

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

*На правах рукописи*

**БЕЛАЯ ИННА ЕВГЕНЬЕВНА**



**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТРОГО ПЕРИОДА  
ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ  
СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни  
(медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Луганск – 2022

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии ГУ ЛНР  
«ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Научный консультант: Коломиец Виктор Иванович**

доктор медицинских наук, профессор, ГУ ЛНР  
«ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»,  
заведующий кафедрой факультетской терапии

**Официальные оппоненты: Берестень Наталья Федоровна**

доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ  
ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор  
кафедры клинической физиологии и  
функциональной диагностики (г. Москва, РФ)

**Ушаков Алексей Витальевич**

доктор медицинских наук, профессор, Институт  
«Медицинская академия имени  
С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.  
Вернадского», заведующий кафедрой внутренней  
медицины № 1 (г. Симферополь, РФ)

**Налётова Елена Николаевна**

доктор медицинских наук, доцент, ГОУ ВПО  
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор  
кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии им. проф. И. В. Комиссарова (г.  
Донецк, ДНР)

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России (г. Москва, РФ)

Защита диссертации состоится «20» октября 2022 года в 10:00 часов на  
заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ  
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, ЛНР, г. Луганск, кв.  
50-летия Оборона Луганска, дом 1г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ ЛНР  
«ЛГМУ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-  
летия Оборона Луганска, дом 1г, библиотека).

Автореферат разослан «16» сентября 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 001.005.01  
кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Белик

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одним из лидеров заболеваемости и смертности в мире. Особого внимания требует изучение инфаркта миокарда (ИМ) в связи с высокой смертностью, составляющей от 10,1 до 32,7 %, и больничной летальностью – 15-16 % (Малеева М.В., 2019; Есауленко М.П., 2021). Течение ИМ с неблагоприятными исходами зачастую определяется коморбидностью, в том числе – стеатозом печени (СП). Распространенность СП в популяции колеблется от 3 до 58 % (Евдокимова Л.С. и соавт., 2017; Передела А.С. и соавт., 2021). СП как наиболее ранняя форма развития неалкогольной жировой болезни печени, у 84,6 % больных сопутствует ишемической болезни сердца (ИБС) и значительно увеличивает кардиоваскулярный риск (Селиверстов П.В. и соавт., 2019; Jichitu A. et. al., 2021). На этом фоне в пять раз увеличивается смертность от болезней сердца и сосудов, включая ИМ (Niederseer D. et. al., 2021). В ряде исследований подтверждена зависимость между степенью гистологических изменений в печени у больных со СП и толщиной интимы-медиа сонной артерии, что служит важным предиктором риска развития ИМ (Ахмедов В.А., 2018; Öztürk H., 2016; Cetindağlı I. et. al., 2017). Основным патогенетическими факторами риска развития ИМ являются эндотелиальная дисфункция (ЭД), системное воспаление с интенсивной продукцией провоспалительных цитокинов и дислипидемия (Драпкина О.М. и соавт., 2017; Daiber A. et. al., 2019; Medina-Leyte D.J. et. al., 2021). Распространенность гиперлипидемии среди пациентов со СП достигает 75%, что более чем в два раза выше, чем в общей популяции (Heeren, J. et. al., 2021). Отложение липидов в печени является пусковым механизмом стеатоза, приводящим к оксидативному стрессу (Gu L.F. et. al., 2016; Arroyave-Ospina J.C. et. al., 2021). Факторами, способствующими разрыву атеросклеротической бляшки у больных с острым ИМ могут служить дислипидемия и продукция значительного количества провоспалительных цитокинов (Pei, Z.-W. et. al., 2020).

