

КОРЕКЦІЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ У ПОЄДНАННІ З ОБЛІТЕРУЮЧИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ТА КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Вступ. Несприятливий прогноз при мультифокальному атеросклерозі (коронарному і судин нижніх кінцівок) асоціюється з тяжчим ускладненим перебігом хвороби, обмеженням проведення інвазивних коронарних втручань тощо, що й визначає необхідність вивчення ролі тригерів у патогенезі даної коморбідної патології та розробці шляхів корекції цих патологічних процесів.

Мета дослідження – вивчити можливість корекції порушень ліпідограми та рівноваги прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів із гострим коронарним синдромом у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок і високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень.

Методи дослідження. В основу роботи покладено аналіз результатів комплексного обстеження та хірургічного (черезшкірного коронарного втручання) лікування 67 хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом магістральних артерій нижніх кінцівок. Показники ліпідограми та активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи визначали за допомогою спектрофотометричних методів, оптичну густина вимірювали на спектрофотометрі "Biomat 5" (Велика Британія).

Результати й обговорення. З метою корекції ліпідограми і прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в перед- та післяопераційний періоди призначали внутрішньовенні вливання аргінін-карнітинового комплексу (4,2±2,0 відповідно), що дало можливість стабілізувати активність прооксидантно-антиоксидантної системи на момент проведення оперативного втручання (вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові знизився в 1,3 раза ($p<0,05$) при одночасному відновленні функціонування ензимних антиоксидантних систем в 1,5 раза ($p<0,05$), на що вказувало зменшення ступеня блокування у сироватці крові активності супероксиддисмутази при зростанні активності каталази і церулоплазміну). В післяопераційний період після черезшкірного коронарного втручання відмічено зменшення реперфузійних ускладнень і стабілізацію клінічного стану коморбідних пацієнтів за рахунок зниження частоти порушень ритму на 53,3 %, а проявів гострої серцевої недостатності – на 44,4 %.

Висновок. Застосування аргінін-карнітинового комплексу в перед- та післяопераційний періоди у хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок і високим операційним ризиком сприяє достовірному зменшенню активності вільнорадикального окиснення та відновленню функціонування ензимних антиоксидантних систем організму, що дає можливість знизити частоту порушень ритму і провідності на 53,3 %, а прояви гострої серцевої недостатності – на 44,4 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром; облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок; прооксидантно-антиоксидантна система; ліпіди крові; реперфузійні ускладнення; аргінін-карнітиновий комплекс.

ВСТУП. Незважаючи на певні досягнення сучасної кардіології, смертність від хвороб системи кровообігу в Україні зростає і займає перше місце у структурі причин смертності (68 %) та первинного виходу на інвалідність серед працездатного населення (22,8 %), що становить велику медико-соціальну й економічну проблему [1, 2]. Більше того, на відміну від економічно розвинутих країн, де на гострий інфаркт міокарда хворіють в основному люди похилого віку, в Україні спостерігають зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку (48,9 на 100 тис.) [3]. Епідеміологічна та клінічна ситуації значно погіршуються при наявності в пацієнта мультифокального атеросклерозу, частота виявлення якого в популяції варіює від 18 до 54 %, а серед хворих на ішемічну хворобу серця частота комбінованих уражень артерій різних басейнів досягає 90 % [4].

© Т. О. Добрянський, 2021.

Облітеруючий атеросклероз магістральних периферичних судин діагностують у понад 20 % випадків усієї серцево-судинної патології, що становить близько 3 % загальної кількості населення [5, 6]. При цьому встановлено, що показник п'ятирічного виживання у хворих з коронарним атеросклерозом становить 80–85 %, а при мультифокальному атеросклерозі він не перевищує 50 % [7]. Даний факт особливо важливий для пацієнтів високого ризику – хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) та критичною ішемією нижніх кінцівок внаслідок облітеруючого атеросклерозу [8, 9], в яких несприятливий ранній прогноз асоціюється з тяжчим ускладненням перебігом хвороби, обмеженням виконання інвазивних коронарних втручань, протипоказаннями до проведення активних кардіореабілітаційних заходів [10–13]. Саме обмеження можливості застосування високоефективних ранніх інвазивних коронарних втручань у хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з мультифокальним атеросклерозом визначає тактику активного вивчення ролі активності вільнорадикального окиснення ліпідів, неспецифічного низькоінтенсивного судинного запалення та ендотеліальної дисфункції в патогенезі даної коморбідної патології, розвитку окремих її ускладнень [4, 14, 15] і розробці шляхів корекції цих патологічних процесів з метою підготовки до оперативних втручань та профілактики ускладнень у періопераційній і післяопераційній періоди [16, 17].

