

*На правах рукописи*

*МУСИЕВА Лиза Хадрисовна*

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ  
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИИ**

**14.00.06 – кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

г. Ростов - на – Дону

2003 г.

**Работа выполнена в Ростовском государственном медицинском университете**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,  
Профессор  
**Тараканов Александр Викторович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,  
Профессор  
**Ягода Александр Валентинович**

доктор медицинских наук,  
профессор  
**Воробьев Борис Иванович**

Ведущая организация:

**Кубанская государственная  
медицинская академия**

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ **XII** 2003 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.03 при Ростовском государственном медицинском университете (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2003 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
к. м. н., доцент

И. В. Лужецкая

## Актуальность работы

Не смотря на успехи в диагностике и лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, связанные с новыми препаратами и методами интервенционной хирургической кардиологии острые формы ИБС вызывают значительный интерес клиницистов. Широкое внедрение в клиническую практику новых подходов к лечению, лекарственных препаратов и особенно тромболитической терапии, изменило клинику острого инфаркта миокарда и стало характеризоваться возрастанием частоты ранней постинфарктной стенокардии (РПИС) (Чернецов В.А., 1998; Шумаков В.А. и соавт., 1998).

Риск рецидивов инфаркта миокарда и летальных исходов у больных РПИС на 1 году, не смотря на активную медикаментозную терапию, достигает 40-57%. Отмечается её рефрактерность к общепринятой терапии. Анализ эффективности проведенного лечения РПИС показал положительные результаты при медикаментозном лечении только у 66,4% (Беркинбаев С.Ф., 1993; Зимин Ю.В., 1993; Шумаков В.А. и соавт., 1998).

Оценка состояния больного при лечении РПИС имеет определенные трудности. Поэтому актуальным будет рассмотрение новых критериев оценки состояния пациента и качества его лечения.

Известно, что в патогенезе ишемических, реперфузионных повреждений миокарда, а также атерогенезе и повреждении атеросклеротических бляшек большая роль отводится перекисному окислению липидов (ПОЛ) на фоне снижения антирадикальной защиты организма. Накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ вызывает деструкцию мембран, разобщает окислительное фосфорилирование, провоцирует спазм коронарных сосудов (Ланкин В.З. и соавт., 2000; Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., 2001). Показано защитное действие на ишемизированный миокард ингибиторов свободно-радикальных процессов - антиоксидантов и антиоксидантных ферментов. (Моргунов А.А., 1990). В этой связи будет актуальным исследовать процессы свободнорадикального окисления липидов плазмы крови и эритроцитов как модели мембраны у больных РПИС в зависимости от лечения и клинического проявления стенокардии.

В связи с тем, что РПИС возникает у больных на фоне проводимого лечения и часто рефрактерна к проводимой лекарственной терапии, обсуждаются вопросы новых методов лечения, включая электронейростимуляцию (Jackson G., 1999). Ранее было показано, что чрезкожная, транскраниальная стимуляция вызывает выраженную анальгезию у больных острым инфарктом миокарда, способствует ускорению формирования постинфарктного рубца, вызывает улучшение клинического течения заболевания, уменьшение признаков недостаточности кровообращения, рецидивов ангинозных болей (Голиков А.П. и соавт., 1989; Мкртчян В.Р., Эстрин В.А., 1982).

В этой связи представляется актуальным исследование возможности лечения больных РПИС электростимуляционными аппаратами новой генерации. Это приборы семейства СОНАР (самоконтролируемый энерго-нейроадаптивный регулятор), имеющие удачную конструкцию с минимальной адаптацией организма к импульсному току, неповреждающим режимом воздействия (Гринберг Я.З., 1999; Горфинкель Ю.В., 1999; Тараканов А.В., 2003). Эти методы лечения относят к информационным (Зилов В.Г. и соавт., 2001) с использованием принципов рефлексотерапии (Василенко А.М., 1998; Табеева Д.М., 2001).

Среди факторов риска ИБС наиболее важными являются гиперлипидемия (Сороковой К.В., 1988), которая лежит в основе патогенеза атеросклероза, а также прогрессирующие нарушения в превращениях жирных кислот семейства  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 (Эндакова Э.А., и соавт., 2000). Изменения жирокислотного состава клеточных мембран в сторону их поли-ненасыщенности ведет к снижению микровязкости, изменению параметров их физического состояния и функций, улучшению состояния больного. Актуально исследование влияния полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства  $\omega$ -3 на состояние ПОЛ и структурное состояние мембран у больных ранней постинфарктной стенокардией в зависимости от различных методов лечения.

### Цель исследования

Изучить клинико-патогенетические особенности и интенсивность свободнорадикальных процессов в крови больных ранней постинфарктной стенокардией на санаторном этапе лечения в зависимости от глубины поражения миокарда. Дать сравнительный анализ эффективности нового метода комбинированного лечения, заключающегося в нейроадаптивном воздействии на кожные покровы пациентов аппарата СКЭНАР и назначения ПНЖК  $\omega$ -3.

### Задачи исследования:

1. Изучить клинико-патогенетическую характеристику больных ранней постинфарктной стенокардией после инфаркта различной глубины поражения.
2. Исследовать состояние свободнорадикальных процессов в крови больных РПИС в зависимости от глубины поражения миокарда.
3. Изучить эффективность терапии и состояние свободнорадикальных процессов в крови больных РПИС в зависимости от глубины поражения миокарда при комбинированной терапии с применением СКЭНАР-терапии и ПНЖК  $\omega$ -3.

### Научная новизна:

1. Выявлен выраженный оксидативный стресс и процессы аутоиммунизации у больных РПИС в зависимости от глубины перенесенного инфаркта миокарда.
2. Обнаружено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов и каталазы плазмы крови у больных РПИС после Q-им по сравнению с больными после не Q -им.
3. Впервые показано, что использование в комплексной терапии больных РПИС СКЭНАР-терапии или же СКЭНАР-терапии с добавкой ПНЖК  $\omega$ -3 обладает достоверно более сильным антиангинальным эффектом.
4. Впервые доказано, что включение СКЭНАР-терапии у больных РПИС обладает эффективным антиоксидативным механизмом действия.

### Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Ранняя постинфарктная стенокардия после **не Q-инфаркта** миокарда и **Q-инфаркта** миокарда отмечается в различные возрастные периоды и регистрируется у 90 % у мужчин; количество болевых приступов РПИС зависит от глубины перенесенного инфаркта миокарда
2. При РПИС в плазме крови наблюдается повышенная генерация активных форм кислорода с достоверным повышением уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ, усилением аутоиммунных процессов. В мембранах эритроцитов также увеличивается ПОЛ на фоне снижения активности каталазы, а у больных после **Q-инфаркта** миокарда и СОД.
3. Достоверным критерием для больных РПИС после **Q-инфаркта** миокарда по сравнению с РПИС после **не Q-инфаркта** миокарда, является более низкая активность каталазы плазмы крови и снижение активности СОД в мембранах эритроцитов.
4. Использование в комплексной терапии больных РПИС СКЭНАР-терапии или же СКЭНАР-терапии и ПНЖК со-3 способствует более выраженному антиангинальному эффекту.
5. При общепринятом лечении отмечается дальнейшее нарастание окислительного стресса с генерацией активных форм кислорода и накоплением вторичных продуктов ПОЛ у больных после **не Q-инфаркта** миокарда и стабилизация накопления всех продуктов ПОЛ при РПИС после **Q-инфаркта** миокарда. Во всех случаях отмечается увеличение циркулирующих иммунных комплексов.
6. Включение в комплексную терапию СКЭНАР-а или его комбинации с ПНЖК  $\omega$ -3 вызывает регресс в образовании АФК по сравнению с исходными параметрами при РПИС после **не Q-инфаркта** миокарда и приводит к уменьшению после **Q-инфаркта** миокарда. Применение СКЭНАР-а и его комбинации с ПНЖК  $\omega$ -3 достоверно уменьшают уровень циркулирующих иммунных комплексов.
7. Показано, что применение СКЭНАР-а и ПНЖК со-3 в комплексной терапии больных РПИС понижается уровень всех продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов; тот эффект реализуется за счет достоверного повышения активности СОД и каталазы, особенно после Q-им; отмечается повышение текучести мембран и улучшение их структурных свойств.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

1. Показано, что применение чрезкожной нейростимуляции аппаратом СКЭНАР запускает в организме пациентов механизмы саногенеза. Этот механизм реализуется по универсальному направлению – устранению чрезмерного оксидативного стресса. Исследование способов антирадикальной защиты организма с помощью активации самого организма является перспективным методом устранения патофизиологических механизмов РПИС.
2. Применение СКЭНАР-терапии, приводящей к уменьшению активных форм кислорода, активирующей ферменты антирадикальной защиты в комплексе с ПНЖК  $\omega$ -3, являющихся необходимым материалом для построения мембран клеток, является перспективным методом лечения больных РПИС.

#### **Внедрение результатов работы в практику:**

1. Метод лечения ранней постинфарктной стенокардии с использованием СКЭНАР-терапии и назначения ПНЖК  $\omega$ -3 внедрен в работу кардиологического отделения Ростовского областного кардиологического санатория и кардиологических отделений Больницы скорой медицинской помощи.
2. Основные положения диссертации включены в материалы лекционного курса и программу практических занятий для обучения врачей-кардиологов, терапевтов и врачей скорой помощи кафедры терапии № 1 и кафедры скорой и неотложной помощи ФПК РостГМУ.

#### **Апробация материала:**

Фрагменты диссертационной работы докладывались и обсуждались:

1. Совместном заседании кафедр скорой и неотложной помощи и анестезиологии и реаниматологии ФПК РостГМУ 21 июня 2002 года, г. Ростов-на-Дону.
2. Первой межвузовской научно-практической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Обмен веществ при адаптации и повреждении», 15 марта 2003 года, г. Ростов-на-Дону.
3. 10<sup>th</sup> International conference SCENAR-therapy, 1-6 September 2003 Sunny Beach, Bulgaria.
4. Совместном заседании кафедр скорой и неотложной помощи ФПК и терапии № 1 РостГМУ 9 октября 2003 года, г. Ростов-на-Дону.
5. 1-й Российском конгрессе "Реабилитационная помощь населению в Российской Федерации", Москва, 30 октября-31 октября 2003 года.

#### **Публикации по материалам диссертации:**

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ.

#### **Структура и объем работы:**

Диссертация содержит 135 страниц машинописного текста. 21 таблицу, 23 рисунка; состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 112 отечественных и 69 зарубежных источников литературы. Работа выполнена в рамках комплексно-целевой научной программы «Медико-биологические проблемы».

## **ЧАСТЬ 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Клиническая характеристика больных.**

Для выполнения поставленных задач было обследовано 189 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (без тромболитизиса) и спустя 3-4 недели поступивших из больницы на дальнейшее лечение и реабилитацию в Ростовский Областной кардиологический санаторий.

У всех больных, взятых в исследование, регистрировалась ранняя постинфарктная стенокардия. Средний

возраст пациентов у женщин составил  $52,7 \pm 3,9$ , а мужчин -  $53,3 \pm 4,2$  года, доля женщин во всей исследуемой группе составляет всего 10 %. На долю не Q - им приходится 51,8%, а Q - им - 49,2% больных.

При комплексной терапии больных было использовано лечение аппаратом СКЭНАР-97.4. Применялся индивидуально-дозированный режим воздействия. Использовалась общерегулирующая методика для индивидуально - дозированного режима; «три дорожки», частота - постоянная 60Гц.

Для дальнейшего углубленного исследования методом случайной выборки были сформированы 3 группы больных. В 1 группу вошли пациенты после не Q - им и Q - им (n=20), лечение которых проводилось на основе современных подходов терапии ранней постинфарктной стенокардии Оно заключалось в следующем; при отсутствии противопоказаний всем пациентам назначался аспирин в дозе 0,125 мг/сут.; 2 препарат -селективные  $\beta_1$  -адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств: атенолол - средняя доза в сутки  $31,2 \pm 3,3$  мг или метопролол (эгилок) - средняя доза в сутки -  $34,9 \pm 5,3$  мг; 3 препарат - нитрат - изосорбида мононитрат (мономак), средняя доза которого в сутки составила  $44,2 \pm 2,0$  мг; 4 обязательным препаратом был ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: эналаприл малеат (ренитек), средняя доза которого в сутки составила  $5,6 \pm 1,2$  мг. Выбор других лекарственных препаратов зависел от сопутствующих заболеваний, но не содержал антиоксидантов.

Эффективность антиангинальной терапии оценивали по количеству приступов стенокардии, их продолжительности и тяжести, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина. Эффект лечения устанавливался с помощью велоэргометрии и 6-ти минутной пробы до и после лечения.

Во 2 группу вошли 20 пациентов, перенесших не Q - им и Q - им где к лекарственной терапии были добавлены сеансы СКЭНАР- терапии № 10 (сеанс через 2-3 дня). В 3 группу вошло 20 пациентов, перенесших не Q - им и Q - им лечение которых осуществлялось по принципу 2 группы, но больные получали препарат ОМЕГА-3 плюс (СЭДИКО) (по 1 капе. 2 раза в сутки 20 дней).

При анализе данных у 189 пациентов нами установлено, что РПИС после не Q - им имеет два максимума развития: в 44,45 лет и 53-55 лет. В тоже время РПИС после Q - им наиболее часто отмечается в возрасте 52-65 лет. с дополнительным пиком в 60 лет.

Мы проанализировали, зависимость развития приступов стенокардии от глубины перенесенного инфаркта миокарда. Установлено, что количество замаскированных «немых» ишемических нарушений и до одного приступа в сутки, отмечается наиболее часто у пациентов, перенесших не Q - им (37,6% против 26,5% -  $P < 0,05$ ). Количество приступов 2-3, наиболее часто отмечается у больных после Q - им (62,5% против 51,6% -  $P < 0,05$ ). Значительное количество приступов в сутки (4-6) отмечается в равном количестве как после не Q - им, так и Q - им и составляет 10,8% и 11 % соответственно.

