

баллов было выше (табл. 2), чем при лигатурном шве (группа 3) на 0,5 ( $1,8 \pm 0,2$ ), и умерло из 2-ой группы пациентов больше чем в 3-й – 10 человек. У умерших без несостоятельности соустья среднее число баллов во 2-й группе было  $1,6 \pm 0,2$ . Среди умерших при несостоятельности здесь число оценочных баллов было  $2,7 \pm 0,3$ . Из 48 случаев формирования лигатурного анастомоза (группа 3) число выявленных баллов составило  $1,3 \pm 0,2$ , умерло из них 6 человек. Среднее число баллов у лиц, у которых не было несостоятельности соустья, –  $1,1 \pm 0,2$ . Среди лиц с развившейся несостоятельностью число баллов –  $2,6 \pm 0,3$ .

Таблица 2

Оценка риска несостоятельности при неотложной резекции тонкой кишки в баллах в зависимости от методики его формирования

| Группа больных | Наличие несостоятельности | Число наблюдений | Среднее число баллов ( $M \pm m$ ) | Умерло |
|----------------|---------------------------|------------------|------------------------------------|--------|
| 1              | Число больных             | 62               | $2,9 \pm 0,1$                      | 15     |
|                | нет                       | 62               | $2,9 \pm 0,1$                      | 15     |
|                | есть                      | -                | -                                  | -      |
| 2              | Число больных             | 45               | $1,8 \pm 0,2$                      | 10     |
|                | нет                       | 38               | $1,6 \pm 0,2$                      | 5      |
|                | есть                      | 7                | $2,7 \pm 0,3$                      | 5      |
| 3              | Число больных             | 48               | $1,3 \pm 0,2$                      | 6      |
|                | нет                       | 42               | $1,1 \pm 0,2$                      | 2      |
|                | есть                      | 6                | $2,6 \pm 0,3$                      | 4      |

Среднее число факторов риска в трех группах увеличивается в направлении от группы с анастомозами с узелковым швом (группа 3) к группе пациентов с отсроченными компрессионными анастомозами и У-образной энтеростомой (группа 1). Однако в группе с отсроченными анастомозами, несмотря на высокий средний балл, отсутствуют наблюдения несостоятельности соустья, а рост среднего балла во 2 группе по сравнению с 1 ведет к росту числа несостоятельности анастомозов. Использование методики У-образной энтеростомии с отсроченным компрессионным анастомозом при большем числе факторов риска развития несостоятельности способствует ее профилактике. Среди лиц с несостоятельностью с лигатурным первичным анастомозом и компрессионным различий между средними баллами нет (2,6 балла – лигатурный, 2,7 балла – компрессионный,  $p > 0,05$ ).

Нет различий между числом баллов в этих группах и группой с отсроченными анастомозами, хотя недостаточности швов соустьев здесь не было ни одной ( $p > 0,05$  – первичный лигатурный – отсроченный компрессионный,  $p > 0,05$  – первичный компрессионный – отсроченный компрессионный). Различия между средним числом баллов в группах с несостоятельностью и без нее с одинаковыми анастомозами несомы. Это разница в 1,5 балла между лигатурными соустьями и в 1,1 балл между компрессионным с первичной проходимостью ( $p < 0,05$ ). При среднем балле риска  $2,6 \pm 0,3$  развивается несостоятельность первичного лигатурного анастомоза; при  $2,7 \pm 0,3$  – несостоятельность первичного компрессионного анастомоза; при  $1,1 \pm 0,2$  не развивается несостоятельности первичного лигатурного анастомоза; при  $1,6 \pm 0,2$  нет несостоятельности первичного компрессионного анастомоза; при  $2,9 \pm 0,1$  нет несостоятельности отсроченного компрессионного анастомоза с У-образной энтеростомой.

**Выводы.** При выявлении риска развития несостоятельности 0–1 балл рекомендуется формирование первичного анастомоза (лигатурного или компрессионного), если  $> 2$  баллов рекомендуется заканчивать неотложную резекцию тонкой кишки формированием компрессионного отсроченного анастомоза с У-образной приводящей энтеростомой.

#### Литература

- Егоров В.И. // *Анналы хирургии*. – 2001. – №3. – С.25–28.
- Сигал З.М. и др. // *Вест. хирургии*. – 1986. – №7. – С.96–98.
- Сигал З., Шпилевый Е. // *Клин. хир.* – 2000. – №3. – С.63–66.
- Сумин В.В. и др. Неотложная резекция кишки. – Ижевск, 1992.
- Черноусов А.Ф. др. // *Хир.* – 2005. – №12. – С. 25–29.
- Golub R et al. // *J Am Coll Surg*. – 1997. – № 4. – Р. 364–372.
- Catena F. et al. // *Minerva Chir.* – 2002. – 57:363–369.
- Testini M et al. // *Ann Ital Chir.* – 2000. – №4. – Р. 433–440.

