

Влияние инфузии Реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной транслюминальной ангиопластики

О.Ш. Ойноткинова^{1,2,3,4}, Е.А.Корниенко⁴

¹Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Москва, Россия
olga-oynotkinova@yandex.ru

Аннотация

Изучено влияние внутривенной инфузии Реамберина на динамику интенсивности окислительного стресса и реологические свойства крови при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), осложнившегося острой сердечной недостаточностью (ОСН) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Обследованы 110 пациентов (76 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст 53,1±8,8 года), страдающих ишемической болезнью сердца с клиническими проявлениями ОИМ и сопутствующим СД 2. Показано, что развитие ОИМ у пациентов с СД 2 сопровождается окислительным дистрессом. Нарастание концентраций вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в первые сутки инфаркта миокарда и интенсивности окислительного стресса на фоне стабильно высоких уровней первичных продуктов ПОЛ было характерно для развития ОСН. У пациентов с СД 2, у которых ОИМ осложнился ОСН, обнаружена эффективность инфузии препарата янтарной кислоты Реамберина в восстановлении баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, Реамберин.

Для цитирования: Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А. Влияние инфузии Реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной транслюминальной ангиопластики. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 31–37. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0022

Effects of Reamberin infusion on dynamic changes in oxidative stress and blood rheological properties in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus after percutaneous transluminal angioplasty

Olga Sh.Oynotkinova^{1,2,3,4}, Ekaterina A. Kornienko⁴

¹Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Moscow, Russia
olga-oynotkinova@yandex.ru

Abstract

The effect of intravenous Reamberin infusion on the dynamics of oxidative stress intensity and rheological properties of blood in the treatment of AMI complicated by OSN in patients with type 2 diabetes was studied. We examined 110 patients (76 men and 34 women) aged 38–78 years (mean age 53.1±8.8 years) suffering from IHD with clinical manifestations of AMI and concomitant type 2 diabetes. It has been shown that the development of AMI in patients with type 2 diabetes is accompanied by oxidative distress syndrome. An increase in the concentrations of secondary POL products on the first day of MI and the intensity of oxidative stress against the background of consistently high levels of primary POL products was characteristic of the development of OSN. In patients with type 2 diabetes, AMI in which OSN was complicated, the effectiveness of the infusion of the succinic acid drug Reamberin in restoring the balance in the Pro-oxidant-antioxidant system was found.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, lipid peroxidation, antioxidant system, Reamberin.

For citation: Oynotkinova O.Sh., Kornienko E.A. Effects of Reamberin infusion on dynamic changes in oxidative stress and blood rheological properties in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus after percutaneous transluminal angioplasty. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 31–37. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0022

Введение

При лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не всегда достигается адекватная миокардиальная реперфузия вследствие микроваскулярной обструкции или феномена no-reflow. Данный феномен встречается с частотой от 5 до 50% после выполнения ЧКВ у пациентов с ОИМ [1]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) предрасположенность к подобным феноменам особенно выражена [2]. С учетом того, что в патогенезе развития ОИМ установлена важная роль совокупности ишемического и реперфузионного синдромов, вызывающих «каскад» метаболических реакций, в том числе активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) с повреждением миокарда [3], остается актуальным поиск эффективных средств медикаментозной защиты ишемизированного жизнеспособного миокарда [4]. В этой связи представляется патогенетически обоснованным рассмотрение применения регуляторов энергетического обмена на основе янтарной кислоты, представителем которых является Реамберин 1,5% [5]. Таргетный механизм обусловлен тем, что переключение процессов окисления от полного цикла Кребса на преимущественное окисление наиболее мощного субстрата в виде янтарной кислоты обеспечивает усиление синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) клетками и повышение их антиоксидантной резистентности [6, 7]. Имеются сообщения о высокой клинической эффективности препаратов янтарной кислоты в терапии ОИМ [8], в то же время данные о применении препаратов янтарной кислоты в комплексном лечении ОИМ у пациентов с СД отсутствуют.

Цель исследования – оценить влияние внутривенной инфузии янтарной кислоты на динамику интенсивности окислительного стресса и реологические свойства крови при лечении ОИМ, осложнившегося острой сердечной недостаточностью (ОСН) у пациентов с СД 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы

В исследование включены 110 пациентов (76 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст $53,1 \pm 8,8$ года) с ОИМ и сопутствующим СД 2. Всем пациентам выполняли ЧКВ с последующим переводом на двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин, клопидогрел) в сочетании с антикоагулянтной терапией гепарином на фоне базовой терапии, включающей инфузии нитроглицерина, коррекцию гипергликемии и дислипидемии.