Характеристика группы углубленного исследования представлена в таблице 1. Количество пациентов и средний возраст в обеих группах больных были сопоставимы. Частота приступов стенокардии при Q - им превышала таковую при не Q - им на 18,1% ( $P < 0,05$ ). Количество таблеток нитроглицерина также было большим на 35,5% ( $P < 0,01$ ) в сутки. По половому признаку подавляющим числом в этих группах исследования были мужчины. Только после не Q - им среди 27 больных было 3 женщины.

Было также установлено, что при поступлении на дальнейшее лечение в санаторий у больных с не Q - им и Q - им такие параметры как систолическое, диастолическое и среднее артериальные давления, частота сердечных сокращений, «двойное произведение», отражающее потребление сердцем кислорода, статистически не отличались друг от друга.

#### Методы обследования.

Биохимические исследования проводились в НИИ биологии при Ростовском Государственном Университете. В качестве контроля, отражающего состояние интенсивности свободнорадикальных процессов в крови, использовались данные, полученные у доноров станции переливания крови (n=17). Генерация АФК исследовалась с помощью метода хемилюминесценции (Шестаков В.А. и соавт., 1972; Серкиз Я.И. и соавт., 1984). Супероксидгенирирующая активность плазмы исследовалась по методу (Fried R., 1975).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика групп больных РПИС в зависимости от глубины поражения миокарда ( $M \pm m$ )

Показатель	Глубина инфаркта	
	не Q — им	Q — им
Количество больных	27	33
Средний возраст, лет	$52,6 \pm 3,9$	$52,3 \pm 3,4$
Частота приступов стенокардии в сутки	$2,26 \pm 0,13$	$2,67 \pm 0,15^*$
Число таблеток нитроглицерина в сутки	$3,04 \pm 0,31$	$4,12 \pm 0,37^{**}$
Женщины/мужчины	3/24	0/33

Примечание: звездочки - различия между показателями достоверны при - \* - $p < 0,05$ ; \*\* - $p < 0,01$ .

Содержание нитрозогемоглобина в плазме крови исследовалось по методу (Степура И.И. и соавт., 1997). Уровень NOHb в плазме определялся по максимуму поглощения при двух длинах волн - 418 и 545 нм. Количество ДК определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232 нм (Стальная И.Д., 1977; Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972). Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню вторичного молекулярного продукта - МДА (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д., 1977). Для определения содержания шиффовых оснований липиды из плазмы крови и мембран эритроцитов экстрагировали по методу (Bligh E.G., Dyer W. I., 1959) конечные продукты ПОЛ - основания Шиффа определяли при максимуме возбуждения 360 нм и максимуме флуоресценции 440 нм (Bidlack W.R., Tappel A.L., 1973). Степень активности первичного звена антиоксидантной защиты клетки

оценивалась по уровню СОД и каталазы в эритроцитах. (Fried R., 1975; Luck M., 1963). Оксидазную активность церуло-плазмина (ЦП) в плазме крови определяли с субстратом р-фенилендиамином по методу Ревина в модификации (Колба В.Г., Камышникова В.С., 1982). Количество внеэритроцитарного гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом (Каракашов А.В., Вичев Е.П., 1973) при длине волны 540 нм. Содержание молекул средней массы определялись скрининговым методом, описанным (Габриэлян Н.И. и соавт., 1983) в модификации (Николайчика В.В. и соавт., 1991). Пробы фотомет-рировали на спектрофотометре "Beckman DU-7" (США) при длинах волн 210, 254 и 280 нм. Уровень МСМ выражали в условных единицах (усл. ед.) на 1 мл плазмы. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t - критерия Стьюдента и непараметрического рангового критерия Манна-Уитни (Лакин Г.Ф., 1980), оценивая резко отклоняющиеся варианты по критерию Шовене (Кокунин В.А., 1975). Обработка проводилась на компьютере Р-16 ММХ/16/IGb/3,5/PCI с помощью стандартных пакетов программ. Различия между двумя выборками считали достоверными при P<0,05. При 0,05<P<0,1 полагали возможным говорить о тенденции к изменениям. При P>0,1 различия считали недостоверными.

## ГЛАВА 2. СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РПИС

### Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы плазмы крови

Результаты исследования показали, что в плазме крови больных РПИС после различного по глубине инфаркта отмечается выраженное повышение интенсивности свободнорадикального окисления до начала лечения на санаторном этапе.

Интенсивность быстрой вспышки ХЛ (Н, мм) в плазме крови больных после не Q - им и Q - им повышена на 79,4 и 73,4% соответственно, что указывает на высокий уровень генерации активных форм кислорода (АФК) -O<sub>2</sub> и ОН, которые обладают цитотоксическим действием и способны инициировать ПОЛ. При этом светосумма ХЛ (Sm) повышена в обеих группах больных практически одинаково на 59,6 и 59,2% соответственно и статистически достоверна (таблица 2).

Уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - диеновых конъюгатов (ДК) достоверно высок по сравнению с контролем на 29,6% и 39,8%. Содержание вторичных продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) в обеих группах повышено по сравнению с контролем на 29,6 и 39,8% (P<0,05). Уровень конечных продуктов ПОЛ - шиффовых оснований (ШО) в группе после не Q - им практически не отличается от контроля. В группе больных после Q — им отмечается недостоверное превышение цифр контроля на 17,8%.

Таким образом, при поступлении в санаторий у больных с диагнозом РПИС после перенесенного инфаркта разной глубины поражения, наблюдается повышенная генерация активных форм кислорода, которые обладают широким спектром цитотоксического действия и интенсифицируют перекисное окисление липидов. Продукты ПОЛ оказывают повреждающее действие на биополимеры (нуклеиновые кислоты, белки) и биологические мембраны.

Таблица 2.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и люминол - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в плазме крови у больных РПИС при различной глубине поражения миокарда (M ± m)

Группа	n	ДК нмоль/мл	МДА нмоль/мл	ШО ед.фл./мл	Н мм	Sm*10 <sup>4</sup> отн.ед.
Контроль	17	16,04±1,79	29,99±2,04	1,80±0,22	35,41±2,76	61,11±4,86
1 группа не Q-им	27	20,79±1,61*	38,04±3,52*	1,83 ±0,31	63,52 ±4,97***	97,56 ±6,64***
2 группа Q-им	33	22,43±2,04*	40,57 ±3,81*	2,12±0,24	61,39±5,36***	97,30±7,23***

Примечание: звездочки - различия между показателями по сравнению с контролем достоверны при - \* - p < 0,05; \*\*\* - p<0,001.