У літературі наведено результати досліджень активності компонентів прооксидантно-антиоксидантної системи сироватки крові окремо у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (атеросклеротичним ураженням вінцевих судин) та магістральних артерій нижніх кінцівок за умови хронічної критичної ішемії на етапах раннього післяопераційного періоду, що, в цілому, свідчать про активацію процесів вільнорадикального окиснення, викликану не лише патологією, але й оперативним втручанням і ускладненнями, які виникають через розвиток реперфузії [8, 11, 12]. Разом із тим, на сьогодні недостатньо висвітлено особливості змін пероксидного окиснення ліпідів у хворих із критичною ішемією міокарда та нижніх кінцівок внаслідок поєданого атеросклеротичного ураження вінцевих артерій та магістральних артерій ніг, що і стало предметом цього дослідження.

Мета дослідження – вивчити можливість корекції порушень ліпідограми та рівноваги прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів із гострим коронарним синдромом у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок і високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В основу роботи покладено аналіз результатів комплексного обстеження і комбінованого (хірургічного – черезшкірного коронарного втручання зі стентуванням інфарктозалежної вінцевої артерії та консервативного – медикаментозної підтримки і корекції основних патологічних проявів хвороби згідно з протоколом) лікування 67 хворих із ГКС у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок з 3–4 стадіями хронічної ішемії за класифікацією Б. В. Покровського або Fontaine [13], що відповідає критичній ішемії 4–6 категорій (grade II–III) за Rutherford (ESC, 2017) [18].

У дослідження відібрано хворих віком від 45 до 75 років, у середньому (59,24±6,17) року, серед яких переважали чоловіки (83,5 %). Діагноз ГКС верифікували згідно з рекомендаціями ESC [19] при наявності типового ангінозного нападу, динаміки специфічних змін кривої електрокардіограми (реципрокне зміщення сегмента ST) та ознак некро-резорбтивного синдрому і підтверджували результатами ургентної коронароангіографії.

Дослідну групу склали 45 пацієнтів, які отримували стандартне протокольне лікування ГКС (інфаркт міокарда) та яким додатково призначали 4,2 г L-аргініну і 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 7 днів внутрішньовенно. Одне внутрішньовенне вливання препарату проводили перед інтервенційним втручанням.

До групи порівняння ввійшли 22 пацієнти, яким також було проведено ургентну балонну ангіопластику і стентування інфарктозалежної коронарної артерії, але хворі цієї групи отримували лише стандартне протокольне лікування.

Окрім використання загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, МВ-фракції креатинфосфокінази, тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем (SpO₂), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях тощо), визначали основні показники ліпідного обміну та активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи за допомогою спектрофотометричних методів (спектрофотометр “Biomat 5”, Велика Британія) [20].

Критерієм інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів був вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у сироватці крові, що є маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів, як кінцевий продукт ланцюга пероксидації. Рівень ТБК-АП оцінювали за кольоровою реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за присутності іонів Fe³⁺. У пробірку з 0,05 мл сироватки крові додавали 0,2 мл 0,27 % розчину FeCl₃ і через 10 хв доводили до 1,8 мл 0,2 М глі-

циновим буфером (рН 3,6). Після додавання 1,55 мл 0,8 % розчину 2-тіобарбітурової кислоти суміш кип'ятили на водяній бані впродовж 15 хв, охолоджували, додавали 1 мл 20 % трихлороцтової кислоти, 2 мл хлороформу, перемішували і центрифугували протягом 15 хв при 3000 об./хв [21, 22].

Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали за модифікованим методом Ревіна, що ґрунтується на окисненні р-фенілєндіаміну з участю ЦП із залишками реакції розчином фтористого натрію, оптичну густину вимірювали при 540 нм [15].

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали в модельній системі утворення супероксидних аніонів під час взаємодії нікотинамід-аденіндинуклеотиду і феназинметасульфату.

Здатність СОД конкурувати за супероксидні аніони виявляли за ступенем інгібіції відновлення нітросинього тетразолію до гідразинтетразолію [20].

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестеролу (ЗХС) і фракцій холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Вміст ЗХС у сироватці крові визначали за методом Ілька із застосуванням реактивів виробництва "Філісіт-Діагностика" (Україна) [21, 22].

Концентрацію ХС ЛПВЩ і ТГ визначали за допомогою реактивів ELI-TECH diagnostics та PLIVA-Lachema (Чеська Республіка). Фракції ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2),$$

де ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л;

ЗХС – загальний холестерол, ммоль/л;

ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л;

ТГ – триацилгліцероли, ммоль/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 та програми Microsoft Excel-2013. З метою оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – U-критерій Манна – Уїтні для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Порушення ліпідного обміну відіграють неабияку роль у прогресуванні ішемічної хвороби серця, а пероксидному стресу й активації низькоінтенсивного запального процесу відводять роль триггеру в активації ішемічної хвороби серця і розвитку гострого коронарного синдрому або тромбendarтеріїту з критичною ішемією нижніх кінцівок. Крім того, дисліпідемії призводять до поглиблен-

ня окисних процесів. Порушення окисно-відновної рівноваги негативно впливають як на перебіг гострого коронарного синдрому (частоту й тяжкість розвитку ускладнень), так і на вираження та клінічні прояви ішемії нижніх кінцівок. У даному дослідженні було встановлено, що у вихідному стані (до початку лікування) суттєво порушувались показники ліпідограми у хворих обох груп. При цьому слід зауважити, що в процесі підготовки до оперативного втручання і внутрішньовенного вливання аргінін-карнітинового комплексу в пацієнтів дослідної групи достовірно підвищувався рівень ХС ЛПВЩ і знижувалась концентрація ТГ та ХС ЛПНЩ (табл. 1).

