокардиолипоид- и коагулограмма, электрокардиография в 12 общепринятых отведениях. Для изучения интракардиальной гемодинамики проводили эхокардиографию в В-режиме с использованием аппарата «Aloka SSD – 2000» (США) в покое на 3-, 5-, 10-, 15 и 20-й день исследования. Определяли конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объёмы ЛЖ, а также показатель сократимости миокарда – фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Глобальную сократительную активность миокарда оценивали в соответствии с ФВ ЛЖ по методике Симпсон (Simpson). Показатели активности ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) определяли общепринятыми методиками по результатам плазменного содержания малонового диальдегида (МДА) фотоколориметрией окрашенного комплекса, который образуется при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой в кислой среде; концентрацию SH-групп крови – в реакции с п-меркурбензоатом натрия; активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах (КФ 1.15.1.1) – по степени ингибирования восстановленного нитротетразолия синего; активность каталазы (КТ) в эритроцитах (КФ 1.11.1.6) – фотоколориметрическим методом по интенсивности окрашенного комплекса, который образуется при взаимодействии перекиси водорода (H_2O_2) с молибдатом аммония.

Состояние иммунной системы определяли по уровню CD3 +, CD4+, CD8 +, CD16+, CD22 с помощью иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител производства ООО «Сорбент ЛТД», РФ. Содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) классов A, G, M определяли по Манчини (Manchini) – методом радиальной диффузии в геле.

Функциональное состояние печени оценивали по результатам клинического и биохимического исследования (уровень билирубина, общего белка, холестерина, липидных фракций, протромбина, активности печеночных аланиновой – АЛАТ и аспарагиновой АсАТ аминотрансфераз, гаммаглутамилтрансферазы – ГГТ, щелочной фосфатазы – ЛФ, а также по данным ультразвукового исследования печени. Указанные исследования повторяли в динамике на 14-е и 28-е сутки.

В состав исследуемой группы вошли больные с верифицированным диагнозом ИМ в остром периоде согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2010). Критерии исключения из исследования: хронические заболевания печени, перенесенный вирусный гепатит, злоупотребление спиртными напитками в анамнезе, длительный приём гепатотоксических препаратов, онкологическое заболевание, тяжёлая степень острой левожелудочковой недостаточности (IV ФК по Т. Killip), сердечная декомпенсация (СН IIБ–III стадии по Стражеско и Василенко).

Средний возраст обследуемых составил ($59,9 \pm 7,6$) года, в возрасте до 45 лет было 37 (24,8 %) больных, от 46 до 65 лет – 53 (35,5 %), старше 65 лет – 59 (39,7 %) больных; мужчин – 110 (73,8 %), женщин – 39 (26,2 %). Наиболее значимыми факторами риска у больных были артериальная гипертензия – у 103 (69,5 %), гиперхолестеринемия – у 69 (54 %), сахарный диабет и ожирение, которые диагностировали с одинаковой частотой, – по 29 (по 19,5 %); 84,6 % женщин находились в постменопаузальном периоде. Курили в течение 5 лет и более 29,8 % (среди мужчин – 43,6 %).

У 89 (59,75 %) обследуемых диагностирован Q-ИМ, у 24 (16,2 %) – ИМ без зубца Q, у 36 (24,2 %) – повторный ИМ.

В зависимости от выявленных нарушений функционального состояния печени больные разделены на две группы. В основную группу вошло 107 больных ИМ

в остром периоде с нарушениями функционального состояния печени; в контрольную группу – 42 больных ИМ в остром периоде, у которых не диагностировано функциональных нарушений печени. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, а также по величине, локализации, клиническому течению ИМ. Кроме того, в зависимости от метода назначенного лечения каждая группа состояла из трёх подгрупп. У 46 больных первой подгруппы лечение ИМ проводили по общепринятой стандартной программе, которая включала применение прямых антикоагулянтов, антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), нитратов и статинов. Вторая подгруппа (51 больной) дополнительно получала биофлавоноид кверцетин (Корвиртин®) по 500 мг внутривенно капельно, начиная с первых суток ИМ, курс лечения – 10 дней [5, 6]. В последующем больные этой группы получали кверцетин (Квертин®) по 40 мг 2 раза в день на протяжении 1 мес.