Уровень различных фракций МСМ в плазме, которые рассматриваются, как показатели эндотоксического синдрома, заметно изменены во фракции МСМ (280). Они превышают данные контроля на 11,1% (P<0,05) и 16,4%(P<0,01) для не Q - им и Q - им соответственно. Развитие окислительного стресса у больных постинфарктной стенокардией, как мы видим, приводит также к окислительной модификации белков и усилению азотистого метаболизма. На этапе начала санаторного лечения отмечается значительное повышение иммунных циркулирующих комплексов, свидетельствующих о развитии аутоиммунных процессов в организме больных. В обеих группах уровень ЦИК повышен на 41,9% (P<0,001) и 57,3% (P<0,001) соответственно для не Q - им и Q - им.

Интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) в организме регулируется тонко сбалансированной системой антиоксидантов. Первичным ключевым звеном в мембранах и клетках являются ферментативные антиоксиданты супероксиддисмутазы (СОД) и каталаза, которые ингибируют ПОЛ на стадии активации O<sub>2</sub> и собственно зарождения цепного свободнорадикального процесса. В тоже время следствием повышения интенсивности ПОЛ является нарушение стабильности мембран эритроцитов, что ведёт к увеличению внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ). В таблице 3 представлены некоторые показатели, отражающие указанные процессы в плазме крови РПИС.

Видно, что уровень ВЭГ недостоверно увеличен в обеих группах больных на 6,4 %и 9,3% (соответственно в 1 и 2 группа). Суммарная пероксидазная активность в тоже время снижена на 16,6% и 3,6% для не Q - им и Q -им. Активность каталазы достоверно повышена в плазме пациентов со стенокардией после не Q -им на 10,7% (P<0,05). У больных после Q -им активность этого фермента несколько ниже нормы и составляет - (-3,1%).

Таблица 3

Показатели содержания внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ), суммарной пероксидазной активности (СНА) и активности каталазы и церулоплазмينا плазме крови больных при РПИС в зависимости от глубины поражения миокарда (M ± m)

Группа	n	ВЭГ мкМ/л	СПА ед/мл	Каталаза Нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	Церулоплазмин мкМ/л	NOHb <sub>418</sub> ед./мг НЬ	NOHb <sub>545</sub> ед./мг НЬ
Контроль	17	5,61 ±0,41	4,41 ±0,39	17,51±0,69	1,10 ±0,14	6,45 ±0,32	45,22±1,41
1 группа не Q - им	27	5,97 ±0,39	3,67 ±0,29	19,38 ±0,51*	1,11±0,12	6,49 ±0,21	51,28±1,43**
2 группа Q-им	33	6,13±0,35	4,25 ±0,34	16,97±0,54	1,17±0,11	6,25 ±0,25	55,20 ±1,35***

Примечание: звездочки - различия между показателями по сравнению с контролем достоверны при: - \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

У больных также отмечается явно недостаточное недостоверное увеличение активности церулоплазмينا (ЦП) на 0,9% и 6,4% соответственно группам больных. Повышение же активности ЦП в плазме крови следует рассматривать как защитно-компенсаторную реакцию, т.к. ЦП является важнейшим антиоксидантом биологических жидкостей и «умеренным» реагентом реакции острой фазы.

В начале лечения у пациентов исследовался уровень нитрозогемоглобина (NOHb), который определялся при двух максимумах поглощения -418 нм и 545 нм. Нами было установлено, что отмечается значительное достоверное повышение уровня нитрозогемоглобина с максимумом поглощения 545 нм. В группе больных после не Q - им на 13,4% (p<0,01), а в группе после Q - им на 22,1% (p<0,001). Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о повышенной продукции NO в организме больных ранней постинфарктной стенокардией. Известно, что наряду с многочисленными физиологическими эффектами (бактерицидное действие, вазодилатация и др.) NO\* может участвовать в нефентоновском механизме образования гидроксильного радикала (ОН), который обладает мощным цитотоксическим и деструктивным потенциалом.

Таким образом, можно констатировать, что при развитии РПИС отмечается состояние окислительного стресса, который характеризуется сдвигом равновесия в системе ПОЛ в сторону прооксидантов, что и приводит к усилению свободнорадикального окисления. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы эритроцитов

В наших исследованиях было выявлено существенные изменения интенсивности СРО и антиоксидантной системы эритроцитов больных.

Уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - диеновых конъюгатов - ДК резко увеличен в обеих группах больных и достигает 89,9%(P<0,001) и 87,1% (P<0,001) как для пациентов после не Q - им, так и пациентов после Q - им.

Содержание вторичных продуктов ПОЛ - МДА в обеих группах повышено недостоверно на 3,3 и 12,3%. Зато уровень конечных продуктов ПОЛ - шиффовых оснований в группе после не Q - им повышен достоверно на 31% (P<0,05), а в группе после Q - им на 44,8% (P<0,05). Эти результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Показатели интенсивности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы эритроцитов больных при РПИС в зависимости от глубины поражения миокарда (M ± m)

Группа	n	ДК нмоль/мг НЬ	МДА нмоль/мг НЬ	ШО отн.ед.фл./мг НЬ	СОД ед./мг НЬ	Каталаза нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг НЬ
Контроль	17	5,34 ±0,15	4,89±0,35	0,58 ±0,05	3,33 ±0,33	21,28 ±1,85
1 группа не Q-им	27	10,14 ±0,54***	5,05 ±0,24	0,76 ±0,07	3,74 ±0,24	15,96 ±1,67*
2 группа Q-им	33	9,99 ±0,61***	5,49 ±0,21	0,84±0,11*	2,61 ±0,21***	6,55 ±1,59*

Примечание: звездочки - различия между показателями по сравнению с контролем достоверны при: - \* - p < 0,05; \*\*\* - p<0,001.

У пациентов после Q - им, отмечается достоверное снижение активности СОД на 21,6%(P<0,001). СОД как известно катализирует реакцию дисмутации супероксидного радикала, в результате которой получаются молекулярный кислород и перекись водорода. В инактивации перекиси водорода значительную роль играет каталаза, при действии которой из перекиси водорода образуются кислород и вода. У наших пациентов отмечается достоверное понижение активности каталазы на 25%(P<0,05) и 22,2%(P<0,05) независимо от глубины перенесенного инфаркта миокарда. Следствием недостаточной активности СОД и каталазы будет накопление радикала гидроксила (ОН), который будет образовываться из перекиси водорода при его относительном и абсолютном избытке в реакции Фентона.

В наших исследованиях мы провели изучение структурного состояния мембран эритроцитов как модели клеток при РПИС в зависимости от глубины поражения сердца.

Исследование мембран методом латеральной диффузии флуоресцентного зонда пирена показывает нарушение структурного состояния мембран эритроцитов при РПИС. Обнаружено снижение параметра зонда F<sub>9</sub>/F<sub>m</sub> (334) на 11,8% и 12,2% в обеих группах пациентов, что указывает на увеличение микровязкости липидного бислоя мембран и уменьшение его текучести. Достоверно отмечено снижение параметра зонда F<sub>9</sub>/F<sub>m</sub> (282), показывающего повышение микровязкости зон белок-липидных контактов. Этот параметр снизился

на 21,6%(P<0,001) и 19,3%(P<0,01) соответственно в 1 и 2 группах. Указанные изменения свидетельствуют о повышении ригидности мембран, снижению её пластичности. Мембраны с повышенной вязкостью могут задерживаться в микрососудистом русле с последующим внутрикапиллярным гемолизом и выходом гемоглобина в плазму крови.