Пусковим чинником у розвитку реперфузійного синдрому при даній коморбідній патології вважають надходження в ішемізовані тканини кисню. Водночас розвивається невідповідність між кількістю кисню в артеріальній крові й можливостями реоксигенованих тканин його утилізувати. Обидва вказані процеси тісно пов'язані з кисневотранспортною функцією крові та прооксидантно-антиоксидантною рівновагою [8, 23]. Зіставлення результатів дослідження засвідчило порушення показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у вихідному стані (до лікування), що проявилось підвищенням рівня ТБК-АП та зниженням активності антиоксидантних ензимних систем каталази, супероксиддисмутази і церулоплазміну у хворих обох груп.

Виявлені суттєві порушення функціональної активності ензимних систем антиоксидантного захисту в передопераційний період у коморбідних хворих із критичною ішемією міокарда та нижніх кінцівок обґрунтовували доцільність корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в передопераційний період для попередження розвитку реперфузійних ускладнень у періопераційний період. З цією метою призначали внутрішньовенні вливання аргінін-карнітинового комплексу в дозах, відповідно, 4,2 та 2,0 г у 100 мл розчинника.

Застосування препарату дало можливість дещо стабілізувати активність прооксидантно-антиоксидантної системи на момент проведення оперативного втручання хворим дослідної групи. Зокрема, у вказаний період у них знизилась активність вільнорадикального окиснення, про що свідчило зменшення в 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту ТБК-АП у сироватці крові. Водночас знизився в 1,5 раза ($p < 0,05$) вміст у сироватці крові СОД при достовірному зростанні активності каталази і ЦП. Досягнуте покращення функціональної здатності антиоксидантних систем захисту в пацієнтів дослідної групи сприяло суттєвому зменшенню частоти розвитку реперфузійного синдрому, частота порушень ритму і про-

Таблиця 1 – Показники ліпідного обміну та активність прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом до і після інтервенційного лікування (черезшкірного коронарного втручання) (M±m)

Показник		При госпіталізації	Після підготовки	Після черезшкірного коронарного втручання
ЗХС, ммоль/л	1	5,98±0,15	5,57±0,12	5,76±0,14
	2	5,89±0,16	5,86±0,22	4,25±0,12**
ТГ, ммоль/л	1	1,89±0,10	1,67±0,11*	1,71±0,09
	2	1,82±0,08	1,76±0,04	1,97±0,07**
ЛПВЩ, ммоль/л	1	1,04±0,05	1,14±0,02*	1,31±0,03**
	2	1,09±0,04	0,96±0,04	0,69±0,03**
ЛПНЩ, ммоль/л	1	4,02±0,12	2,91±0,13*	2,67±0,12
	2	4,21±0,11	3,73±0,12	4,11±0,13**
ТБК-АП, нмоль/мг	1	75,69±2,51	60,19±3,62*	69,49±2,75**
	2	76,43±2,64	73,82±3,29	84,58±2,74**
Каталаза, нмоль/мг·с	1	0,49±0,05	0,69±0,08*	0,88±0,09**
	2	0,52±0,06	0,44±0,06	0,66±0,07**
СОД, од./мгHb	1	0,96±0,18	0,65±0,22*	0,83±0,23
	2	0,95±0,16	0,87±0,21	0,92±0,24
ЦП, мг/мл	1	251,20±6,40	225,40±7,40*	265,50±7,30**
	2	254,50±6,70	258,60±7,20	276,70±8,10

Примітки:

1. 1, 2 – відповідно, дослідна та група порівняння.

2. * – достовірна різниця між показниками при госпіталізації та показниками після підготовки; ** – достовірна різниця між показниками після підготовки та показниками після черезшкірного коронарного втручання.

відності знизилась на 53,3 %, а прояви гострої серцевої недостатності зменшилися на 44,4 %.

Однак передопераційне зниження активності прооксидантно-антиоксидантної системи значно активувалося після проведення ревазуляризації нижніх кінцівок. Зокрема, вміст ТБК-АП і каталази у сироватці крові зростає, відповідно, в 1,3 ($p < 0,05$) та 1,9 ($p < 0,001$) рази порівняно з передопераційним періодом. Відмічено незначне збільшення вмісту в сироватці крові СОД та ЦП. Результати дослідження підтверджують, що ревазуляризація міокарда сприяє активації прооксидантно-антиоксидантної системи, передусім підвищенню активності вільнорадикального окиснення.