Кверцетин – антиоксидантный препарат, агликонфлавоноидного гликозида рутина, который блокирует 5-липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, обеспечивая антилейкотриеновую активность, положительное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Кардиопротекторные свойства кверцетина определяют его вазодилатирующие свойства, которые обеспечиваются индукцией синтеза оксида азота – NO, оказывая антиишемическое влияние [12]. Внутривенное введение Корвиртина® приводит к стабилизации зоны некроза, уменьшению объёма некротизированного миокарда, обеспечивая таким образом повышение общей сократительной способности миокарда, замедление процессов ремоделирования сердца, уменьшает проявления реперфузионного синдрома, предупреждает развитие тяжёлой аритмии, постинфарктной стенокардии, восстанавливает функцию «ошеломятого» и «гибернированного» миокарда. Также кверцетин обладает благоприятным иммуномодулирующим эффектом за счёт снижения активности системного воспаления и активацией супрессорного звена лимфоцитарного ответа.

В комплексное лечение третьей подгруппы (52 больных) входил иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат рибонуклеиновой кислоты (Нуклекс®) по 1,5 г в сутки в течение 20 дней. Биологические свойства экзогенных РНК, в частности стимуляция метаболизма клеток, репаративных процессов, активизация синтеза эндогенных нуклеиновых кислот, макроэргических соединений, специфических белков и ферментов, повышение способности клеток к митозу, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, позволяют использовать их при ИМ [9].

Противовоспалительная активность РНК реализуется угнетением метаболизма свободной арахидоновой кислоты, тем самым обеспечивая мембраностабилизирующее и эндотелиопротекторное действие, в том числе и приостановление дестабилизации атеросклеротической бляшки. Также препарат дрожжевой РНК регулирует активность NO-синтетазы путём ингибирования в кардиомиоцитах и повышения в кровяном русле и как следствие индуцирует конститутивный синтез оксида азота, обеспечивает антиоксидантный, антиишемический, антиагрегантный, гемопоэтический эффекты. Кардиопротекторные свойства РНК способствуют улучшению коронарного и системного кровообращения, систолической и диастолической функции ЛЖ, повышению электрической стабильности миокарда, в результате чего снижается смертность, частота возникновения нарушений ритма сердца, постинфарктная стенокардия, степень выраженности сердечной недостаточности [8].

Фибринолитической терапии больных основной и контрольной групп не проводили.

Исследования выполнены с соблюдением положений конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, Хельсинкской декларации последнего пересмотра, а также рекомендаций Комитета по биоэтике при Президиуме НАМН Украины.

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Применяли методы непараметрической статистики: *T*-критерий Вилкоксона для сравнения зависимых показателей в двух группах, ранговые корреляции Спирмена для установления наличия и силы связи между исследуемыми показателями. Статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$. При описании количественных признаков были приведены средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение. Неосложнённое течение ИМ отмечено у 17 (40 %) пациентов контрольной группы. Среди больных ИМ с нарушениями функционального состояния печени основное заболевание протекало с различными осложнениями у 84 (78,5 %). Так, течение ИМ у больных с нарушениями функционального состояния печени чаще осложнялось эпистенокардитическим перикардитом (42 больных – 39,3 %), чем в контрольной группе (8 больных – 19 %). Нарушение ритма сердца или проводимости проявлялось пароксизмальной тахикардией, транзиторной предсердно-желудочковой блокадой или блокадой ножек предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса), экстрасистолической аритмией; также их выявляли в основной группе (38 пациентов – 35,5 %) и реже у больных ИМ без нарушения функционального состояния печени (9 – 21,4 %). Кроме того, у 17 (15,9 %) больных ИМ сопровождался развитием аневризмы ЛЖ и только у 4 (9,5 %) лиц группы контроля. Острая левожелудочковая недостаточность сопровождала течение ИМ у всех больных обеих групп, однако острую СН I и II ФК по Killipet Kimball (1972) наблюдали достоверно чаще у лиц контрольной группы, тогда как ОСН III ФК достоверно чаще – у больных основной группы. При этом установлено, что развитие эпистенокардитического перикардита чаще встречается у лиц в возрасте 45–65 лет (у 24 больных – 17,8 %), тогда как аневризма ЛЖ и развитие аритмий – у лиц старшей возрастной категории (у 7 пациентов – 5,3 % и у 19 пациентов – 13,4 %).