Критериями включения в исследование являлись клинические признаки ОИМ с подъемом ST-сегмента, по данным электрокардиографии (ЭКГ), в сроки до 12 ч от начала клинической картины заболевания и ОИМ с подъемом ST-сегмента по ЭКГ в сроки 12–24 ч от начала клинической картины заболевания при сохраняющемся болевом синдроме или наличии объективных признаков ишемии миокарда. Критериями исключения являлись перенесенный Q-образующий инфаркт в бассейне инфаркт-зависимой артерии, наличие в анамнезе перенесенной опера-

ции аорто-коронарного шунтирования, имплантированного электрокардиостимулятора, полная АВ-блокада, клинически и гемодинамически значимые пороки клапанов сердца.

В зависимости от наличия ОСН пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 68 пациентов с неосложненным течением ОИМ и сопутствующим СД 2, во 2-ю группу включены 42 человека, ОИМ у которых осложнился явлениями ОСН (II–IV класса по классификации Т. Killip) на фоне СД 2. По основным антропометрическим, клиническим характеристикам, данным анамнеза, возрасту и полу, лабораторным показателям, кроме наличия ОСН и сниженных показателей сократимости миокарда, пациенты в 1 и 2-й группах были релевантны.

Для оценки влияния внутривенной инфузии янтарной кислоты на динамику показателей ПОЛ, антиоксидантной системы (АОС) и реологические показатели крови после операции ЧКВ пациенты 1-й группы (68 человек) были разделены на две подгруппы. В подгруппу 1А вошли 36 пациентов, которым на протяжении 5 сут осуществлялось внутривенное введение препарата Реамберин 1,5% в суточной дозе по 400 мл ежедневно. В подгруппу 1Б были включены 32 пациента, получавших базовую терапию, но без инфузии Реамберина. Во 2-й группе также выделено две подгруппы: 2А – 24 пациента, 2Б – 18 пациентов.

В контрольную группу вошли 32 человека, у которых также изучались показатели ПОЛ, ферменты АОС и реологические показатели крови.

Состояние ПОЛ, АОС и реологические свойства крови изучали в первые сутки (через $6,7 \pm 0,7$ ч) после поступления в госпиталь – первый этап, на 5-е сутки (через $5,7 \pm 0,3$ сут) – второй этап.

Процессы ПОЛ изучали спектрофотометрическим методом с измерением в сыворотке крови содержания диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и степени окисленности липидов (СО) [9–11]. Показатели АОС оценивали по концентрации α -токоферола [12], активности церулоплазмина (ЦП) [13] и каталазы. Интенсивность окислительного стресса оценивали по величине коэффициента [14, 15], который рассчитывали по формуле:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) : \left(\frac{TPhi_i}{TPhi_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right),$$

где обозначения с индексом i соответствуют исследуемому образцу, а обозначения с индексом n – среднему значению показателя в норме.

Оценивалась коагулограмма, при этом содержание в крови фибриногена определяли модифицированным методом Клаусса, используя тест-систему «МультиТех-Фибриноген» производства фирмы «Технология-Стандарт». Реологические показатели крови (кажущуюся вязкость крови, деформируемость эритроцитов, предел текучести, агрегация эритроцитов) проводили на лазерном вискозиметре – деформометре.

Результаты исследования обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя статистические критерии Шапиро–Вилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределением

Таблица 1. Показатели ПОЛ и АОС в группах больных с ОИМ в первые сутки при неосложненном (1-я группа) и осложненном течении (2-я группа), Me (25%; 75%)
Table 1. Lipid peroxidation state and antioxidant system in patients with uncomplicated (group 1) and complicated (group 2) acute myocardial infarction during the first 24 hours, Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Значение показателей в группах наблюдения	
		1-я группа (n=68)	2-я группа (n=42)
Диеновые конъюгаты ΔD233/мг-мл	0,62 (0,51; 0,66)	1,64 ¹ (1,68; 2,11)	2,31 ^{1,2} (2,18; 3,02)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	2,72 ¹ (2,06; 3,66)	3,23 ¹ (2,58; 4,08)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	2,62 ¹ (1,54; 3,38)	2,66 (1,46; 3,69)
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	1,01 ¹ (0,52; 1,28)	1,21 ¹ (0,86; 1,73)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	79,6 ¹ (54,1; 93,1)	71,6 ¹ (49,8; 92,6)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	1078 ¹ (898; 1306)	1019 ¹ (884; 1218)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	31,7 ¹ (28,8; 34,6)	30,2 ¹ (28,1; 32,5)
α-Токоферол, мкг/мл-мг	3,24 (2,66; 3,94)	3,37 (3,01; 4,15)	3,24 (2,61; 4,13)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	37,1 (34,4; 38,5)	40,9 (33,7; 46,6)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	1,51 (1,21; 1,95)	1,95 ^{1,2} (1,37; 3,11)

¹p<0,05 – достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно 1-й группы.