Отримані результати дослідження активності прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих із спеціальною передопераційною підготовкою суттєво відрізнялися від результатів такого дослідження у пацієнтів із стандартною передопераційною підготовкою. Зокрема, активність вільнорадикального окиснення у хворих із цілеспрямованою передопераційною підготовкою після оперативного втручання була нижчою на 11,94 % ($p < 0,05$) за активність вільнорадикального окиснення в пацієнтів із стандартною передопераційною підготовкою. Водночас слід зауважити, що безпосередньо після оперативного втручання (ревазуляризації міокарда) як при спеціальній передопераційній, так і при стандартній підготовці вміст у сироватці крові атерогенних фракцій ліпідів та активність їх

вільнорадикального окиснення зростали в 1,3 рази в дослідній групі та в 1,5 рази в групі порівняння ($p < 0,05$). Отриманий результат обґрунтовував доцільність продовження запропонованої цитопротекторної антиоксидантної терапії і в післяопераційний період для стабілізації клінічного стану пацієнтів та подальшої профілактики реперфузійних ускладнень.

Результати антиоксидантного впливу десятиденного курсового лікування хворих із ГКС у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок аргінін-карнітиновим комплексом наведено в таблиці 2.

Наведені результати підтверджують ефективність застосування в передопераційний та періопераційний періоди комплексу препаратів із включенням L-аргініну і L-карнітину, які сприяють достовірному зниженню показників атерогенних ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ), суттєво зменшують активність вільнорадикального окиснення та підвищують функціональну здатність ензимних антиоксидантних систем, що, в цілому, дає можливість проводити ревазуляризацію міокарда за умови критичної ішемії нижніх кінцівок внаслідок облітеруючого атеросклерозу.

Отриманого позитивного результату щодо зниження активності вільнорадикального окиснення та відносної нормалізації функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в коморбідних пацієнтів високого негативно-го ризику наслідків ГКС та критичної ішемії нижніх кінцівок досягнуто завдяки специфічним

Таблиця 2 – Ефективність корекції вмісту ліпідів крові та активності прооксидантно-антиоксидантної системи аргінін-карнітиновим комплексом у хворих із гострим коронарним синдромом у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок (M±m)

Показник		Хворі з ГКС у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок		
		до операції	через 10 днів після черезшкірного коронарного втручання	p
ЗХС, ммоль/л	1	5,98±0,15	4,57±0,12*	<0,05
	2	5,89±0,16	5,36±0,22	>0,05
ТГ, ммоль/л	1	1,89±0,10	1,07±0,11*	<0,05
	2	1,82±0,08	1,76±0,04	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1	1,04±0,05	1,23±0,02*	<0,05
	2	1,09±0,04	0,99±0,04	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	1	4,02±0,12	2,34±0,13*	<0,05
	2	4,21±0,11	3,82±0,12	>0,05
ТБК-АП, нмоль/мг	1	75,70±2,50	58,10±3,20*	<0,05
	2	76,40±3,60	80,47±2,71	>0,05
Каталаза, нмоль/мг·с	1	0,49±0,05	1,35±0,17*	<0,05
	2	0,52±0,08	0,68±0,09	>0,05
СОД, од./мгHb	1	0,96±0,18	0,54±0,14	<0,05
	2	0,95±0,22	0,73±0,28	>0,05
ЦП, мг/мл	1	251,20±6,41	329,40±8,70*	<0,05
	2	254,50±7,40	255,35±7,10	>0,05

Примітки:

- 1, 2 – відповідно, дослідна та група порівняння.
- * – достовірна різниця між показниками у хворих із стандартною підготовкою і пацієнтів із спеціальною передопераційною підготовкою.
- p – достовірність різниці між показниками до та після оперативного втручання.

фармакологічним властивостям препаратів, що входять до складу лікувального комплексу. Так, позитивного впливу на іотропну функцію серця та достовірного зменшення частоти і вираження реперфузійних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину, який, за даними багатьох дослідників, відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді, переносячи молекули вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій і тим самим забезпечуючи біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [24–26]. Крім того, полегшуючи окисдацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [24, 27, 28].

Можна зробити висновок, що запропонована методика профілактики реперфузійних ускладнень у коморбідних хворих із ГКС у поєднанні з

критичною ішемією нижніх кінцівок та високим операційним і післяопераційним ризиком шляхом курсового використання аргінін-карнінового комплексу показала достатній клінічний ефект завдяки патогенетичному впливу на наявний у таких пацієнтів “оксидативний стрес”. Отриманий результат обґрунтовує доцільність проведення запропонованої цитопротекторної антиоксидантної терапії в передопераційний період для попередження проявів реперфузійного синдрому та її продовження в післяопераційний період з метою стабілізації клінічного стану пацієнтів і вторинної профілактики ускладнень.