Дислипидемия способствует появлению свободных перекисных радикалов и цитокинов с развитием оксидативного стресса, увеличению количества стабильных метаболитов оксида азота (NO) – нитритов и нитратов – с образованием токсического пероксинитрита, уровень которого коррелирует со степенью повреждения кардиомиоцитов и клеток печени (Пестренин Л.Д. и соавт., 2017; Tejero J. et. al., 2019; Pérez-Torres I. et. al., 2020; Ridke Paul M. et. al., 2020). Прогрессирование

ЭД на фоне нитрозивного стресса сопровождается увеличением воспалительного потенциала плазмы крови с активацией цитокинового звена и стимуляцией продукции С-реактивного белка (СРБ) печенью (Прудников А.Р., 2019; Шальнев В.И., 2019; Shahzad S. et. al., 2019; Kasper, P. et. al., 2021), который является маркером неблагоприятных исходов, таких как ИМ, у пациентов со СП. Некробиотические изменения в миокарде способствуют нарушению поглотительно-выделительной функции печени за счет активации свободнорадикальных процессов при артериальной гипоксии, связанной с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (Mele D. et. al., 2017; Zhang R. et. al., 2017). В свою очередь, метаболические расстройства у больных со СП уже в раннем периоде ИМ ускоряют процесс ремоделирования сердца, что проявляется дистрофией миокарда с нарушением диастолической функции ЛЖ (Jung J.Y. et. al., 2017; Itier R. et. al., 2021) и является важным предиктором развития фатальных исходов (Tana C. et. al., 2019; Gonzalez A. et. al., 2020; Jichitu A. et. al., 2021), замыкая порочный круг. Это приводит к взаимно негативному влиянию по типу синдрома взаимного отягощения. Поэтому оценка глубины поражения, восстановительные возможности миокарда в перинфарктной зоне и прогноз выживаемости пациентов являются важными критериями для выявления объема и направления терапии. Рутинным методом оценки изменений электродвижущей силы сердца (ЭДС/С) при ИМ является электрокардиограмма (ЭКГ), с помощью которой трудно оценить прогностический потенциал электрической активности миокарда. Публикации последних лет свидетельствуют о возрастающем интересе к методу векторкардиографии (ВКГ), который расширяет диагностическую и прогностическую ценность традиционной ЭКГ (Рябыкина Г.В. и соавт., 2017; Cruces P.D. et. al., 2017; Ray D. et. al., 2017; Hamilton-Craig C. et. al., 2021; Pérez-Riera A.R. et. al., 2021). Создание прогностической модели является важной для оценки прогноза острого ИМ. Попытки оценить прогноз острого ИМ с используемыми математическими моделями оказались недостаточно информативными (Гордиенко А.В. и соавт., 2009; Валуева С.В., 2010; Семакина С.В. и соавт., 2010; Шмидт Е.А. и соавт., 2014). Поэтому изучение патогенетических маркеров исходов сочетанной патологии для создания прогностической модели, а также их возможная коррекция представляют актуальную проблему для снижения смертности при остром ИМ, сочетанном со СП.

**Степень разработанности проблемы исследования.** В научной медицинской литературе накоплен значительный фактический материал о клинике, патогенезе и диагностике острого ИМ (Рябыкина Г.В. и

соавт., 2017; Прудников А.Р., 2019; Шальнев В.И., 2019; Mele D. et. al., 2017; Zhang R. et. al., 2017; Daiber A. et. al., 2019; Shahzad S. et. al., 2019; Pei Z.-W. et. al., 2020; Ridke Paul M. et. al., 2020; Medina-Leyte D.J. et. al., 2021; Pérez-Riera A.R. et. al., 2021) и неалкогольной жировой болезни печени (Драпкина О.М. и соавт., 2017; Пестренин Л.Д. и соавт., 2017; Jung J.Y. et. al., 2017; Gonzalez A. et. al., 2020; Tana C. et. al., 2020; Arroyave-Ospina J.C. et. al., 2021; Jichitu A. et. al., 2021; Niederseer D. et. al., 2021). Однако недостаточно изученными остаются некоторые клинические и патогенетические особенности сочетанного течения острого ИМ и СП. В частности, степень вклада в отягощенное течение коморбидной патологии каждого заболевания, а также первичные и вторичные мессенджеры метаболизма NO, системного воспаления, структурно-функционального состояния и ЭДС/С. Для ее характеристики зачастую применяют скорректированные ортогональные системы отведений по Франку и Ма Фи-Парунгао (Рябыкина Г.В. и соавт., 2017; Karisik F. et. al., 2019; Pérez-Riera A.R. et. al., 2021) с отдаленным расположением электродов. Однако система прекардиальных отведений по методике И.Т. Акулиничева, в модификации М.Б. Тартаковского, позволяет снимать потенциалы значительно большей величины, в связи с чем дает возможность уточнять глубину и распространенность некробиотического процесса при различных локализациях ИМ и поэтому может быть полезной для оценки жизнеспособного миокарда у больных с такой патологией.