Таблица 2. Влияние Реамберина на показатели ПОЛ и АОС у пациентов 1-й группы с неосложненным течением ОИМ у больных СД 2
Table 2. Effects of Reamberin on lipid peroxidation state and antioxidant system in patients of group 1 with uncomplicated acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

Показатели	Норма	Подгруппы	Этапы исследования	
			1-й этап	2-й этап
Диеновые конъюгаты ΔD233/мг-мл	0,62 (0,51; 0,66)	Основная 1А (n=36)	1,63 ¹ (1,46; 2,16)	0,86 ² (0,64; 1,12)
		Контрольная 1Б (n=32)	1,64 ¹ (1,42; 2,16)	0,98 ^{2,3} (0,56; 1,28)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	Основная 1А (n=36)	2,76 ¹ (2,12; 3,18)	1,22 ^{2,3} (0,86; 1,64)
		Контрольная 1Б (n=32)	2,69 ¹ (2,06; 3,68)	1,88 ^{2,3} (1,46; 2,18)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	Основная 1А (n=36)	2,58 ¹ (1,46; 3,24)	1,66 ^{2,3} (1,24; 2,02)
		Контрольная 1Б (n=32)	2,64 ¹ (1,52; 3,32)	1,94 ^{2,3} (1,52; 2,36)
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	Основная 1А (n=36)	1,02 ¹ (0,58; 1,28)	0,68 ² (0,42; 0,88)
		Контрольная 1Б (n=32)	0,98 ¹ (0,54; 1,32)	0,82 ² (0,52; 1,12)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	Основная 1А (n=36)	77,2 ¹ (53,4; 91,8)	92,8 ² (81,2; 104,2)
		Контрольная 1Б (n=32)	80,4 ¹ (55,2; 92,4)	89,1 (69,4; 99,8)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	Основная 1А (n=36)	1062 ¹ (886; 1272)	1566 ² (1264; 1856)
		Контрольная 1Б (n=32)	1096 ¹ (898; 1242)	1368 ² (998; 1712)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	1А Основная (n=36)	31,5 ¹ (29,3; 34,2)	37,8 ^{2,3} (34,4; 40,8)
		Контрольная 1Б (n=32)	32,0 ¹ (30,2; 34,8)	34,4 (31,6; 38,8)
α-токоферол, мкг/мл-мг	3,24 (2,66; 3,94)	Основная 1А (n=36)	3,39 (2,54; 4,24)	3,36 (2,96; 3,84)
		Контрольная 1Б (n=32)	3,35 (2,48; 4,18)	3,28 (2,62; 3,96)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	Основная 1А (n=36)	37,2 ¹ (35,0; 38,6)	35,2 ¹ (33,4; 37,2)
		Контрольная 1Б (n=32)	36,8 ¹ (34,2; 38,8)	34,8 ¹ (33,6; 36,6)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	Основная 1А (n=36)	1,52 ¹ (1,28; 1,88)	1,24 ^{2,3} (0,98; 1,44)
		Контрольная 1Б (n=32)	1,51 ¹ (1,23; 1,91)	1,40 ¹ (1,16; 1,72)

¹p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна-Уитни); ³p<0,05 – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

указывали медиану, 25 и 75-й процентиля, и использовали непараметрические методы статистики. Данные представляли в виде средней величины и ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В результате исследования обнаружено, что развитие ОИМ у больных в первые сутки сопровождалось резким дисбалансом в прооксидантно-антиоксидантной системе, характеризующимся повышением показателей про-