ВИСНОВОК. Застосування аргінін-карнінового комплексу в перед- та післяопераційний періоди у хворих із ГКС у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом і критичною ішемією нижніх кінцівок із високим операційним ризиком сприяє достовірному зниженню активності вільнорадикального окиснення та відновленню функціонування ензимних антиоксидантних систем організму, що дає можливість знизити частоту порушень ритму і провідності на 53,3 %, а прояви гострої серцевої недостатності – на 44,4 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гандзюк В. А. Динаміка захворюваності і смертності внаслідок хвороб системи ковообігу в Україні (регіональний аспект) / В. А. Гандзюк, Д. Д. Дячук, Н. Ю. Кондратюк // Вісн. проблем біології і медицини. – 2017. – № 2 (136). – С. 319–322.
2. Коваленко В. М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому / В. М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 2. – С. 9–16.
3. Соломенчук Т. М. Інфаркт міокарда у молодому та середньому віці (до 50 років): епідеміологія, клінічний перебіг, патоморфологія, етіологія : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Т. М. Соломенчук. – Львів, 2007. – 41 с.
4. Григорьев А. М. Факторы риска неблагоприятных исходов коронарного шунтирования у пациентов с изолированным и мультифокальным атеросклерозом : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. М. Григорьев. – Кемерово, 2014. – 21 с.
5. Горобець Н. М. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції / Н. М. Горобець // Ліки України. – 2015. – № 2 (188). – С. 20–24.
6. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and metaanalysis / G. A. Antoniou, R. K. Fisher, G. S. Georgiadis [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2014. – **63** (2). – P. 79–87.
7. Синьков М. А. Эффективность первичного ЧКВ у больных инфарктом миокарда и сопутствующим мультифокальным атеросклерозом : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / М. А. Синьков. – Новосибирск, 2011. – 23 с.
8. Колотило О. Б. Корекція прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень / О. Б. Колотило // *Мед. та клініч. хімія.* – 2019. – **21**, № 3. – С. 92–96.
9. Реваскуляризація сочетанной окклюзии экстракраниальных артерий и аорто/подвздошно-бедренного артериального русла в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома / О. Б. Колотило, А. Г. Ифтодий, И. К. Венгер [и др.] // *Georgian Med. News.* – 2019. – № 1 (286). – С. 24–28.
10. Особенности кардиореабилитации и коррекции нарушенной систоло-диастолической функции и вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом с реваскуляризацией коронарных артерий / М. И. Швед, Л. В. Цуглевич, И. Б. Киричок [и др.] // *Georgian Med. News.* – 2017. – № 4 (265). – С. 46–53.
11. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії / М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, С. М. Геряк [та ін.] // *Здобутки клініч. та експерим. медицини.* – 2019. – № 1. – С. 173–181.
12. Critical limb ischemia: current trends and future directions / M. S. Conte, F. L. Moll, M. C. Verhaar, M. Teraa // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – **5** (2). – e002938.
13. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – **376** (18). – P. 1713–1722.
14. Геник С. М. Реперфузійний синдром після реваскуляризації ішемії нижніх кінцівок / С. М. Геник, А. В. Симчич // *Серце і судини.* – 2016. – № 3. – С. 104–108.
15. Зыкова Д. С. Клинико-прогностическая значимость мультифокального атеросклероза, факторов неспецифического воспаления и полиморфизма генов у больных острым коронарным синдромом : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Д. С. Зыкова. – Кемерово, 2013. – 23 с.
16. Гоцинський В. Б. Місце терапевтичного неонатогенезу в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок / В. Б. Гоцинський, О. З. П'ятничка, Б. О. Мігенько // *Art of Medicine.* – 2018. – № 4 (8). – С. 44–47.
17. Калинин Р. Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, А. С. Пшеников, И. А. Сучков // *Новости хирургии.* – 2015. – № 3 (23). – С. 348–352.
18. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease / F. F. Strobl, K. Brechtel, J. Schmehl [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2013. – **20** (5). – P. 699–706.
19. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* – 2017. – **70** (12). – P. 1082. DOI: 10.1016/j.rec.2017.11.010.
20. Дубинина Е. Е. Активность и коферментный спектр СОД эритроцитов / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // *Лаб. дело.* – 1983. – № 10. – С. 30–33.
21. Біологічна хімія: лабораторний практикум / за ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.
22. Карпищенко А. И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / А. И. Карпищенко // *Медицинские лабораторные технологии и диагностика.* – СПб. : Интермедика, 2001. – 124 с.
23. Fakhry F. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial / F. Fakhry, S. Spronk, L. van der Laan // *JAMA.* – 2015. – **314**. – P. 1936–1944.
24. DiNicolantonio J. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / J. DiNicolantonio, C. Lavie, H. Fares // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – **88** (6). – P. 544–551.
25. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasko, M. Di Biase [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – **10** (6). – P. 502–508.
26. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. Shug, J. Thomsen, J. Folts [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – **187** (1). – P. 25–33.
27. Швед М. І. Вплив кардіопротекторної метаболічної терапії на виникнення порушень ритму та провідності у хворих на інфаркт міокарда із метаболічним синдромом / М. І. Швед, М. Пельо // *Аритмологія.* – 2018. – № 2 (26). – С. 53–55.
28. Haynts W. G. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease / W. G. Haynts, D. J. Webb // *J. Hypertension.* – 2008. – **16**. – P. 1081–1098.