Позитивное влияние морфолиниевой соли тиазотной кислоты (МСТК) (Опарин А.Г. и соавт., 2016; Малый В.В. и соавт., 2017; Беленичев И.Ф. и соавт., 2019), обезжиренных обогащенных соевых фосфолипидов (ООСФ) (Малый В.В. и соавт., 2017; Молдобаева М.С., 2017; Dickson, E.J. et. al., 2019) и аргинина глутамата (Семенчук С.А. и соавт., 2016; Ellis A.C. et. al., 2016; Melik, Z. et. al., 2017), за счет их плейотропного действия – антиоксидантного, антинитрозивного и противовоспалительного, было исследовано при ИМ и при СП. Комплексное их применение при сочетанной патологии может дать потенцирующий эффект (Филоненко М.В., 2008; Приходько Ю.В., 2010; Семенчук С.А. и соавт., 2016).

С целью прогнозирования течения и исходов острого ИМ применялись различные шкалы оценки риска смерти у больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (Шмидт Е.А. и соавт., 2014; Brilakis E.S. et. al., 2001; Baptista S.B. et. al., 2004; Halkin A. et. al., 2005), и математические модели (Гордиенко А.В. и соавт., 2009; Валуева С.В., 2010; Семакина С.В. и соавт., 2010), однако они не позволяют выявлять самые значимые показатели, максимально влияющие на исход

заболевания, или делают невозможным прогноз при определенных пределах значений показателей. Поэтому поиск математической модели, лишенной этих недостатков, является актуальной проблемой современной внутренней медицины для более точного выявления и своевременной коррекции прогностических маркеров фатальных исходов. Перспективы медикаментозной терапии основных патогенетических звеньев ИМ и СП с применением МСТК, ООСФ и аргинина глутамата, выявляющих мембраностабилизирующее, антиоксидантное и гепатопротекторное действия, при определении прогностически неблагоприятных маркеров такой коморбидности являются перспективными и остаются изученными недостаточно.

**Объект исследования** – клинико-патогенетические особенности течения, прогноз и эффективность лечения острого Q-инфаркта миокарда у больных со стеатозом печени.

**Предмет исследования** – клинические проявления, функциональные и структурные характеристики миокарда и печени, биоэлектрические параметры миокарда, состояние сосудистого эндотелия, показатели кардио- и гепатоспецифических ферментов, липидного обмена, активности системного воспаления, прогностическая значимость математической модели дерева решений, эффективность разработанного комплексного лечения больных инфарктом миокарда в сочетании со стеатозом печени.

**Цель исследования** – повысить эффективность диагностики и лечения, и снизить смертность от исходов инфаркта миокарда у больных с Q-инфарктом миокарда, сочетанным со стеатозом печени, на основе выявления клинико-патогенетических и прогностических особенностей такого сочетания.

**Задачи исследования:**

1. Выяснить особенности клинического течения острого периода Q-ИМ, сочетанного со СП.
2. Проанализировать структурно-функциональные характеристики сердца у больных в остром периоде Q-ИМ при его сочетании со СП.
3. Установить векторкардиографические признаки Q-ИМ и Q-ИМ в сочетании со СП.
4. Определить состояние липидного спектра плазмы крови и эндотелиальной функции при данной сочетанной патологии.
5. Оценить состояние маркеров асептического воспаления у больных в остром периоде Q-ИМ при его сочетании со СП.
6. Выявить прогностически неблагоприятные маркеры течения острого периода Q-ИМ у больных со СП.
7. Определить эффективность лечения Q-ИМ, сочетанного со СП

комбинацией МСТК, ООСФ и аргинина глутамата с учетом выявления прогностически неблагоприятных маркеров течения коморбидной патологии.