Таблица 3. Влияние Реамберина (основная подгруппа) на показатели ПОЛ и АОС у пациентов с осложненным течением ОИМ (2-я группа исследования, n=42), Me (25%; 75%)
Table 3. Effects of Reamberin (treatment subgroup) on lipid peroxidation state and antioxidant system in patients with complicated acute myocardial infarction (study group 2, n=42), Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Подгруппы	Этапы исследования	
			1-й этап	2-й этап
Диеновые конъюгаты, ΔD233/мг-мл	0,62 (0,51; 0,66)	Основная (n=24)	2,30 ¹ (2,16; 2,54)	1,12 ^{1,2,3} (0,92; 1,36)
		Контрольная (n=18)	2,31 ¹ (2,12; 2,96)	1,46 (1,04; 1,86)
Шиффовы основания, у.е.	0,99 (0,49; 1,12)	Основная (n=24)	3,26 ¹ (2,64; 4,12)	1,82 ^{1,2} (1,34; 2,06)
		Контрольная (n=18)	3,20 ¹ (2,58; 4,24)	2,06 ¹ (1,68; 2,34)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 (1,08; 1,46)	Основная (n=24)	2,68 ¹ (1,48; 3,42)	1,92 ^{2,3} (1,64; 2,18)
		Контрольная (n=18)	2,62 ¹ (1,06; 3,22)	2,12 ¹ (1,68; 2,52)
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 (0,28; 0,76)	Основная (n=24)	1,21 ¹ (0,84; 1,68)	0,86 ² (0,58; 1,12)
		Контрольная (n=18)	1,22 ¹ (0,86; 1,72)	1,02 ^{1,2} (0,68; 1,42)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 (77; 112,4)	Основная (n=24)	71,4 ¹ (49,8; 96,4)	89,1 ² (70,2; 106,4)
		Контрольная (n=18)	72,2 ¹ (50,2; 95,8)	80,6 ¹ (52,8; 100,6)
Супероксиддисмутаза, уд. ед.	1605 (1268; 1887)	Основная (n=24)	1028 ¹ (892; 1204)	1398 ² (1206; 1642)
		Контрольная (n=18)	1002 ¹ (866; 1132)	1188 ¹ (866; 1506)
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 (37,8; 41,2)	Основная (n=24)	30,3 ¹ (29,1; 32,6)	36,2 ^{2,3} (32,8; 39,0)
		Контрольная (n=18)	30,6 ¹ (27,8; 33,8)	32,8 ¹ (29,9; 35,4)
α-токоферол, мкг/мл-мг	3,24 (2,66; 3,94)	Основная (n=24)	3,26 (2,48; 3,82)	3,32 (2,98; 4,06)
		Контрольная (n=18)	3,22 (2,42; 4,12)	3,28 (2,58; 4,12)
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 (30,2; 36,5)	Основная (n=24)	40,1 ¹ (33,9; 46,3)	38,4 ¹ (35,2; 40,8)
		Контрольная (n=18)	41,2 ¹ (36,4; 48,2)	35,6 ¹ (33,2; 38,2)
К, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	Основная (n=24)	1,95 ¹ (1,39; 3,13)	1,30 ^{2,3} (1,06; 1,82)
		Контрольная (n=18)	1,96 ¹ (1,38; 3,02)	1,62 (1,26; 2,06)

¹p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна-Уитни); ³p<0,05 – достоверность различий по отношению к контрольной подгруппе.

оксидантного звена, максимально выраженным в 1–2-е сутки заболевания. Также отмечено снижение антиоксидантного потенциала крови с одновременной дискоординацией в работе антиоксидантных ферментов (снижение активности СОД, каталазы на фоне повышения активности церулоплазмينا, при этом не отмечено изменений неферментативного антиоксиданта α-токоферола). Выраженность оксидативного стресса была более выражена в группе больных с ОСН (табл. 1, 2).

У пациентов 1-й группы с СД 2 с неосложненным течением ОИМ без ОСН после операции ЧКВ отмечено восстановление исходно сниженной активности ферментативной составляющей АОС с одновременным снижением активности процессов ПОЛ и интенсивности оксидативного стресса (табл. 2). При этом в подгруппе 1Б больных без применения инфузии янтарной кислоты в лечении снижение оксидативного стресса было менее выражено по сравнению с подгруппой 1А больных, получавших инфузии янтарной кислоты (p<0,05). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии янтарной кислоты на скорость восстановления баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

На фоне проводимой терапии отмечено, что у пациентов с СД 2 и осложненным течением ОИМ с ОСН (2-я группа) наблюдалась более значительная активация ПОЛ вследствие развившегося окислительного стресса на фоне угнетения АОС (табл. 3).