Одновременно у больных обеих групп наблюдалось нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. При этом отмечено достоверно более значительное снижение сократительной функции миокарда (ФВ – $42,12 \pm 1,13$ %) и более выраженные процессы ремоделирования ЛЖ в остром периоде ИМ у пациентов основной группы по сравнению с контрольной (ФВ – $48,23 \pm 1,16$ %). В частности, увеличение диаметра полости ЛЖ – КДР ЛЖ в основной группе составило ($5,62 \pm 0,21$) см, в контрольной – ($4,71 \pm 0,24$) см ($P < 0,05$). О развитии диастолической дисфункции свидетельствовали изменения показателей времени изоволюмической релаксации (IVRT) в основной ($63,23 \pm 0,41$ мс) и контрольной ($68,12 \pm 0,36$ мс) группах, а также времени замедления раннего диастолического трансмитрального потока (DT) в сравниваемых группах ($178,11 \pm 0,54$ мс и $182,43 \pm 0,37$ мс соответственно).

После стандартного лечения ИМ у больных контрольной группы отмечено достоверное улучшение показателей гемодинамики: повысилась ФР ЛЖ, уменьшился КДР ЛЖ, улучшились показатели диастолической функции ЛЖ – IVRT и DT по сравнению с больными ИМ с функциональными нарушениями печени ($P < 0,05$). Вместе с тем следует отметить, что у больных основной группы применение стандартной программы терапии существенно не влияло на восстановление систоло-диастолической дисфункции сердца. При включении в комплексное лечение кверцетина или натрия нуклеината (РНК) отмечена более быстрая нормализация показателей систолической и диастолической функций сердца, которые достоверно улучшались в течение 28 дней лечения в обеих группах. При этом линейные размеры полостей сердца изменялись несущественно и положительная динамика показателей ФВ, КДР ЛЖ, IVRT и DT по сравнению с показателями в исходном состоянии, по-видимому, происходила за счёт ремоделирования и восстановления функционального состояния зон ишемии и гибернации миокарда (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей систолической и диастолической функций сердца у больных инфарктом миокарда под влиянием назначенных программ лечения ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Стандартное лечение	Корвитин®	Нуклекс®
КДРЛЖ, см				
1	5,62 ± 0,21	5,84 ± 0,07	5,23 ± 0,18	5,24 ± 0,03
2	4,71 ± 0,24	5,58 ± 0,14	5,53 ± 0,12	5,43 ± 0,32
Е/А				
1	1,35 ± 0,03	1,03 ± 0,04*	1,31 ± 0,03*	1,51 ± 0,04
2	1,41 ± 0,03	1,19 ± 0,05*	1,38 ± 0,07	1,58 ± 0,09
IVRT, мс				
1	63,23 ± 0,41*	68,13 ± 2,10*	76,13 ± 1,11**	73,49 ± 1,26**
2	68,12 ± 0,36	73,21 ± 1,26	79,27 ± 1,33**	78,17 ± 2,13**
DT, мс				
1	178,11 ± 0,54*	164,26 ± 4,66*	214,22 ± 4,23**	192,28 ± 4,02**
2	182,43 ± 0,37	184,62 ± 4,35	213,65 ± 4,21**	198,22 ± 3,65**
ФВ, %				
1	42,12 ± 1,13*	43,28 ± 0,23*	49,68 ± 0,32**	52,38 ± 0,12**
2	48,23 ± 1,16	48,76 ± 1,36	51,62 ± 1,62**	51,67 ± 1,16**
УО, мл				
1	47,14 ± 0,79	49,26 ± 2,29*	51,43 ± 1,20**	52,03 ± 0,82**
2	52,88 ± 1,62	59,26 ± 2,15	59,68 ± 1,56**	59,95 ± 1,25**

Примечание. 1, 2 – ИМ с соответствующими показателями у больных с ФНП и без ФНП.
*Показатели достоверно отличаются от соответственных в группе сравнения ($P < 0,05$).
**Показатели достоверно отличаются от соответственных у больных, получавших стандартное лечение.