УДК 615.275.4:616.12

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА КОЭНЗИМА $Q_{10}$ И ПРЕДУКТАЛА МВ

А.Т. ЛОЛАЕВА\*

Под ишемической болезнью сердца (ИБС) понимают различные формы коронарной недостаточности, обусловленные либо атеросклеротическим поражением, либо спазмом коронарных артерий. При этом нарушается соответствие между потребностью сердца в кровоснабжении и его реальными возможностями. В основе патогенеза всех форм ИБС лежит гипоксия миокарда, устранение которой основная задача лечения ИБС [4,6]. Существует много лекарственных средств разных фармакологических групп, способных оказывать антигипоксическое действие. Это препараты, растворяющие тромбы (тромболитики), препятствующие ретромбозу (антикоагулянты), снижающие потребность миокарда в кислороде ( $\beta$ -блокаторы, нитраты, антагонисты ионов кальция). Большую роль в борьбе с гипоксией играют препараты, относящиеся к классу антиоксидантов, обладающие антигипоксической активностью и антирадикальным действием, влияя на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Вопросы свободно-радикального окисления широко рассматриваются в литературе, как один из механизмов повреждения клеток и тканей [2,5]. Существует ряд механизмов активации ПОЛ при ишемии миокарда. Снижение парциального давления кислорода в ишемизированном миокарде ведет к восстановлению пиридиннуклеотидов, в результате чего кислород начинает акцептировать электроны на ранних участках цепи переноса (не достигая терминального). При этом образуются молекулы полу-восстановленного кислорода, имеющего лишний электрон (анион-радикал). В зону ишемии устремляются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые активируются под действием ряда факторов, характерных для зоны ишемии, и начинают продуцировать активные формы кислорода, способствуя усилению повреждения. Снижается выработка молекул АТФ в условиях повышенного его катаболизма, что ведет к образованию аденозина и гипоксантина, а они приводит к сдвигу рН крови в сторону ацидоза. Снижение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы, каталазы) также усугубляет процессы клеточно-тканевого повреждения [2,5].

Традиционная терапия больных ИБС основана на комбинации антиангинальных средств «гемодинамического» действия. Но имеющиеся на сегодня данные убеждают в недостаточной эффективности лечения стенокардии традиционным подходом. В связи с этим в Европейских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии прямо указывается, что перед назначением комбинации антиангинальных препаратов необходимо оценить эффект монотерапии препаратом другого класса, способным регулировать метаболические процессы в миокарде и уменьшить ишемические повреждения [1,3]. Одним из таких препаратов является предуктал МВ [7,8]. Перспективными, по данным литературы, и недостаточно изученными являются вопросы использования природного антиоксиданта коэнзима  $Q_{10}$  в сочетании с цитопротекторами и с предукталом МВ.

**Цель** – анализ состояния миокарда, активности про- и антиоксидантной систем, патогенетическое обоснование фармакотерапии предуктала МВ и коэнзима  $Q_{10}$  при ИБС.

В исследование было включено 90 пациентов трудоспособного возраста (48 мужчин и 32 женщины) в возрасте 25 – 65 лет (возраст  $45,03 \pm 1,65$  года), страдающих стабильной стенокардией, которые не получали регулярного лечения по поводу данного заболевания в течение последних 6 месяцев. В качестве контрольной группы обследовано 30 относительно здоровых добровольца (18 мужчин и 12 женщин, возраст  $40,7 \pm 2,35$  года). В исследование не включали лиц с сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями печени, ЖКТ, с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией, врожденными пороками сердца, с клиническими признаками недостаточности кровообращения и нарушениями ритма сердца.

Все пациенты были разделены на 3 группы, каждая составила 30 больных. Пациенты 1-й группы получали традиционное лечение, включая  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы медленных

\* г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, СОГМА, каф. биохимии, каф. поликлинической терапии с внутренними болезнями

кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, диуретики, тромбо-АСС; пациенты 2-й группы – помимо традиционного лечения получали предуктал МВ по 35 мг 2 раза в день во время еды; пациенты 3-й группы на фоне традиционной терапии получали комбинацию предуктала МВ и коэнзима Q<sub>10</sub> (по 1 капсуле 2 раза в день во время еды). Данная группа была разбита на 2 подгруппы – по 15 человек в каждой. В 1-й подгруппе пациенты получали предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub>, а во 2-ой подгруппе – предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub> с Гинкго.