Следует отметить, что раннее выполнение ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии не обеспечивало полного восстановления кровотока и адекватной перфузии миокарда и нормализации метаболических нарушений вследствие развившегося реперфузионного синдрома, что требовало комплексной терапии с включением кардиопротективной терапии. Именно у этой категории больных обнаружена наибольшая эффективность применения Реамберина, оказывающего влияние на восстановление баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Анализ показателей реологических свойств крови на первом этапе исследования отражал физиологическую стрессовую реакцию при ОИМ, выражающуюся в повышении вязкости крови за счет ее плазменной составляющей, что было обусловлено повышением уровня фибриногена (p<0,05) и гематокрита. Выраженность выявленных изменений была более заметна при развитии ОСН. Накопление продуктов ПОЛ и истощение антиоксидантной защиты приводило к увеличению жесткости мембран эритроцитов, повышению их агрегационной активности (p<0,05) и изменениям вязкости крови. Возникающие вследствие этого расстройства микроциркуляции крови в сочетании с нарушениями центральной гемодинамики при ОСН способствовали развитию тканевой гипоксии и, в свою очередь, усилению дисбаланса в системе ПОЛ–АОС, что могло приводить к формированию патогенетического «порочного круга».

Таблица 4. Влияние Реамберина (основная подгруппа) на показатели реологических свойств крови у пациентов при осложненном течении ОИМ (2-я группа исследования, n=42), Me (25%; 75%)
Table 4. Effects of Reamberin (treatment subgroup) on blood rheological properties in patients with complicated acute myocardial infarction (study group 2, n=42), Me (25%; 75%)

Показатели	Норма	Подгруппы	Этапы исследования	
			1-й этап	2-й этап
Гематокрит, %	43,2 (41,5; 44,4)	2А Основная (n=24)	45,5 (43,6; 46,8)	42,2 (38,8; 43,8)
		2Б Контрольная (n=18)	45,2 (43,2; 46,6)	43,2 (41,8; 44,8)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 250 с ⁻¹	4,90 (4,49; 5,01)	2А Основная (n=24)	5,82 (5,14; 6,26)	4,92 ² (4,36; 5,06)
		2Б Контрольная (n=18)	5,86 (5,08; 6,44)	5,24 (4,84; 5,74)
Кажущаяся вязкость крови, сП. 10 с ⁻¹	9,48 (9,28; 9,56)	2А Основная (n=24)	12,62 ¹ (10,0; 14,8)	9,86 ² (8,98; 10,24)
		2Б Контрольная (n=18)	12,52 ¹ (9,88; 14,8)	10,84 (9,24; 12,62)
Удельная вязкость крови, сП. 250 с ⁻¹	0,10 (0,10; 0,11)	2А Основная (n=24)	0,18 (0,14; 0,24)	0,12 (0,10; 0,14)
		2Б Контрольная (n=18)	0,18 (0,12; 0,26)	0,14 (0,09; 0,18)
Удельная вязкость крови, сП. 10 с ⁻¹	0,22 (0,21; 0,23)	2А Основная (n=24)	0,29 ¹ (0,26; 0,31)	0,25 (0,22; 0,28)
		2Б Контрольная (n=18)	0,28 ¹ (0,24; 0,34)	0,26 (0,22; 0,30)
Относительная вязкость крови, мПа·с	5,30 (4,85; 5,80)	2А Основная (n=24)	6,28 (4,88; 8,42)	5,46 (4,82; 5,88)
		2Б Контрольная (n=18)	6,26 (4,46; 8,46)	5,86 (4,64; 6,14)
Предел текучести, дин/см ²	0,029 (0,025; 0,035)	2А Основная (n=24)	0,068 ¹ (0,056; 0,08)	0,036 ² (0,030; 0,042)
		2Б Контрольная (n=18)	0,067 ¹ (0,053; 0,073)	0,042 ² (0,036; 0,048)
Вязкость плазмы, сП	1,80 (1,75; 1,90)	2А Основная (n=24)	2,14 ¹ (2,02; 2,26)	1,88 ² (1,78; 1,98)
		2Б Контрольная (n=18)	2,16 ¹ (2,04; 2,28)	2,02 (1,86; 2,18)
Индекс деформируемости эритроцитов, у.е.	1,06 (1,05; 1,08)	2А Основная (n=24)	0,92 ¹ (0,88; 1,14)	1,18 ^{1,2,3} (1,08; 1,24)
		2Б Контрольная (n=18)	0,92 ¹ (0,86; 1,12)	0,98 (1,02; 1,06)
Агрегация эритроцитов, % оп. пл.	9,96 (9,17; 10,12)	2А Основная (n=24)	16,6 ¹ (13,2; 19,6)	10,02 ² (9,06; 11,6)
		2Б Контрольная (n=18)	16,4 ¹ (12,2; 20,8)	11,68 ² (10,62; 12,86)
Агрегация тромбоцитов, % оп. пл.	29,9 (25,84; 37,57)	2А Основная (n=24)	32,2 (27,6; 37,0)	27,4 (23,4; 32,6)
		2Б Контрольная (n=18)	32,2 (28,2; 36,4)	30,9 (25,4; 36,0)
Время свертываемости крови, мин	6,50 (6,26; 7,39)	2А Основная (n=24)	8,38 ¹ (7,02; 9,66)	8,06 ² (6,84; 9,62)
		2Б Контрольная (n=18)	8,34 ¹ (6,94; 9,82)	8,14 ² (6,38; 10,02)
Фибриноген, г/л	3,20 (2,70; 3,90)	2А Основная (n=24)	5,84 ^{1,3} (4,06; 8,16)	3,82 ² (3,26; 4,42)
		2Б Контрольная (n=18)	5,78 ^{1,3} (3,98; 8,12)	4,12 ² (3,46; 5,34)