Изменения лабораторных показателей у больных ИМ с нарушениями функционирования печени и без них в зависимости от методики лечения приведены в табл. 2. При этом следует отметить достоверную разницу между всеми исследуемыми показателями у больных основной и контрольной групп в исходном состоянии.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, у больных инфарктом миокарда под влиянием назначенных программ лечения ($M \pm m$)

Показатель	Лечение			P ₁	P ₂
	стандартное	Нуклекс®	Корвитин®		
Билирубин общий, ммоль/л					
1-й день					
1	24,61 ± 1,10**	23,64 ± 1,23**	24,30 ± 1,22**	> 0,05	> 0,05
2	17,51 ± 0,20	17,93 ± 4,43	17,70 ± 2,33	> 0,05	> 0,05
14-й день					
1	23,58 ± 1,30**	20,26 ± 1,52**	18,96 ± 1,44**	< 0,05	< 0,05
2	16,24 ± 0,30	17,70 ± 3,24	16,50 ± 2,32	> 0,05	> 0,05
28-й день					
1	20,12 ± 0,20**	18,51 ± 2,12*	17,83 ± 1,42*	< 0,05	< 0,05
2	16,52 ± 0,20*	16,23 ± 2,13	16,23 ± 3,32	> 0,05	> 0,05
АЛАТ, мкмоль/л					
1-й день					
1	0,89 ± 0,04**	0,91 ± 0,02**	0,92 ± 0,05**	> 0,05	> 0,05
2	0,49 ± 0,03	0,54 ± 0,03	0,58 ± 0,03	> 0,05	> 0,05
14-й день					
1	0,86 ± 0,02**	0,78 ± 0,04**	0,76 ± 0,05**	< 0,05	< 0,05
2	0,43 ± 0,02	0,57 ± 0,03	0,68 ± 0,03	> 0,05	> 0,05

Окончание табл. 2

Показатель	Лечение			P ₁	P ₂
	стандартное	Нуклекс®	Корвитин®		
28-й день					
1	0,79 ± 0,03**	0,69 ± 0,03*	0,69 ± 0,04*	< 0,05	< 0,05
2	0,42 ± 0,04	0,56 ± 0,04	0,68 ± 0,05	> 0,05	> 0,05
ГГТ, U/L					
1-й день					
1	80,45 ± 5,34**	81,23 ± 3,23**	82,65 ± 3,59**	> 0,05	> 0,05
2	34,12 ± 3,23	32,24 ± 2,54	39,17 ± 2,12	> 0,05	> 0,05
14-й день					
1	112,23 ± 4,45**	88,96 ± 4,12**	78,43 ± 2,43**	< 0,05	< 0,05
2	36,12 ± 4,23	34,23 ± 3,12	35,52 ± 2,15	> 0,05	> 0,05
28-й день					
1	105,23 ± 3,23**	43,11 ± 2,43*	42,18 ± 2,31*	< 0,05	< 0,05
2	37,32 ± 2,34	35,23 ± 2,32	42,42 ± 3,14	> 0,05	> 0,05
ЛФ, ЕД/л					
1-й день					
1	2,16 ± 0,12**	2,18 ± 0,38**	2,51 ± 0,08**	> 0,05	> 0,05
2	1,21 ± 0,21	1,06 ± 0,07	1,14 ± 0,05	> 0,05	> 0,05
14-й день					
1	2,45 ± 0,21**	1,12 ± 0,05	1,09 ± 0,06	< 0,05	< 0,05
2	1,31 ± 0,33	1,10 ± 0,07	1,07 ± 0,06	> 0,05	> 0,05
28-й день					
1	2,24 ± 0,02**	1,09 ± 0,04*	1,08 ± 0,07*	< 0,05	< 0,05
2	1,12 ± 0,03	1,01 ± 0,05	1,04 ± 0,08	> 0,05	> 0,05
ХС, ммоль/л					
1-й день					
1	5,64 ± 0,76**	5,76 ± 0,67**	5,76 ± 1,01**	> 0,05	> 0,05
2	3,45 ± 1,21	3,580,76	3,65 ± 0,65	> 0,05	> 0,05
14-й день					
1	4,32 ± 0,43	4,320,14	4,54 ± 0,74	> 0,05	> 0,05
2	3,56 ± 0,16	3,74 ± 0,69	3,13 ± 0,65	> 0,05	> 0,05
28-й день					
1	4,23 ± 0,32*	4,24 ± 0,38*	4,13 ± 0,68*	> 0,05	> 0,05
2	3,24 ± 0,24	3,48 ± 0,85	3,26 ± 0,54	> 0,05	> 0,05
ЛПНП, ммоль/л					
1-й день					
1	3,87 ± 0,06**	3,41 ± 0,07**	3,42 ± 0,06**	> 0,05	> 0,05
2	2,54 ± 0,06	2,49 ± 0,05	2,45 ± 0,05	> 0,05	> 0,05
14-й день					
1	3,67 ± 0,07**	3,06 ± 0,05	2,73 ± 0,06	> 0,05	> 0,05
2	2,12 ± 0,05	3,42 ± 0,05	2,32 ± 0,04	> 0,05	> 0,05
28-й день					
1	3,45 ± 0,06**	2,65 ± 0,04*	2,37 ± 0,04*	< 0,05	< 0,05
2	2,24 ± 0,08	3,12 ± 0,06	2,45 ± 0,06	> 0,05	> 0,05