**Научная новизна исследования.** В работе найдено дальнейшее развитие представления о взаимномотягочающем влиянии Q-позитивного ИМ и СП. Впервые, при этой сочетанной патологии, выявлены изменения вторичных биологических мессенджеров организма, характеризующиеся увеличением активности маркеров системного воспаления (интерлейкин 6 (ИЛ-6) и СРБ), нарушением эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) при увеличении содержания нитритов и нитратов сыворотки крови и дислипидемией (сочетание фенотипов IIa, IIb и IV с гипоальфахолестеринемией у 64,3 % больных).

Получены новые векторкардиографические данные об изменении ЭДС/С как в области инфаркта миокарда (уменьшение площади петель QRS, их размыкание с появлением вектора повреждения ST, изменение показателей петли Т, замедление распространения импульса по миокарду желудочков), так и в перинфарктной зоне (увеличение площади предсердных петель Р, нарушение внутрипредсердной проводимости, разнонаправленные изменения углового расхождения петель QRS-Р и разряжение отметок времени по петлям QRS). При этом определена высокая степень чувствительности, специфичности и прогностической ценности ВКГ при диагностике острого Q-ИМ, свидетельствующие о целесообразности ее использования и при нетипичном течении ИМ, отрицательных результатах кардиоспецифических ферментов, отсутствии характерных изменений на ЭКГ или при наличии инфарктоподобных ЭКГ. Выделены структурно-функциональные особенности ИМ, сочетанного со СП, которые характеризуются более значительным увеличением полости левого предсердия, снижением фракции выброса и нарушением диастолической функции ЛЖ по сравнению с изолированным Q-ИМ.

Впервые патогенетически обоснована целесообразность использования комбинации препаратов – МСТК и ООСФ, положительно влияющих на липидный спектр плазмы крови, метаболиты системы оксида азота, активность системного воспаления и ЭДС/С при сочетанной патологии.

Впервые, с помощью математического метода – алгоритма дерева решений, реализованного в системе Data Mining, выявлены прогностически значимые лабораторные (нитриты, триглицериды, аспаратаминотрансфераза (АСТ)) и векторкардиографические маркеры острого ИМ и сочетанной патологии (степень размыкания петли QRS,

скорость распространения возбуждения по петлям QRS и T, площадь петель R, угловое расхождение QRS-P) и показано, что использование данной математической модели позволяет прогнозировать благоприятный или неблагоприятный исход с высокой степенью достоверности.

Усовершенствовано комплексное лечение больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, при наличии неблагоприятных маркеров прогноза, заключающееся в применении МСТК и аргинина глутамата, положительно влияющих на клинические, биохимические и электрофизиологические показатели. Впервые, с помощью ВКГ, была показана возможность контроля увеличения объема жизнеспособного миокарда с применением предложенной комбинации препаратов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы обусловлена важностью научной информации, полученной при обследовании, наблюдении и лечении больных с Q-ИМ, сочетанным со СП. Выделен спектр ключевых клинических признаков (в виде синдрома взаимного отягощения), лабораторных (кардио- и гепатоспецифические ферменты, ИЛ-6, СРБ, нитраты и нитриты сыворотки крови, липиды крови), электрофизиологических (ЭКГ, ВКГ) и структурно-функциональных показателей сердца и сосудов (эхокардиография (Эхо-КГ), УЗИ печени и плечевой артерии), свидетельствующих о взаимоотягощающем влиянии патологии сердца и печени. Сформулировано методологическое представление о значении современной ВКГ в диагностике ишемии, повреждения и некроза миокарда. Обоснован патогенетический подход к терапии острого Q-ИМ у больных со СП, и доказана эффективность применения базисного лечения в комбинации с МСТК и ООСФ. Раскрыт прогностический потенциал математической модели (метод дерево решений) в диагностике исхода острого Q-ИМ, сочетанного со СП. Обоснована медикаментозная коррекция с применением МСТК и аргинина глутамата у больных с острым Q-ИМ и СП при наличии прогностически неблагоприятных маркеров прогноза.