REFERENCES

1. Handziuk, V.A., Diachuk, D.D., & Kondratiuk, N.Yu. (2017). Dynamika zakhvoriuvanosti i smertnosti vnaslidok khvorob systemy kovoobihu v Ukraini (rehionalnyi aspekt) [Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect)]. *Visnyk problem biol. i med. – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 2 (136), 319-322 [in Ukrainian].
2. Kovalenko, V.M. (2015). Kardiologhiia v Ukraini: vchora, siohodni i v maibutniomu [Cardiology in Ukraine: yesterday, today and in the future]. *Ukr. kardiolog. zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, 2, 9-16 [in Ukrainian].
3. Solomenchuk, T.M. (2007). Infarkt miokarda u molodomu ta seredniomu vitsi (do 50 rokiv): epidemiologhiia, klinichniy perebih, patomorfologhiia, etiologhiia [Myocardial infarction in young and middle age (up to 50 years): epidemiology, clinical course, pathomorphology, etiology]. *Extended abstract of Doctor's thesis* [in Ukrainian].
4. Grigoryev, A.M. (2014). Faktory riska neblagopriyatnykh iskhodov koronarnogo shuntirovaniya u patsiyentov s izolirovannym i multifokalnym aterosklerozom [Risk factors for adverse outcomes of coronary bypass grafting in patients with isolated and multifocal atherosclerosis]. *Extended abstract of Candidate's thesis*. Kemerovo [in Russian].
5. Horobets, N.M. (2015). Novi stratehichni pidkhody do korektsii endotelialnoi dysfunktsii [New strategic approaches to the correction of endothelial dysfunction]. *Liky Ukrainy – Medicine of Ukraine*, 2 (188), 20-24 [in Ukrainian].
6. Antoniou, G.A., Fisher, R.K., Georgiadis, G.S., Antoniou, S.A., & Torella, F. (2014). Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and metaanalysis. *Vascul. Pharmacol.*, 63 (2), 79-87.
7. Sinkov, M.A. (2011). Effektivnost pervichnogo ChKV u bolnykh infarktomiokarda i soputstvuyushchim multifokalnym aterosklerozom [Efficiency of primary PCI in patients with myocardial infarction and concomitant multifocal atherosclerosis]. *Extended abstract of Candidate's thesis*. Novosibirsk [in Russian].
8. Kolotylo, O.B. (2019). Korektsiia prooksydantno-antyoksydantnoi rivnovahy v patsientiv iz krytychnoi ishemiieiu nyzhnikh kintsivok ta vysokym ryzykom rozvytku reperfuziino-reoksyhenatsiinykh uskladnen [Correction of prooxidant-antioxidant equilibrium in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications]. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, 21, 3, 92-96 [in Ukrainian].
9. Kolotylo, O.B., Iftodi, A.G., Venger, I.K., Kostiv, S., & Herasymyuk, N. (2019). Revaskulyarizatsiya sochetannoy okklyuzii ekstrakranialnykh arteriy i aorto/podvzdosho-bedrennogo arterialnogo rusla v usloviyakh riska razvitiya reperfuzionno-reoksygenatsionnogo sindroma [Revascularization of combined occlusion of extracranial arteries and aorto-ileum-femoral arterial route in conditions of risk of development of reperfusion-reoxygenation syndrome]. *Georgian Med. News*, 1 (286), 24-28 [in Russian].
10. Shved M. I., Tsuglevich L. V., Kirichok I. B., Levitskaya, L.V., Boyko, T.V., & Kitsak, Ya.M. (2017). Osobennosti kardioreabilitatsii i korektsii narusheniy sistolo-diastolicheskoy funktsii i variabel'nosti ritma serdtsa u bolnykh ostrym koronarnym sindromom s revaskulyarizatsiyei koronarnykh arteriy [Cardioreability peculiarities and correction of violations of systolic, diastolic function and heart rate variability in patients with acute coronary syndrome and coronary artery revascularization]. *Georgian Med. News*, 4 (265), 46-53 [in Russian].
11. Shved, M.I., Tsuhlevych, L.V., Heryak, S.M., Kovbasa, N.M., Prokopovich, O.O., & Jastremska, I.O. (2019). Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti likuvannia ta profilaktyky reperfuziinoho syndromu u khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom (infarkt miokarda), yakym provedeno balonnu anhioplastyku ta stentuvannia koronarnoi arterii [Ways for improvement of central and peripheral hemodynamics in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction), who underwent balloon angioplasty and stenting of the coronary artery]. *Zdobutky klin. ta eksperym. medyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 1, 173-181. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071> [in Ukrainian].
12. Conte, M.S., Moll, F.L., Verhaar, M.C., & Teraa, M. (2016). Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J. Am. Heart Assoc.*, 5, e002938.
13. Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., ..., & Pedersen, T.R. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 376 (18), 1713-1722.
14. Genyk, S.M., & Simchich, A.V. (2016). Reperfuziinyi syndrom pislia revaskulyarizatsii ishemi nyzhnikh kintsivok [Reperfusion syndrome after revascularization of the ischemic lower limbs]. *Sertse i sudyny – Heart and Vessels*, 3, 104-108 [in Ukrainian].
15. Zykova, D.S. (2013). Kliniko-prognosticheskaya znachimost multifokalnogo ateroskleroza, faktorov nespetsificheskogo vospaleniya i polimorfizma genov u bolnykh ostrym koronarnym sindromom geyevna [Clinical and prognostic significance of multifocal atherosclerosis, factors of nonspecific inflammation and gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome]. *Extended abstract of Candidate's thesis*. Kemerovo [in Russian].
16. Hoshchynskyi, V.B., Piatnychka, O.Z., & Mihenko, B.O. (2018). Mistse terapevtychnoho neoanhiogenezu v likuvanni krytychnoi ishemi nyzhnikh kintsivok [The place of therapeutic neoangiogenesis in the treatment of critical ischemia of the lower extremities]. *Art of Med.*, 4 (8), 44-47 [in Ukrainian].
17. Kalinin, R.Ye., Pshennikov, A.S., & Suchkov, I.A. (2015). Reperfuzionnoye povrezhdeniye tkaney v khirurgii arteriy nyzhnikh konechnostey [Reperfusion injury of tissues in surgery of the arteries of the lower extremities]. *Novosti khirurgii – Surg. News*, 3 (23), 348-352 [in Russian].
18. Strobl, F.F., Brechtel, K., Schmehl, J., Zeller, T., Reiser, M.F., Claussen, C.D., & Tepe, G. (2013). Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J. Endovasc. Ther.*, 20 (5), 699-706.
19. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M.J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ..., & Widimský, P. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 70 (12), 1082. DOI: [10.1016/j.rec.2017.11.010](https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.010).