Наряду с повышением микровязкости мембран эритроцитов больных РПИС отмечается снижение параметра Fo- F/Fo на 7,9 и 2,9% соответственно 1 и 2 группам пациентов. Отмечено повышение параметров F<sub>372/393</sub>(334) и F<sub>372/393</sub>(282), характеризующих полярность микроокружения зонда пирена в липидном бислое и в области аннулярных (пограничных) липидов мембран эритроцитов. Последний параметр увеличен достоверно на 7,6%(P<0,05) и 6,7%(P<0,01) соответственно 1 и 2 группе больных.

Таким образом, у пациентов с диагнозом РПИС отмечается окислительный стресс со значительным сдвигом равновесия в сторону прооксидантов, снижением активности ферментных и не ферментных антиоксидантных систем, усилением процессов аутоиммунизации и запуском ПОЛ липопротеидов плазмы крови и эритроцитарных мембран, что приводит к изменению их структурного состояния.

Что касается дифференциального диагноза больных по выраженности окислительного стресса в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда, то необходимо обратить внимание на таблицу 5. При РПИС после Q -им отмечается четкая тенденция к более высоким параметрам окислительного стресса. Однако они в подавляющем числе случаев недостоверны.

Достоверным критерием для больных РПИС после Q -им является более низкая активность каталазы плазмы крови и снижение активности СОД в эритроцитах. Эти критерии только подтверждают более выраженное состояние окислительного стресса при РПИС после Q -им.

Таблица 5.

Сравнительный анализ состояния оксидантно-антиоксидантной системы у больных РПИС после не Q-им и Q-им.

Показатель	РПИС после не Q -им	РПИС после Q -им	Достоверность
<b>Плазма крови</b>			
1. Н мм и Sm • 10 отн.ед	=	=	
2. ДК нмоль/мл		↑	P<0,1
↑ 3. МДА нмоль/мл		↑	P<0,1
4. ШО ед.фл./мл		↑	P<0,1
5. ВЭГ мкМ/л		↑	P<0,1
6. СПА ед/мл		↑	P<0,1
7. Каталаза нмольH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	↑	↑	P<0,05
8. Церулоплазмин мкМ/л	↑		P<0,1
9. НОНЬ <sub>418</sub> ед./мг НЬ		↑	P<0,1
10. НОНЬ <sub>545</sub> ед./мг		↑	P<0,1
11. НОНЬ <sub>210</sub> ед./мг НЬ		↑	P<0,1
12. НОНЬ <sub>254</sub> ед./мг	=	=	
13. НОНЬ <sub>283</sub> ед./мг		↑	P<0,1
14. ЦИК усл.ед./100мл		↑	P<0,1
<b>Эритроциты</b>			
1. ДК нмоль/мг НЬ	=	=	
2. МДА нмоль/мг НЬ		↑	P<0,1
3. ШО отн.ед.фл./мг НЬ		↑	P<0,1
4. СОД ед./мг НЬ		↓	P<0,05
5. Каталаза нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг НЬ	=	=	P<0,1
6. F <sub>372/393</sub> (334)	=	=	P<0,1
7. F <sub>372/393</sub> (282)	↓		P<0,1
8. Fo-F/Fo	↓		P<0,1
9. F <sub>372/393</sub> (334)	=	=	
10. F <sub>372/393</sub> (282)	=	=	
Примечание:	= - равные отклонения; ↑ - больше; ↓ - меньше		

### ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

#### Эффективность различных методов комбинированного лечения больных с РПИС

Как правило, у пациентов после перенесенного ОИМ сохранение стенокардии свидетельствует о фиксированном стенозе венечных артерий в других областях сердца. Степень и выраженность этого стеноза различна. Как видно из табл.6 при перенесенном не Q - им общепринятое лечение (группа 1) вызывает сокращение приступов стенокардии на 45,5%(p<0,001) с уменьшением количества принятых таблеток нитроглицерина на 39,2%(p<0,001), Дополнительное применение СКЭНАРа и его комбинации с ПНЖК ω-3 улучшают эти показатели более, чем в 2 раза. Количество приступов и число таблеток нитроглицерина уменьшилось во 2 и 3 группах более, чем на 90%.

Однако сравнение в относительных величинах не всегда отражает истинную картину процесса. Так в 1 группе при РПИС количество пациентов, выписанных после санаторного лечения, только 3 из 11 (P>0,1), не имели болевых приступов. Во 2-ой и 3-й группах эти показатели составили 9 из 9 (p<0,05) и 5 из 7 (p<0,05) соответственно. Необходимо заметить, что в 3 группе, где использовались СКЭНАР и ПНЖК ω-3, пациенты в



среднем принимали до 4,71 таблетки нитроглицерина/сутки, а при выписке только 0,29 табл./сутки.

После Q -им общепринятое лечение достоверно сокращает количество приступов и таблеток нитроглицерина на 62,4%(P<0,001) и 66,5% (P<0,001) соответственно.

После дополнительного использования СКЭНАР-а для терапии и его комбинированного применения с ПНЖК ш-3 (группа 2 и 3) частота приступов во 2 и 3 группах уменьшилась достоверно на 77,3%(P<0,001) и 76,2% (P<0,001) соответственно. Количество таблеток нитроглицерина также уменьшилось на 87,9%(P<0,001) и 88,8%(P<0,001) соответственно.

Как и у пациентов РПИС после не Q -им, отмечается значительное увеличение количества больных, выписанных без болевых приступов. В 1-ой группе, как контрольной, только 3 из 9 (P>0,1), а уже во 2-ой группе 7 из 11 (P<0,05). В 3-й группе - такая же динамика - 1 пациент при поступлении и 9 (P<0,05) при выписке из 13 больных.

Таким образом, использование в комплексной терапии больных РПИС после не Q -им, так и Q -им СКЭНАР-терапии или же СКЭНАР-терапии с добавкой ПНЖК ω-3 приводит к более качественным результатам лечения. Это выражается в достоверном и значительном уменьшении болевых эпизодов, количестве принятых таблеток нитроглицерина и большем количестве больных закончивших лечение без приступов стенокардии.

#### **Динамика показателей интенсивности ПОЛ и образования активных форм кислорода в плазме крови у больных РПИС при различных методах лечения.**

Общепринятое лечение (группа 1) приводит к дальнейшему увеличению генерации АФК, что регистрируется методом хемилюминесценции при активации люминолом (Sm). Это свидетельствует о генерации в большей степени супероксидного анион-радикала, и, что более опасно, гидроксильного радикала.

Таблица 6.