Примечания: 1, 2 – данные у больных с функциональными нарушениями печени и без них. P₁ – достоверность показателей между больными исследуемых групп, получавших стандартное лечение и лечение с включением Нуклекса®. P₂ – достоверность показателей между больными исследуемых групп, получавших стандартное лечение и лечение с включением Корвитина®.

*Параметры достоверно отличаются от аналогичных показателей в 1-й день лечения (P < 0,05).

**Разница между показателями основной и контрольной групп достоверна (P < 0,05).

Нарушения функционального состояния печени у больных ИМ в начале лечения проявлялись, в первую очередь, синдромом цитолиза, который связан с повреждением мембран гепатоцитов и внутренним печёночным холестазом. Кроме того, у больных основной группы достоверно чаще встречалась дислипидемия, которая проявлялась гиперхолестеринемией и увеличением количества атерогенных фракций липопротеидов (ЛП). Умеренное снижение уровня общего белка у больных этой группы указывает на тенденцию к нарушению синтетической функции печени.

В исходном состоянии у больных основной группы наблюдалось более глубокое угнетение Т-клеточного иммунитета и значительная активация В-звена системы иммунного ответа на модифицированное лечение по сравнению с обследуемыми группы контроля. У этих больных отмечено достоверное снижение уровня общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и Т-киллеров, увеличение уровня В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G и концентрации ЦИК. Изменения иммунограммы свидетельствуют о развитии вторичного иммунодефицита на фоне нарушения функционального состояния печени у больных данной группы.

Одновременно у больных ИМ в остром периоде с функциональными нарушениями печени в исходном состоянии отмечена достоверно более значительная активация процессов ПОЛ на фоне депрессии АОС, что проявлялось снижением уровня церулоплазмينا и сульфгидрильных групп по сравнению с изменениями этих показателей в группе контроля. Полученные данные могут иметь важное значение в развитии и прогрессировании патологических изменений в печени и существенно влиять на течение основного заболевания – ИМ [8].

В процессе наблюдения отмечено, что на фоне применения кверцетина (Корвитин®) течение ИМ сопровождалось развитием меньшего количества осложнений по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. Так, у больных ИМ с функциональными нарушениями печени через 2 нед комплексного лечения с включением кверцетина частота эпистенокардитического перикардита уменьшилась на 33,2 %, проявления сердечной недостаточности – на 63,9 %, развитие ранней послеинфарктной стенокардии – на 22,2 %.

Существенно уменьшалась также частота нарушений ритма сердца и проводимости у больных основной группы, получавших кверцетин. В частности, частота синусовой тахикардии на 28-е сутки уменьшилась на 63,9 %, нарушения проводимости по ножкам предсердно-желудочкового пучка – на 16,7 %, желудочковая экстрасистолия – на 41,7 %, а суправентрикулярная экстрасистолия встречалась на 52,8 % реже по сравнению с исходными данными.