Проводились общеклинические (общий анализ крови, определение содержания триглицеридов, холестерина и его эфиров, глюкозы); функционально-диагностические (ЭхоКГ, ЭКГ, ВЭМ) и биохимические методы исследования (интенсивность ПОЛ определяли по уровню МДА в эритроцитах и плазме крови по методу Osawa 1980 г.; о состоянии антиоксидантной защиты (АОЗ) клетки судили по активности антиоксидантных ферментов – каталазы (метод М.А. Королюка, 1988) и супероксиддисмутазы (СОД) (метод аутоокисления адреналином). Анализы проводили до назначения лекарств, через 1 месяц после начала курса терапии, через 3 месяца, т.е. после курса терапии. Кровь для определения биохимических показателей и показателей ПОЛ брали из локтевой вены до еды утром. Первое исследование показателей ПОЛ провели через 3 недели. В соответствии с этими сроками на обследование приходили лица из контрольной группы.

Пациенты, у которых было выявлено повышенное содержание липидов в крови, были во всех рандомизированных группах. Для анализа показателей липидного спектра крови в исследование включались пациенты 2-й и 3-й группы, т.е. получавшие предуктал МВ на фоне традиционного базового лечения и комплексную терапию – предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub> на фоне базовой терапии. Базовая терапия включала в себя: нитраты – нитросорбит 10 мг; антагонисты кальция – нифедипин 10 мг;  $\beta$ -блокаторы – тенормин 100 мг; ингибиторы АПФ – престариум, а также фуроосемид, тромбо-АСС, дигоксин – по показаниям.

Отобрано 27 больных (22 мужчин и 5 женщин; средний возраст 43,6±1,3 года), содержание холестерина в (ХС) в плазме крови которых  $\geq 6,5$  ммоль/л. Давность стенокардии составила 3,9±1,5 года (от 1 до 10 лет). К моменту первичного обследования у всех больных ИБС наблюдалась стенокардия напряжения с частотой приступов 2,5±0,3 в неделю. I функциональный класс констатирован у 7 больных (25,9 %), II – 16 (59,2 %), III – у 5 (18,5 %) больных. В анамнезе у 23 (25,5 %) больных был перенесенный инфаркт миокарда. Отобранные пациенты разделены на 3 группы. В 1-й группе (8 чел., 29,6 %) пациенты получали предуктал МВ, на фоне традиционного лечения, во 2-й группе – предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub> (9 чел., 33,3%), а в 3-й группе – предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub> с гинкго (10 чел., 37%). Срок применения предуктала МВ, коэнзима Q<sub>10</sub> и коэнзима Q<sub>10</sub> с гинкго составил 3 месяца. В качестве контроля использовали лиц с гиперлипидемией, получавших базовую терапию без предуктала МВ (n=10).

Полученные данные говорят о выраженном гиполипидемическом действии предуктала МВ и коэнзима Q<sub>10</sub>; явное снижение отмечено после 3-месячного курса лечения. До лечения содержание ХС в группе, получающей предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub>, составило 6,6±0,03 ммоль/л, содержание общих триглицеридов – 3,27±0,04 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,7±0,02 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,42±0,04 ммоль/л. После курса лечения содержание ХС составило 5,3±0,04 ммоль/л, содержание общих триглицеридов – 2,9±0,03 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,97±0,05 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,1±0,1 ммоль/л, а в группах больных, получающих традиционную терапию с применением предуктала МВ, достоверных изменений липидного спектра крови не наблюдалось.

В группе, где пациенты получали предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub> с Гинкго к концу 3 месяца терапии достоверно снизились показатели общего ХС и ХС ЛПНП (p<0,05 и p<0,01 соответственно), по сравнению с группой, получающей предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub>, что позволило нам сделать вывод о более выраженном влиянии данной комбинации на содержание ХС ЛПНП.

Налицо снижение активности антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД) у пациентов основной группы по сравнению с теми же показателями контроля в 1,5–2 раза, а уровень МДА повышался почти в 2 раза. Повышение активности антиоксидантных ферментов – каталазы и СОД (почти в 2 раза) – и снижение уровня МДА (в 1,9 раза) отмечено в 3-й группе, т.е. у больных, получающих предуктал МВ и коэнзим Q<sub>10</sub> на фоне традиционного лечения. Индуцирующее действие коэнзима Q<sub>10</sub> на актив-

ность каталазы и СОД позволило компенсировать их снижение до начала лечения, преодолеть супрессию ферментов. Изменение соотношения активности каталазы и СОД при терапии делает более эффективными условия утилизации активных форм кислорода (АФК) – анион-радикала (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и пероксидводорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), что снижает уровень окислительного стресса при ИБС.