Сравнительная эффективность различных методов комбинированного лечения при РПИС после не Q -им (M±m)

Показатель	1-я группа (общепринятое лечение)		2-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР-терапия)		3-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР-терапия + омега3+)	
	До лечения	после лечения	До лечения	после лечения	До лечения	после лечения
Количество больных	11		9		7	
Средний возраст, лет	51,7±1,9		50,6 ±3,1		56,4 ± 1,6	
Частота приступов стенокардии в сутки	2,00±1,9	1,09±0,18***	1,56±0,17	0,11±0,10***	3,57±0,19	0,29±0,11***
Число таблеток нитроглицерина в сутки	2,55±0,24	1,55±0,16***	3,33±0,2	0,22±0,12***	4,71±0,21	0,29±0,14***
Отсутствие приступов, пациенты	1	3	3	9*	1	5*

Примечание: звездочки - различия между показателями до и после лечения достоверны при - \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

Чрезмерная генерация АФК при лечении в 1 группе вызывает интенсификацию ПОЛ липопротеидов плазмы и липидов мембран клеток крови и организма, что у наших больных манифестируется достоверным увеличением уровня МДА. Как промежуточный продукт МДА вызывает значительную модификацию аминокислот белка, липидов, нуклеиновых кислот. Первичные и третичные продукты ПОЛ плазмы крови остались на прежнем изначально высоком уровне.

Применение в комплексной терапии СКЭНАР-а останавливает генерацию АФК, а включение дополнительно ПНЖК ω-3 вызывает регрессию продукции АФК. Это отражается на продуктах ПОЛ. Во 2 группе отмечено достоверное уменьшение образования первичных продуктов ПОЛ - ДК и недостоверное уменьшение образования вторичных продукто в (МДА) и третичных продуктов (ШО). Там, где были добавлены ПНЖК ω-3 (группа 3), регистрируется некоторое повышение уровня МДА. Данные представлены в таблице 7.

При РПИС после Q -им общепринятое лечение, хотя и отмечается клинический достоверный эффект и стабилизация гемодинамических показателей, не приводит к уменьшению окислительного стресса. Отмечается еще большая продукция АФК, чем при не Q -им. Индуцированная хемилюминесценция (Sm) Нарастает на 84,3% (P<0,001). Использование СКЭНАР-а (2 группа) и СКЭНАР-а в комбинации с ПНЖК ω-3, уменьшает продукцию АФК, но не так значительно как после не Q -им. Необходимо отметить, что сравнение этих показателей в абсолютных цифрах свидетельствует о большей эффективности лечения в 3 группе.

Таблица 7.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и люминол - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) плазмы крови больных при различных методах комбинированного лечения при РПИС после не Q -им (M ± m)

Показатель	n		ДК нмоль/мл	МДА нмоль/мл	ШО ед.фл./ мл	Н мм	Sm*10 <sup>4</sup> ед. отн.
1-я группа (общепринятое лечение)	11	до	27,64±1,84	34,35 ±2,08	1,74±0,19	4,91 ±3,04	70,73±4,48
		после	27,16±1,64	45,96±2,65***	1,62±0,14	70,73±3,56**	114,46±5,87***
2-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР- терапия)	9	до	18,84±1,05	34,05±1,38	2,27±0,18	75,88±4,23	101,75±5,65
		после	14,99±1,65*	31,03±1,21	1,96±0,21	70,25±3,54	102,63±4,98
1-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР- терапия + омега3+)	7	до	12,48±0,98	48,98±2,76	1,39±0,16	51,29±3,24	93,00±4,21
		после	11,45±1,07	54,77±3,13	1,36±0,17	40,40±2,27*	70,60±4,54**

Примечание: звездочки - различия между показателями до и после лечения достоверны при -\* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001.

Очень важным моментом, на наш взгляд, является показатель аутоиммунизации организма. Общепринятое лечение не останавливает этот процесс у больных после не Q -им, что видно в достоверном нарастании ЦИК на 35,1% (P<0,05). Применение чрезкожной „нейростимуляции и ее комбинации с ПНЖК ω-3 вызывает значительное, уменьшение продуцирования ЦИК во 2 и 3 группах на 50,4% (P<0,01) и 35,1%(P<0,05) соответственно.

После Q -им, процессы аутоиммунизации при общепринятом лечении продолжают и нарастают. Отмечается еще большее нарастание ЦИК, чем у больных после не Q -им. Эта величина составляет 55,7% (P<0,001) по сравнению с началом лечения. Во 2 и 3 группах отмечается достоверное понижение образования ЦИК на 24,3%(P<0,05) и 38,6% (P<0,05) соответственно.

При не Q -им во всех 3 группах отмечаются недостоверные изменения ВЭГ, что указывает, что лечение практически не отразилось на проницаемости мембран эритроцитов, которая была несколько повышенной до начала лечения. Необходимо отметить, что в 1 группе уровень ВЭГ изначально был значительно выше, чем во 2 и 3 группах, что связано с индивидуальными данными больных в группе. В тоже время СПА после лечения с применением СКЭНАР-а достоверно снизилась на 8,6% (P<0,05), что коррелирует со снижением продукции АФК.

Активность каталазы в плазме крови также не изменилась при лечении в 1 группе, но при комбинированном лечении со СКЭНАР-ом и ПНЖК ω-3 отмечается понижение активности фермента на 11,6% (P<0,05), и 12,1%. Это понижение активности также коррелирует с уменьшением генерации АФК в своих группах; меньше «субстрата» - меньше активность.

Несколько иная картина отмечается у больных РПИС после Q -им. Лечение в 1 и 2 группах приводит к понижению проницаемости эритроцитарных мембран и выхода гемоглобина. Так ВЭГ достоверно понизился в 1 группе на 40,5%(P<0,001), а во 2 группе на 27%(P<0,001). В 3 группе, где использовался СКЭНАР и ПНЖК ω-3, изначально уровень ВЭГ не был высок. Поэтому в конце лечения показатель практически не изменился. Суммарная пероксидазная активность (СПА) в контроле (1 гр.) повысилась на 94,2% (P<0,001). Использование СКЭНАР-а с ПНЖК ω-3 также вызывает достоверное, но менее значительное повышение активности СПА до 43%(P<0,001), и 24,1%(P<0,01), соответственно. Это повышение во всех случаях специфично, так как изначально, до лечения, во всех группах активность СПА не отличалась от контроля.

Отмечаются недостоверные сдвиги в активности каталазы во всех 3 группах больных.

Что касается активности церулоплазмينا у больных РПИС после Q -им, то отмечается такая же закономерность, что и у больных после не Q -им. Возрастает достоверно уровень активности только в 1 контрольной группе (53,5% - P<0,01), там, где достоверно в крови отмечен рост генерации АФК.

#### **Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы эритроцитов у больных РПИС при различных методах лечения**

Интенсификация процессов образования АФК у больных РПИС после инфарктов запускает процессы ПОЛ и в клетках крови. Мы проанализировали состояние ПОЛ и структурное состояние мембран эритроцитов в зависимости от предполагаемого лечения. Данные представлены в таблицах 8 и 9.