¹p<0,05 достоверность различий по отношению к норме; ²p<0,05 – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна–Уитни); ³p<0,05 – достоверность различий по отношению к контрольной подгруппе.

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардиальным артериям после ангиопластики со стентированием у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается не полностью вследствие поражения мелких сосудов и капилляров и «реперфузионного» повреждения миокарда, микроэмболизации периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов, нарушением микроциркуляции возможно образование множественных мелких некрозов миокарда.

У больных с осложненным течением ОИМ полученные данные свидетельствовали о заметном положительном влиянии Реамберина на реологические свойства крови (табл. 4).

Отмечено, что, по сравнению с больными у которых ОИМ протекал без осложнений, у пациентов 1 и 2-й групп исходно были более выражены (p<0,05) гемореологические показатели крови: повышение показателей кажущейся вязкости крови при низких скоростях потока, предела текучести, вязкости плазмы, активация агрегации

эритроцитов и тромбоцитов, а также повышение концентрации фибриногена. На фоне проводимой терапии отмечено снижение показателей кажущейся вязкости крови при низких скоростях в 1А (основной) подгруппе на 21,9% (p<0,05), в 1Б (контрольной) на 13,4% (p>0,05). Наблюдаемая нормализация показателей гемореологии была обусловлена снижением вязкости плазмы и предела текучести. Наиболее заметным оказалась степень изменений индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) в сравниваемых подгруппах. Так, в подгруппе 1А ИДЭ повысился на 6,5% (p>0,05), в то время как в подгруппе 1Б отмечено увеличение на 28,3% (p<0,05), превысив нормальные значения на 11,3% (p<0,05). Обнаруженное нарушение деформируемости эритроцитов коррелировало с показателями ПОЛ (r=0,67). Развитие ОСН при ОИМ у больных СД 2 сопровождалось активацией ПОЛ за счет поддержания высокого уровня первичных продуктов ПОЛ. Недостаточная активность антиоксидантной защиты была неспособна адекватно ограничить окислительные процессы, что приводило к их дальнейшему нарастанию. Повреждающее действие ПОЛ на клеточные мембраны отражалось в нарушении агрегационных и вяз-

костных показателей крови у больных СД 2 с ОИМ и требовало соответствующей коррекции [16–18].

Полученные результаты позволяют констатировать, что у пациентов с более тяжелым энергетическим дефицитом миокардиофибрилл на фоне СД и ОИМ проведение операции реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии не всегда приводит к восстановлению полноценной перфузии миокарда. Наблюдаемое развитие реперфузионного синдрома обусловлено активацией процессов перекисидации и несостоятельностью АОС в условиях острой ишемии «гликированного» миокарда. В основе развития реперфузионных нарушений лежит совокупность взаимодополняющих друг друга и взаимосвязанных процессов в виде дисфункции креатинфосфатного челнока и развития кислородного и кальциевого парадоксов. Проведение реваскуляризации миокарда со стентированием с одной стороны сопровождается быстрым восстановлением кровотока в ишемизированной зоне миокарда, что влечет парадоксальную реакцию в ишемизированной ткани миокарда. Восстановление кровотока в стенозированном сосуде и ишемизированной ткани миокарда сопровождается образованием активных форм кислорода вследствие избыточного поступления катионов кальция из внеклеточного пространства внутрь кардиомиоцита с последующей дисфункцией митохондрий, уменьшением образования АТФ и образованием контрактур кардиомиоцитов, влекущих их гибель.

Ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования жирных кислот, поэтому блокада бета-окисления и стимуляция окисления глюкозы является целью проведения кардиопротективной терапии, так как, когда кардиомиоцит утрачивает запасы креатинфосфата, он теряет способность сокращаться, даже если сохраняется до 80% АТФ. В настоящее время доказано, что метаболическая адаптация является наиболее эффективным способом защиты клеток от ишемического повреждения. Дополнительное введение инфузий таргетного кардиопротективного препарата Реамберин позволяет улучшить метаболические процессы в кардиомиоцитах за счет влияния на процессы ПОЛ и активацию АОС, улучшая реологические показатели крови, предотвращая развитие гиперреологического синдрома и тромбообразование.

Наши данные частично согласуются с результатами исследования Н.К. Вознесенского и Е.В. Слобожлининой (2004 г.), показавших, что комплексная терапия неста-

бильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q с включением препарата янтарной кислоты приводит к существенному снижению интенсивности свободнорадикального окисления липидов, образованию свободных радикалов в сыворотке крови, а также первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах и тромбоцитах [8]. Вместе с тем у больных с нестабильной стенокардией получавших в составе базовой терапии препарат Реамберин не выявлено активации общей антиоксидантной активности сыворотки, что не согласуется с результатами нашего исследования. Возможно, отмеченные различия связаны с тем, что у пациентов ОИМ протекал на фоне СД и инфузия янтарной кислоты в этих условиях оказывала стимулирующее действие на активность АОС более заметно, что требует дальнейшего изучения и исследования.

Выводы

Развитие ОИМ у пациентов с СД 2 сопровождается окислительным дистресс-синдромом. Нарастание концентраций вторичных продуктов ПОЛ в первые сутки инфаркта миокарда и интенсивности окислительного стресса на фоне стабильно высоких уровней первичных продуктов ПОЛ и выраженного гемореологического синдрома с транскапиллярными нарушениями способствует прогрессированию метаболических нарушений с развитием ОСН.

У пациентов с СД 2, ОИМ, осложненного развитием ОСН, целесообразно в протокол лечения дополнительно вводить кардиопротективную терапию препаратом янтарной кислоты Реамберин с целью восстановления баланса в прооксидантно-антиоксидантной системе, улучшения показателей реологических свойств крови, энергетического, метаболического субстрата на уровне кардиомиоцитов и улучшения сократительной способности миокарда.

Коморбидным пациентам с ОИМ и сопутствующим СД 2 при проведении операции реваскуляризации со стентированием, с целью профилактики возможного развития реперфузионного синдрома и полноценного восстановления перфузии миокарда, целесообразно проведение кардиопротективной терапии как в предоперационном периоде, так и на этапах операции, а также в раннем послеоперационном периоде.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–87.
- Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 3: 36–44.
- Bokeriia L.A., Alekian B.G., Buziashvili Yu.I. et al. *Neposredstvennye i ot-dalennye rezul'taty stentirovaniia koronarnykh arterii u bol'nykh IBS i sakharnym diabetom 2-go tipa. Grudnaia i serdechno-sosudistaia khirurgiia.* 2009; 3: 36–44 (in Russian).]
- Kloner RA, Arimie RB, Kay GL et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis* 2001; 12 (5): 349–56.
- Шахнович Р.М. *Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Shakhnovich R.M. *Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST:*

- rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
5. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2002; 1: 7–12.
[Kondrashova M.N. Gormonopodobnoe deistvie iantarnoi kisloty. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2002; 1: 7–12 (in Russian).]
 6. Кондрашова М.Н. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой. Терапевтическое действие янтарной кислоты. 1976; 4: 12.
[Kondrashova M.N. Vyiasnennyye i nametivshiesia voprosy na puti issledovaniia reguliatsii fiziologicheskogo sostoiianiia iantarnoi kislotoi. Terapevticheskoe deistvie iantarnoi kisloty. 1976; 4: 12 (in Russian).]
 7. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 1974.
[Gatsura V.V. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniia biologicheskii aktivnykh veshchestv. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian).]
 8. Вознесенский Н.К., Слободзинина Е.В. Динамика показателей свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной активности при лечении острых коронарных синдромов без подъемов ST с использованием препаратов янтарной кислоты. Нижегородский медицинский журнал. 2004; 3: 60–5.
[Voznesenskii N.K., Slobodzina E.V. Dinamika pokazatelei svobodnoradikal'nogo okisleniia lipidov i antioksidantnoi aktivnosti pri lechenii ostrykh koronarnykh sindromov bez pod'emov ST s ispol'zovaniem preparatov iantarnoi kisloty. Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal. 2004; 3: 60–5 (in Russian).]
 9. Коган В.Е., Орлов В.Н., Прилипко Л.Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Биофизика. 1986; 18: 56–7.
[Kogan V.E., Orlov V.N., Prilipko L.L. Problema analiza endogennykh produktov perekisnogo okisleniia lipidov. Biofizika. 1986; 18: 56–7 (in Russian).]
 10. Гаверилов В.Б., Гаверилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 33 (1): 118–22.
[Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analiz metodov opredeleniia produktov perekisnogo okisleniia lipidov v sыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Voprosy meditsinskoi khimii. 1987; 33 (1): 118–22 (in Russian).]
 11. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. М.: Медицина, 1989.
[Bilenko M.V. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniia organov: molekuliarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniia i lecheniia. Moscow: Meditsina, 1989 (in Russian).]
 12. Duggan DE. Spectrofluorometric determination of tocopherols. Arhi Biochem Biophys 1959; 84: 1116–22.
 13. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Med 1961; 58: 161–8.
 14. Давыдов Б.В., Полуминсков В.Ю., Голиков П.П., Голиков А.П. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клиническая лабораторная диагностика. Тез. докладов 4-го Всесоюзного Съезда специалистов по лабораторной диагностике. М., 1991; с. 48–9.
[Davydov B.V., Poluminskoy V.Yu., Golikov P.P., Golikov A.P. Integral'naia otsenka balansa perekisnogo okisleniia lipidov i antioksidantnoi sistemy. Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika. Tez. dokladov 4-go Vsesoiuznogo S'ezda spetsialistov po laboratornoi diagnostike. M., 1991; s. 48–9 (in Russian).]
 15. Ойноткинова О.Ш., Немьтин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина, 2001.
[Oinotkinova O.Sh., Nemytin Yu.V. Ateroskleroz i abdominal'naia ishemicheskaiia bolezni'. Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).]
 16. Шкловский Б.Л., Хухрев А.Л., Ойноткинова О.Ш. Динамика показателей перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы до и на этапах аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Военно-медицинский журнал. 2011; 4: 73–4.
[Shklovskii B.L., Khukhrev A.L., Oinotkinova O.Sh. Dinamika pokazatelei perekisnogo okisleniia lipidov i fermentov antioksidantnoi sistemy do i na etapakh aortokoronarnogo shuntirovaniia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa v sochetanii s insulinnezavisimym sakharnym diabetom. Voенно-meditsinskii zhurnal. 2011; 4: 73–4 (in Russian).]
 17. Хухрев А.Л., Ойноткинова О.Ш., Шкловский Б.Л., Никулин А.И. Оценка клинической картины и метаболических характеристик у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом, перенесших аортокоронарное шунтирование. Военно-медицинский журнал. 2011; 4: 66–7.
[Khukhrev A.L., Oinotkinova O.Sh., Shklovskii B.L., Nikulin A.I. Otsenka klinicheskoi kartiny i metabolicheskikh kharakteristik u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa v sochetanii s insulinnezavisimym sakharnym diabetom, perenessikh aortokoronarnoe shuntirovanie. Voенно-meditsinskii zhurnal. 2011; 4: 66–7 (in Russian).]
 18. Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Цукаева М.Р. и др. Роль гемореологии, перекисного окисления липидов, антиоксидантов и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца перенесших аорто-коронарное шунтирование. Евразийский кардиологический журнал. 2016; 3: 154.
[Oinotkinova O.Sh., Baranov A.P., Tsukaeva M.R. et al. Rol' gemoreologii, perekisnogo okisleniia lipidov, antioksidantov i mikrotsirkuliatsii u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa perenessikh aorto-koronarnoe shuntirovanie. Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal. 2016; 3: 154 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д-р мед. наук, проф., нач. отдела, НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента; проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «МГУ им. Ломоносова»; рук. отдела липидологии ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого». E-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9856-8643; eLibrary SPIN: 399-709; Scopus Author ID: 33156677

Olga Sh. Oynotkinova – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Pirogov Russian National Research Medical University, Lomonosov Moscow State University. E-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9856-8643; eLibrary SPIN: 399-709; Scopus Author ID: 33156677

Корниенко Екатерина Андреевна – врач-кардиолог, центр кардиохирургии, ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого».

E-mail: ankornienk@yandex.ru

Ekaterina A. Kornienko – cardiologist, Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. E-mail: ankornienk@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021