При сравнении эффективности стандартного лечения и назначенного нами модифицированного (с использованием Нуклекса® и Корвитина®) у больных основной и контрольной групп выявлено, что у получавших комбинированную терапию уже на 14-е сутки достигнута нормализация основных проявлений цитолитического и холестатического синдромов, тогда как у больных, получавших стандартное лечение, не достигнуто гепатопротекторного эффекта, у них имела место достоверная разница между показателями холестаза, цитолиза и дислипидемии.

Рекомендованная нами терапия с включением препарата рибонуклеиновой кислоты приводит к достоверному увеличению показателей Т-звена иммунитета к концу курса лечения: уровень лимфоцитов CD3 + увеличивался до $(35,2 \pm 1,2) \%$; CD4 + хелперов – до $(33,20 \pm 0,23) \%$; CD8 + киллеров – до $(16,40 \pm 0,21) \%$; CD16 + супрессоров – до $(12,2 \pm 0,2) \%$; уменьшилось количество CD22 + клеток на $(12,41 \pm 0,12) \%$ и ЦИК на $(178,32 \pm 2,43)$ усл. ед., что свидетельствовало о восстановлении иммунной реактивности организма у больных

ИМ с нарушениями функционального состояния печени. У больных, получавших комплексное лечение с включением антиоксиданта кверцетина, к концу лечения отмечено достоверное улучшение иммунологических показателей, однако по сравнению с больными, получавшими РНК-содержащий препарат, имела место достоверная разница. Таким образом, у больных ИМ с нарушениями функционального состояния печени после курса лечения с включением кверцетина остаются признаки иммунодефицита, наблюдается угнетение Т-системы лимфоцитов ($32,12 \% \pm 0,17 \%$) и повышенная активность В-лимфоцитов ($13,63 \% \pm 0,32 \%$), а также высокая концентрация иммуноглобулинов и ЦИК ($267,21$ усл. ед. $\pm 0,26$ усл. ед.).

Отмечена также различная антиоксидантная эффективность назначенных методов лечения. Так, после курса лечения с включением препарата рибонуклеиновой кислоты уровень МДА достоверно снижался, но оставался выше нормы, что свидетельствует о преобладании активности перекисных процессов над защитными возможностями АОС (уровень церулоплазмينا составил $392,2$ мг/л $\pm 2,3$ мг/л). Вместе с тем у больных основной группы, дополнительно получавших кверцетин, уровень МДА существенно снижался до ($4,43 \pm 1,23$) мг/мл по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию или лечение с включением Нуклекса®. Достоверно также повышалась активность эндогенных антиоксидантных ферментов, в частности церулоплазмينا, восстановленного глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы у пациентов, получавших кверцетин.

Учитывая полученные результаты, можем сделать вывод, что нарушения функционального состояния печени существенно влияют на течение ИМ в остром периоде и сопровождаются достоверно большей частотой развития осложнений. У этих больных отмечаются более глубокие нарушения системы антиоксидантной защиты и активации ПОЛ. Депрессия клеточного иммунитета наблюдается у всех исследуемых, однако у больных с нарушениями функции печени она достоверно более выражена. Стандартное лечение оказалось эффективным только у больных ИМ без нарушений функционального состояния печени. У больных ИМ с нарушениями функционального состояния печени стандартная терапия оказалась недостаточно эффективной, что стало обоснованием для дифференцированного включения в программу общепринятой терапии препаратов Нуклекс® или Корвитин® в зависимости от преобладания иммунологических изменений или активации процессов ПОЛ.

Выводы. 1. У больных ИМ с нарушениями функционального состояния печени основной патологический процесс протекает со значительными нарушениями систолической и диастолической функций сердца, более частым развитием осложнений ИМ на фоне активации ПОЛ и вторичного иммунодефицита. 2. Включение в комплексную терапию больных ИМ биофлавоноида кверцетина способствует восстановлению антиоксидантной защиты организма, сопровождающемуся улучшением сократительной функции миокарда и уменьшением клинко-лабораторных проявлений цитолитического и холестатического синдромов у этих больных за счёт антиоксидантного и мембраностабилизирующего свойств препарата. 3. Назначение РНК-содержащего препарата Нуклекса® улучшает иммунную реактивность организма, уменьшает проявления мезенхимально-воспалительного и некрорезорбтивного синдромов у больных ИМ с нарушениями функций печени. 4. У больных ИМ с нарушениями функционального состояния печени с манифестацией холестатического и цитолитического синдромов и выраженными нарушениями системы ПОЛ препаратом выбора является кверцетин, а при выраженных проявлениях мезенхимального, иммуновоспалительного и некрорезорбтивного синдромов в комплекс лечения следует включать РНК-содержащий препарат Нуклекс®.