После перенесенного Q -им общепринятое лечение не может ограничить ПОЛ мембран эритроцитов и только во 2 и 3 группах, отмечалось понижение уровня первичных, вторичных и третичных продуктов ПОЛ. Этот эффект реализуется за счет достоверного повышения активности СОД и каталазы. Этот феномен усиления активности СОД и каталазы наиболее четко проявляется в ситуациях, когда РПИС регистрируется после «закончившихся» Q -им, а не «инфаркта в ходу» - не Q -им.

Излишняя генерация АФК, которая отмечается у больных РПИС в результате постоянных ишемических атак, приводит к накоплению продуктов ПОЛ и вызывает структурные изменения мембран, их бислоя, что способствует изменению погружения мембранных белков, изменению функций мембранных каналов, жесткости мембран. Эти изменения приводят к нарушению функции мембраны.

Таблица 8.

Показатели интенсивности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы эритроцитов больных при различных методах комбинированного лечения при РПИС после не О -им ( M ± m)

Показатель	n		ДК нмоль/мг Hb	МДА нмоль/мг Hb	ШО отн.ед.фл./ мг Hb	СОД ед./мг Hb	Каталаза за нмольH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг Hb
1-я группа (общепринятое лечение)	11	до	10,52±0,57	3,78 ±0,22	0,81±0,11	2,58 ±0,27	12,68±1,25
		после	8,92±0,48*	3,71±0,26	0,94±0,13	2,69±0,22	14,45±1,11
2-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР- терапия)	9	до	11,74±0,54	6,53±0,28	0,66±0,07	2,85±0,25	18,12±1,07
		после	9,82±0,44**	5,82±0,25	0,58±0,09	3,06±0,19	21,27±1,11*
1-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР- терапия + омеги3+)	7	до	7,48±0,33	5,14±0,21	0,81±1,12	2,85±0,17	18,35±1,34
		после	6,41±0,36*	4,67±0,19	0,77±0,08	3,09±0,24	19,35±0,99

Примечание: звездочки - различия между показателями до и после лечения достоверны при - \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01.

Таблица 9.

Показатели, интенсивности свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы эритроцитов больных при различных методах комбинированного лечения при РПИС после Q -им ( M ± m)

Показатель	n		ДК нмоль/мг Hb	МДА нмоль/мг Hb	ШО отн.ед.фл./ мг Hb	СОД ед./мг Hb	Каталаза за нмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг Hb
1-я группа (общепринятое лечение)	11	до	9,41 ±0,44	4,01 ±0,19	2,00 ±0,15	2,33 ±0,31	14,61 ±1,43
		после	9,71 ±0,47	4,19±0,21	1,62±0,17	2,51 ±0,27	14,95±1,27
2-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР- терапия)	9	до	10,40 ±0,41	6,49 ±0,23	0,52 ±0,12	2,66 ±0,23	17,04±1,08
		после	9,31 ±0,25*	5,23 ±0,25**	0,46 ±0,13	3,05 ±0,16	19,21 ±0,97
1-я группа (общепринятое лечение + СКЭНАР- терапия + омеги3+)	7	до	10,04 ±0,38	5,66 ±0,24	0,84 ±0,14	2,77 ±0,21	17,84 ±1,13
		после	8,39 ±0,41**	4,56 ±0,18**	0,66 ±0,15	3,35 ±0,17*	21,14±1,21*

Примечание: звездочки - различия между показателями до и после лечения достоверны при - \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001.

Параметр Fo - F/Fo, характеризующий эффективность безизлучательного переноса энергии электронного возбуждения с триптофановых остатков мембранных белков на пирен и свидетельствующий о степени погружения белков в липидный матрикс и выраженности агрегации мембранных белков у больных РПИС после перенесенного инфаркта различной глубины изменяется не однозначно.

Так после не О -им он имеет тенденцию к недостоверному увеличению. При РПИС после О -им отмечается значительное повышение этого параметра на 72,6% (P<0,001) у пациентов 3 группы с использованием СКЭНАР-а и ПНЖК ω-3. Такая тенденция к повышению показателя совпадает в целом с улучшением функциональных свойств мембран и коррелирует с клинической картиной.

Повышение величины этого параметра устраняет следующие негативные явления в мембранах: снижение погруженности белков в липидный матрикс, олигомеризацию мембранных белков путем взаимодействия со свободнорадикальными и молекулярными продуктами ПОЛ типа МДА., ассоциацию белков плазмы с мембраной эритроцитов.

Таким образом общепринятое лечение не вызывает уменьшения генерации АФК у больных РПИС после инфаркта миокарда различной глубины. Положительный эффект предложенного комбинированного метода лечения с помощью чрезкожной стимуляции аппаратом СКЭНАР и включение в рацион больных ПНЖК ш-3, как строительного материала мембран организма, заключается в усилении антирадикальной защиты, сокращении генерации АФК и как следствие, значительному уменьшению повреждающего действия продуктов липопероксидации липидов.

Выводы:

1. Впервые показано, что применение чрезкожной нейростимуляции аппаратом СКЭНАР на фоне общепринятой терапии запускает в организме пациентов с ранней постинфарктной стенокардией механизмы саногенеза, которые реализуются по универсальному направлению - устранению чрезмерного оксидативного стресса.

2. Установлено, что ранняя постинфарктная стенокардия регистрируется чаще у мужчин (около 90%) и

отмечается в различные возрастные периоды:

- после не Q -им чаще в 44,45 лет и 53-55 лет;
- после Q -им в период 52-56 лет;
- количество болевых приступов при РПИС зависит от глубины перенесенного инфаркта миокарда (до I приступа в сутки чаще у пациентов перенесших не р -им; 2-3 приступа у больных после О -им; 4-6 приступа в сутки отмечаются в равном количестве).

3. Выявлен оксидативный стресс и процессы аутоиммунизации у больных ранней постинфарктной стенокардией, выраженность которого зависит от перенесенного инфаркта миокарда различной глубины:

- основным достоверным критерием для больных РПИС после () -им по сравнению с РПИС после не Q -им, является более низкая активность каталазы плазмы крови и снижение активности СОД в мембранах эритроцитов;
- в мембранах эритроцитов увеличиваются первичные и третичные продукты ПОЛ на фоне снижения активности каталазы, а у больных после Q -им и СОД; отмечается тенденция к увеличению микровязкости липидного слоя мембран и зон белок-липидных контактов.

4. Впервые показано, что использование в комплексной терапии больных РПИС СКЭНАР-терапии или же СКЭНАР-терапии с добавкой ПНЖК  $\omega$ -3 способствует достоверному уменьшению болевых эпизодов, количеству принятых таблеток нитроглицерина и достоверному увеличению количества больных, закончивших лечение без приступов стенокардии.

5. Обнаружено, что при общепринятом лечении отмечается дальнейшее нарастание окислительного стресса в плазме крови с генерацией активных форм кислорода и накоплением вторичных продуктов ПОЛ у больных после не Q-им и стабилизация накопления всех продуктов ПОЛ при РПИС после О -им. Во всех случаях в крови отмечается увеличение циркулирующих иммунных комплексов.