20. Dubinina, Ye.Ye., Salnikova, L.Ya., & Yefimova, L.F. (1983). Aktivnost i kofermentnyy spektr SOD eritrotsitov [Activity and coenzyme spectrum of SOD of erythrocytes]. *Lab. Delo – Lab. Work*, 10, 30-33 [in Russian].

21. Honskyi, Ya.I. (Ed.). (2001). *Biologichna khimiia: laboratornyi praktykum [Biological chemistry: laboratory workshop]*. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].

22. Karpishchenko, A.I. (2001). *Meditsinskaya laboratornaya diagnostika (programmy i algoritmy). Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii i diagnostika [Medical laboratory diagnostics (programs and algorithms). Medical laboratory technologies and diagnostics]*. Saint-Petersburg: Intermedika [in Russian].

23. Fakhry, F., Spronk, S., & van der Laan, L. (2015). Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*, 314, 1936-1944.

24. DiNicolantonio, J., Lavie, C., & Fares, H. (2013). L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 88 (6), 544-551.

25. Rizzon, P., Biasko, G., Di Biase, M., Boscia, F., Rizzo, U., Minafra, F., ..., & Corsi, M. (1989). High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J.*, 10 (6), 502-508.

26. Shug, A.L., Thomsen, J.H., Folts, J.D., Bittar, N., Klein, M.I., Koke, J.R., & Huth, P.J. (1998). Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 187 (1), 25-33.

27. Shved, M.I., & Pelo, M. (2018). Vplyv kardioprotekornoj metabolichnoi terapii na vynyknennia porushen rytmu ta providnosti u khvorykh na infarkt miokarda iz metabolichnym syndromom [Influence of cardioprotective metabolic therapy on the occurrence of rhythm and conduction disorders in patients with myocardial infarction with metabolic syndrome]. *Arytmolohiia – Arrhythmology*, 2 (26), 53-55 [in Ukrainian].

28. Haynts, W.G., & Webb, D.J. (2008). Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J. Hypertension*, 16, 1081-1098.

Т. О. Добрянский

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
МОЗ УКРАИНЫ

КОРРЕКЦИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме

Вступление. Неблагоприятный прогноз при мультифокальном атеросклерозе (коронарном и сосудов нижних конечностей) ассоциируется с более тяжелым осложненным течением болезни, ограничением проведения инвазивных коронарных вмешательств и т. п., что и определяет необходимость изучения роли триггеров в патогенезе данной коморбидной патологии и разработке путей коррекции этих патологических процессов.