Список литературы

1. Аляви А. Л., Кенжаев М. Л., Аляви Б. А. Влияние Корвитина® на обратимую дисфункцию миокарда левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST // *Практ. ангиология*. – 2009. – № 1. – С. 55–59.
2. Лутай Я. М., Пархоменко А. Н., Рыжкова Н. А. и др. Влияние терапии внутривенным ингибитором 5-липооксигеназы кверцетином на функцию эндотелия, выраженность системного воспаления и прооксидативного стресса при остром инфаркте миокарда с элевацией ST // *Медицина невідкладних станів*. – 2016. – Вип. 72, № 1. – С. 34–41.
3. Лутай Я. М., Пархоменко А. Н., Стенура А. А. и др. Клинико-прогностическое значение результатов пробы с поток-зависимой вазодилатацией у больных с острым коронарным синдромом с элевацией ST // *Там же*. – 2014. – Вып. 58, № 3. – С. 26–34.
4. Мойбенко А. А., Пархоменко А. Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина®) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST. – Режим доступа: <http://health-ua.com/article/671.html>.
5. Пархоменко А. Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы // *Укр. мед. журн.* – 2008. – Вып. 66, № 4. – С. 15–19.
6. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н., Лутай Я. М. Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда // *Укр. кардіол. журн.* – 2016. – № 3. – С. 31–36.
7. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка // *Врачу-практику*. – 2014. – Вып. 102, № 4. – С. 71–76.
8. Швед Н. И., Прокопович Е. А. Лечение больных инфарктом миокарда с нарушениями функционального состояния печени // *Галиц. лекарств. вест.* – 2011. – № 2. – С. 130–134.
9. Швед Н. И., Ткачук З. Ю., Прокопович Е. А. Особенности иммунного ответа и изменение перекисного окисления липидов в острую стадию инфаркта миокарда у больных с функциональными нарушениями печени // *Вестн. науч. исследований*. – 2010. – № 2. – С. 21–24.
1. Alyavi A. L., Kenzhaev M. L., Alyavi B. A. Vliyanie Korvitina® na obratimuyu disfunkciyu miokarda levogo zheludochka u bol'nyih s ostrym koronarnym sindromom s ehlevaciej segmenta ST // *Prakticheskaya angiologiya*. – 2009. – № 1. – S. 55–59.
2. Lutaj Ya. M., Parhomenko A. N., Ryzhkova N. A. i dr. Vliyanie terapii vnutrivennym ingibitorom 5-lipooksigenazyi kvercetinom na funkciyu ehndoteliya, vyrazhennost' sistemnogo vospaleniya i prooksidativnogo stressa pri ostrom infarkte miokarda s ehlevaciej ST // *Medicina nevidkladnih staniv*. – 2016. – Vyp. 72, № 1. – S. 34–41.
3. Lutaj Ya. M., Parhomenko A. N., Stepura A. A. i dr. Kliniko-prognosticheskoe znachenie rezul'tatov probyi s potok-zavisimoy vazodilataciej u bol'nyih s ostrym koronarnym sindromom s ehlevaciej ST // *Tam samo*. – 2014. – Vyip. 58, № 3. – S. 26–34.
4. Mojbenko A. A., Parhomenko A. N. Ehffektivnost' vodorastvorimoy formy kvercetina (Korvitina®) pri lechenii ostrogo koronarnogo sindroma s ehlevaciej segmenta ST. – Rezhim dostupa: <http://health-ua.com/article/671.html>.
5. Parhomenko A. N. Metabolicheskaya terapiya, ili kardioprotekciya pri ishemicheskoy bolezni serdca: itogi i perspektivy // *Ukr. med. zhurn.* – 2008. – Vyip. 66, № 4. – S. 15–19.
6. Parhomenko A. N., Kozhuhov S. N., Lutaj Ya. M. Obosnovanie i dizajn mnogocentrovogo randomizirovannogo issledovaniya PROTEKT – izuchenie ehffektivnosti i bezopasnosti primeneniya kvercetina u pacientov s ostrym infarktomiokarda // *Ukr. kardiolog. zhurn.* – 2016. – № 3. – S. 31–36.
7. Parhomenko A. N., Kozhuhov S. N. Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu perenosimosti i ehffektivnosti preparata Korvitin® u pacientov s zastoynoy serdechnoy nedostatochnost'yu i sistolicheskoy disfunkciej levogo zheludochka // *Vrachu-praktiku*. – 2014. – Vyp. 102, № 4. – S. 71–76.
8. Shved N. I., Prokopovich E. A. Lechenie bol'nyh infarktomiokarda s narusheniyami funktsional'nogo sostoyaniya pecheni // *Galits. lekarstv. vest.* – 2011. – № 2. – S. 130–134.
9. Shved N. I., Tkachuk Z. Yu., Prokopovich E. A. Osobennosti immunnogo otveta i izmenenie perekisnogo okisleniya lipidov v ostruyu stadiyu infarkta miokarda u bol'nyh s funktsional'nymi narusheniyami pecheni // *Vest. nauch. issledovanij*. – 2010. – № 2. – S. 21–24.