В исследовании оценивали клиническое состояние больных, переносимость данной комбинации (предуктала МВ и коэнзима Q<sub>10</sub>), частоту ангинозных приступов в неделю, частоту сердечных сокращений, а также величину пороговой мощности при велоэргометрии до и после лечения данной комбинацией. Ни у одного из 27 отобранных пациентов мы не наблюдали ухудшения клинического состояния. В 1-й группе (n=8) у 3 (11,1%) приступы стенокардии уменьшились менее чем на 50%; у 1-го пациента (3,7%) не было отмечено изменения частоты приступов стенокардии. Во 2-й группе (n=9), через 1 месяц лечения, у 3 (12,4 %) пациентов приступы стенокардии прекратились, у 6 (22,2%) пациентов приступы стенокардии уменьшились на  $\geq 50\%$ .

В 3-й группе через 1 месяц приступы стенокардии прекратились у 5 (20,5%) пациентов, у 3 (12,3%) – частота их уменьшилась на  $\geq 50\%$ , у 2 (8,2%) пациентов – на  $\leq 50\%$ . Во 2-й и 3-й группе мы не выявили больных с зарегистрированными приступами стенокардии. Трехмесячный курс лечения препаратами вел к объективному улучшению течения ИБС, выражающемуся в снижении ангинозных приступов у большинства пациентов.

Всем больным оценивали диастолическую и систолическую функции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков. Определяли следующие параметры инотропной функции ЛЖ и ПЖ: ЧСС, фракция выброса (ФВ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), ударный объем (УО). За минимальный уровень значимости принято p $\leq 0,05$ . Все больные были разделены на 2 группы: нормальной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ФВ>40%) и с ФВ ЛЖ<40%.

У больных 1-й группы с ФВ >40% диагностирована стабильная стенокардия IV ФК и тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II – III степеней (IV ФК по NYHA), а в анамнезе у всех был инфаркт миокарда (ИМ). Кроме того, у 8 больных ИБС с ФК IV была артериальная гипотония; у 12 больных этой группы при лечении нитросорбитом возникала головная боль. У больных 2-й группы преобладала стабильная стенокардия II и III ФК; 5 из них перенесли ИМ. Тяжелые стадии ХСН у них наблюдались реже. За время наблюдения в группе больных с ФВ>40 % имела тенденция к снижению ФВ как ЛЖ, так и ПЖ, что отражает естественный процесс прогрессирования процессов ремоделирования сердечной мышцы и подтверждается увеличением объемных показателей. Вместе с тем УО сохранялся в пределах нормы и имела тенденция к его росту. Прослеживается зависимость между УО и ростом КДО и КСО. Компенсация УО, отражающего адекватность кровоснабжения организма, происходит за счет увеличения объемной нагрузки на миокард, что, видимо, реализуется через механизм Франка – Старлинга.

Показатели насосной функции миокарда в группе лиц с ФВ ЛЖ<40%, значительно снижены, причем в большей степени ЛЖ, чем ПЖ. Наблюдалось увеличение КДО и КСО обоих желудочков. На фоне лечения несколько повысилась ФВ, была тенденция к нарастанию УО, в большей степени – ЛЖ, причем этот эффект достигался за счет уменьшения КСО, что может быть свидетельством улучшения сократимости ЛЖ. На фоне лечения снизились ФК стенокардии и выраженность хронической сердечной недостаточности, заменены нитроvasодилаторы на комбинированную терапию, хотя она не влияла явно на сократимость миокарда.

#### Литература

1. Зенков Н. К. и др. Фенольные антиоксиданты. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2003. – 328 с.
2. Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК, 2001. – 343 с.
3. Капелько В. И., Руге Э. К. У // Кардиология. – 2004.
4. Ланкин В. З. // Кардиология. – 1980. – Т. 20, №8. – С. 42–48.
5. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. – М.: Наука, 1981. – С. 75–95.
6. Ланкин В. З. и др. // Кардиология. – 2000. – №7. – С. 48–61.
7. Klein W. // Eur Heart – J 2001. – Vol. 3, Suppl. 01-08-011.
8. Task force of the European Society of Cardiology // Eur Heart J 1997. – Vol. 140. – P. 821–829.