Цель исследования – изучить возможность коррекции нарушений липидограммы и равновесия прооксидантно-антиоксидантной системы у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и высоким риском развития реперфузионных осложнений.

Методы исследования. В основу работы положен анализ результатов комплексного обследования и хирургического (чрескожного коронарного вмешательства) лечения 67 больных с острым коронарным синдромом в сочетании с облитерирующим атеросклерозом магистральных артерий нижних конечностей. Показатели липидограммы и активность составляющих прооксидантно-антиоксидантной системы определяли с помощью спектрофотометрических методов, оптическую плотность измеряли на спектрофотометре "Biotat 5" (Великая Британия).

Результаты и обсуждение. С целью коррекции липидограммы и прооксидантно-антиоксидантного равновесия в перед- и послеоперационный периоды назначали внутривенные вливания аргинин-карнитинового комплекса (4,2+2,0 соответственно), что позволило стабилизировать активность прооксидантно-антиоксидантной системы на момент проведения оперативного вмешательства (содержание активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в сыворотке крови снизилось в 1,3 раза ($p < 0,05$) при одновременном восстановлении функционирования энзимных антиоксидантных систем в 1,5 раза ($p < 0,05$), на что указывало уменьшение степени блокировки в сыворотке крови активности супероксиддисмутазы при росте активности каталазы и церулоплазмينا). В послеоперационный период после чрескожного коронарного вмешательства отмечено уменьшение реперфузионных осложнений и стабилизацию клинического состояния коморбидных пациентов за счет снижения частоты нарушений ритма на 53,3 %, а проявлений острой сердечной недостаточности – на 44,4 %.

Вывод. Применение аргинин-карнитинового комплекса в перед- и послеоперационный периоды у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и высоким операционным риском способствует достоверному уменьшению активности свободнорадикального окисления и восстановлению функционирования энзимных антиоксидантных систем организма, что позволяет снизить частоту нарушений ритма и проводимости на 53,3 %, а проявления острой сердечной недостаточности – на 44,4 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром; облитерирующий атеросклероз нижних конечностей; прооксидантно-антиоксидантная система; липиды крови; реперфузионные осложнения; аргинин-карнитиновый комплекс.

T. O. Dobryanskiy

I. HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

CORRECTION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN COMBINATION WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS AND CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER LIMBS

Summary

Introduction. Unfavorable prognosis in the occasion of multifocal atherosclerosis (MFA) is associated with severe, complicated course of the disease, limitation of invasive coronary interventions, contraindications to active cardiorehabilitation measures that determines the tactics of active analysis of the role of triggers and risk factors in the pathogenesis of this comorbid pathology, development of its separate complications and ways of correction these pathological processes.

The aim of the study – to investigate the possibility of correction of lipid profile and balance of prooxidant-antioxidant system in patients with acute coronary syndrome in combination with chronic critical ischemia of the lower extremities and a high risk of reperfusion complications.

Research Methods. The work is based on the analysis of a comprehensive examination and surgical (percutaneous coronary intervention) treatment of 67 patients with acute coronary syndrome in combination with obliterating atherosclerosis of the main arteries of the lower extremities. The lipid profile and the activity of the components of the prooxidant-antioxidant system were determined using spectrophotometric methods, the optical density on a spectrophotometer "Biomat 5" (UK).

Results and Discussion. Intravenous infusions of arginine-carnitine mixture (4.2+2.0, respectively) were prescribed in order to correct the lipid profile and prooxidant-antioxidant balance in the pre- and postoperative periods. In particular, the activity of free radical oxidation decreased significantly in the peri- and postoperative period, such as active products of thiobarbituric acid in the serum decreased by a 1.3-fold ($p<0.05$), superoxide dismutase activity with increasing activity of catalase and ceruloplasmin decreased in 1.5-fold ($p<0.05$). The results of the study also confirm that the revascularization of the coronary arteries increases the activity of free radical oxidation, which justifies the continuation of antioxidant cytoprotective therapy in the postoperative period. There was a decrease in reperfusion complications and stabilization of the clinical condition of comorbid patients. In the postoperative period after PCI by reducing the incidence of arrhythmias by 53.3 %, and manifestations of acute heart failure by 44.4 %.

Conclusion. The use of arginine-carnitine complex in the pre- and postoperative periods in patients with acute coronary syndrome in combination with obliterating atherosclerosis and critical ischemia of the lower extremities with a high operative risk contributes to a significant reduction in the activity of free radicals, arrhythmias and conduction by 53.3 %, and manifestations of acute heart failure by 44.4 %.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; obliterating atherosclerosis of the lower extremities; prooxidant-antioxidant system; blood lipids; reperfusion complications; arginine-carnitine complex.

Отримано 12.01.21

Адреса для листування: Т. О. Добрянський, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: dobrianska@tdmu.edu.ua.