10. Bartekova M., Carnicka S., Ondrejckova M. et al. Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 88. – P. 465–471.
11. Bartekova J., Pancza D., Barancik M., Ravingerova T. Cardioprotective Effects of Quercetin Against Ischemia-Reperfusion Injury Are Age-Dependent M // Physiol. Res. – 2016. – Vol. 65 (Suppl. 1). – P. 101–107.
12. Gregory S. Kelly N. D. Quercetin // AMR. – 2011. – Vol. 16, N 2. – P. 172–194.
13. Jin H. B., Yang Y. B., Song Y. L. et al. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39. – P. 11005–11009.
14. Jin H. B., Yng Y. B., Song Y. L. et al. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39. – P. 11005–11009.
15. Juan J. H., Daniel M., Cruz-Dominguez Maria P. et al. Antioxidants decrease perfusion in duced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation // Frontiers in Bioscience 2007. – Vol. 12. – P. 2029–2037.
16. Kozhukhov S., Parkhomenko A. Myocardial protection by intravenous 5-lipoxygenase inhibitor Quercetin administration before primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction: short-term results an open blind randomized trial // J. Am. Col. Cardiology. – 2007. – Vol. 49, N 9 (Suppl. A). – P. 226A.
17. Yellon D. M., Hausenloy D. J. Myocardial Reperfusion Injury // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1121–1135.

ЕФЕКТИВНІСТЬ БІОФЛАВОНОЇДІВ І РНК-ВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ

М. І. Швед, О. А. Прокопович, С. М. Геряк, В. Ю. Добрянська (Тернопіль)

Включення до комплексної терапії хворих на інфаркт міокарда (ІМ) з порушенням функціонального стану печінки біофлавоноїду кверцетину забезпечило покращання гемодинамічних показників і відновлення окислювально-відновної рівноваги, зменшення клініко-лабораторних проявів порушення функції печінки і сприяло суттєвому зниженню частоти розвитку ускладнень ІМ. Призначення РНК-вмісного препарату достовірно покращувало показники імунного статусу організму, зменшувало прояви некрорезорбтивного та імунозапального синдрому у хворих на ІМ з порушеннями функцій печінки.

Ключові слова: інфаркт міокарда, функціональний стан печінки, імунний статус, антиоксидантний захист, нуклеїнат натрію, кверцетин.

EFFECTIVENESS OF BIOFLAVONOIDS AND RNA-CONTAINING PREPARATIONS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER

M. I. Shved, O. A. Prokopovych, S. N. Heryak, V. Y. Dobrianska (Ternopil, Ukraine)

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Inclusion of bioflavonoid quercetin in complex therapy of patients with acute myocardial infarction provided improvement of hemodynamic parameters and liver function contributed in significant reduction of complications of myocardial infarction. The usage of RNA drug was significantly associated with improvement of immune status, reduced symptoms of necrosis-resorptive and immunoinflammatory syndrome in patients with AMI and liver dysfunction.

Key words: myocardial infarction, liver function, immune status, lipid peroxidation, Nucleic acid, quercetin.