6. Включение в комплексную терапию СКЭНАР-а или его комбинации с ПНЖК  $\omega$ -3 вызывает регресс в образовании АФК по сравнению с исходными параметрами при РПИС после не Q-им и приводит к уменьшению после Q -им. Применение СКЭНАР-а и его комбинации с ПНЖК  $\omega$ -3 достоверно уменьшают уровень циркулирующих иммунных комплексов.

7. Применение СКЭНАР-а и ПНЖК  $\omega$ -3 в комплексной терапии больных РПИС понижается уровень всех продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов; тот эффект реализуется за счет достоверного повышения активности СОД и каталазы, особенно после Q-им; отмечается повышение текучести мембран и улучшение их структурных свойств.

8. Применение СКЭНАР-терапии, способствующей уменьшению генерации активных форм кислорода, активирующей ферменты антирадикальной защиты и назначение ПНЖК  $\omega$ -3, являющихся необходимым материалом для построения мембран клеток, является перспективным методом лечения ранней постинфарктной стенокардии.

#### **Практические рекомендации**

1. Для лечения больных РПИС на фоне общепринятого фармакологического лечения, включающего себя аспирин, ингибиторы АПФ,  $\beta_2$ -адреноблокаторы, нитраты, симптоматические средства, проводится СКЭНАР-терапия в режиме индивидуально-дозированного воздействия. Воздействие проводилось по методике общерегулирующего воздействия: «три дорожки», частота - постоянная 60 Гц, воздействие комфортное. Возможна дополнительная обработка других зон тела, которая зависит от имеющихся проекций боли или зон, которые на основе метода СКЭНАР-терапии имеют специальное значение. Количество СКЭНАР-сеансов индивидуально и составляет 10-12 процедур через день.

2. На фоне предлагаемого лечения пациенты получают препарат ОМЕГА 3 (+) (СЭДИКО) по 1 капсуле 2 раза в сутки 20 дней.

3. Применение СКЭНАР-терапии с добавкой ПНЖК  $\omega$ -3 в комплексной терапии больных РПИС может способствовать следующим положительным клинико-лабораторным изменениям: уменьшается количество болевых эпизодов и количество принятых таблеток нитроглицерина; достоверно увеличивается количество больных, закончивших лечение без приступов стенокардии; отмечается нормализующее действие на параметры артериального давления, ЧСС и интегральный показатель «двойного произведения»; регистрируется регресс в образовании АФК; достоверно уменьшается уровень циркулирующих иммунных комплексов; отмечается улучшение структурных и функциональных свойств эритроцитарных мембран.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Зонис Б.Я., Терентьев В.П., Маринчук С.А., Мусиева Л.Х. Фармакоэкономический анализ монотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами у больных артериальными гипертензиями и ишемической болезнью сердца // I съезд терапевтов Юга России. - Ростов-на-Дону, 2000. - С. 97-98.

2. Кривенко Е.И., Шлык С.В., Мусиева Л.Х., Терентьев В.П. Оценка эффективности препарата моноприл у больных ИБС // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 2002. - С.234.

3. Додис Л.И., Мусиева Л.Х. Оценка сравнительной антиангинальной эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов и нитратов у больных ИБС на санаторном этапе реабилитации // II съезд кардиологов Южного Федерального округа «Современные проблемы сердечно-сосудистой патологии». - Ростов-на-Дону, 2002. - С. 174-175.

4. Мусиева Л.Х., Тараканов А.В., Батюшип М.М., Додис Л.И. Сравнительный анализ эффективности нитратов и  $\beta$ -адреноблокаторов на санаторном этапе лечения инфаркта миокарда // Актуальные проблемы медицины Дона. - Ростов-на-Дону, 2003. - С. 107- 108.

5. Мусиева Л.Х., Тараканов А.В., Додис Л.И. Фармакодинамические особенности взаимодействия

антиангинальных препаратов и СКЭНАР-терапии у больных ИБС // Достижения и проблемы кардиологической реабилитации. - Ростов-на-Дону, 2003. - С.35- 36.

6. Мусиева Л.Х. Состояние свободнорадикальных процессов после перенесенного инфаркта миокарда на санаторном этапе лечения // Обмен веществ при адаптации и повреждении.- Ростов-на-Дону, 2003. - С.88-89.

7. Tarakanov A., Milyutina N., Tarakanova T., Musieva L., Kartashova N., Miktadova N. Perspectives of the application of the transcutaneous electrostimulation with biofeedback in cardiology // 10<sup>th</sup> International conference SCENAR-therapy, 1-6 September 2003 Sunny Beach? Bulgaria. Website: [www.bgscenar.org](http://www.bgscenar.org).

8. Тараканов А.В., Милютина Н.П., Тараканова Т.Д., Мусиева Л.Х., Карташова Н.В., Миктадова Н. Перспективы применения чрезкожной нейростимуляции с обратной связью в кардиологии // 1-й Российский конгресс «Реабилитационная помощь населению в Российской Федерации». Сборник научных трудов. - М., 2003.- С. 256-257.

#### **Список использованных сокращений**

АКМ	- активные кислородные метаболиты
АОС	- антиоксидантная система
АО	- антиоксиданты
АПФ	- ангиотензин-превращающий фермент
АТФ	- аденозинтрифосфат
АФК	- активные формы кислорода
ВЭГ	- внеэритроцитарный гемоглобин
Г <sup>+</sup> ЭБ	- гематоэнцефалический барьер
КА	- каталаза
МДА	- малоновый диальдегид
МСМ	- молекулы средней массы
не Q-им	- инфаркт миокарда не образующий Q-зубец (нетрансмуральный или мелкоочаговый инфаркт миокарда)
ПНСЖ $\omega$ -3	- полиненасыщенные жирные кислоты семейства $\omega$ -3
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПЯЛ	- полиморфноядерные лейкоциты
РПИС	- ранняя постинфарктная стенокардия
СТА	- супероксидгенерирующая активность
СОД	- супероксиддисмутаза
СРО	- свободнорадикальное окисление
СЭИ	- синдром эндогенной интоксикации
СРП	- свободнорадикальные процессы
ЦВЗ	- цереброваскулярные заболевания
ЦП	- церулоплазмин
ШО	- шиффовы основания
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	- перекись водорода
NO	- оксид азота
НОНЬ	- нитрозогемоглобин
NOS	- NO-синтаза
eNOS	- эндотелиальная NO-синтаза
iNOS	- индуцибельная NO-синтаза
nNOS	- нейрональная NO-синтаза
Q-им	- инфаркт миокарда, образующий Q-зубец (трансмуральный или крупноочаговый инфаркт миокарда)

Подписано в печать 12.11.2003 г. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Ризография. Объем 1 печ.л. Тираж 100. Заказ № 12/11.

Отпечатано в типографии ООО «Диапазон».  
344010, г. Ростов-на-Дону, ул. Красноармейская, 206.