Практическая значимость исследования заключается в выделении основных маркеров взаимного отягощения Q-ИМ и СП, позволяющих улучшить диагностику сочетанной патологии: ВКГ-критерии (степень размыкания петель QRS и T, скоростные показатели), параметры эндотелиальной дисфункции (величина прироста диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией и нитриглицерином), показатели системного воспаления (ИЛ-6 и СРБ) и липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП). Апробирована математическая модель (метод дерево решений), которая дает возможность прогнозировать исход острого Q-ИМ, сочетанного со СП, со степенью

вероятности 95,6 %-98,7 % в зависимости от локализации ИМ. Клинически, инструментально и патогенетически обоснован и внедрен в практическое здравоохранение рациональный метод оценки динамики восстановления миокарда (ВКГ) и предложена комбинация препаратов для повышения эффективности его восстановления.

**Методология и методы исследования.** Основу методологии диссертации составляет структура, логическая организация исследования и методы научного познания. Для решения задач, поставленных в работе, вначале были сформированы две группы больных. Основная – пациенты с острым Q-ИМ, сочетанным со СП и группа сравнения – больные только с Q-ИМ. В зависимости от проводимого лечения больные с сочетанной патологией были разделены на три подгруппы. Кроме стандартной оценки качества лечения в работе применен современный метод прогнозирования и выявлены прогностические маркеры. Больные с неблагоприятными маркерами прогноза были разделены на две подгруппы для определения эффективности проводимой терапии. Пациенты обследовались при поступлении в стационар и после курса лечения. Обследование больных выполнено как рандомизированное, контролируемое с применением комплекса клинических, лабораторных (биохимических и иммуноферментных), инструментальных (ЭКГ, ВКГ, Эхо-КГ в М- и В-режимах и доплер-Эхо-КГ, УЗИ плечевой артерии и печени) и прогностических (алгоритм дерево решений) методов исследования, как апробированных и широко применяемых в практике, так и впервые использованных у больных с данной сочетанной патологией. Исследовалась эффективность применения МСТК, ООСФ и аргинина глутамата в сочетании с базисными препаратами, в том числе с учетом прогностических маркеров, у больных с сочетанным течением Q-ИМ и СП. Для анализа полученных данных применялись современные методы статистической обработки (параметрические и непараметрические). Это позволило получить научные результаты, обладающие признаками достоверности. В качестве методов научного познания использовались: эмпирический (наблюдение, измерение, описание), теоретический (анализ, синтез, абстрагирование, индукция, дедукция) и математический (формализация) методы.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические проявления острого периода Q-ИМ у больных со СП отличаются большей степенью выраженности и проявляются в виде синдрома взаимногоотягощения.

2. Структурно-функциональные изменения сердца при сочетанном течении острого Q-ИМ и СП характеризуются увеличением полостей левых камер сердца, нарушением систолической и диастолической

функции ЛЖ.

3. Векторкардиографическая диагностика с использованием новой аппаратуры позволяет определять нарушение электрической активности сердца у больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, что проявляется в зоне некроза смещением петель QRS в противоположную сторону от области пораженного миокарда, уменьшением их площади, замедлением возбуждения в миокарде, размыканием петель QRS, изменениями петли Т. В перинфарктной зоне регистрируются разряжение отметок времени по петлям QRS и увеличение площади предсердных петель при нарушении внутрипредсердной проводимости и процессов реполяризации в предсердиях.

4. Сочетанная патология сердца и печени, активируя вторичные биологические мессенджеры, увеличивает степень системного воспаления и эндотелиальную дисфункцию, существенно нарушает интерлейкиновый и липидный статус.

5. Апробация математической модели дерево решений позволяет оценить прогноз фатальных исходов ИМ у больных со СП на основании изучения основных патогенетических и инструментальных показателей.

6. Разработан эффективный способ лечения Q-ИМ, сочетанного со СП, при наличии прогностически неблагоприятных маркеров их течения с использованием комбинации препаратов МСТК и аргинина глутамата в качестве комплексной терапии, которая существенно уменьшает клинико-патогенетические проявления сочетанной патологии с расширением зоны жизнеспособного миокарда.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины: стратификационные критерии, рандомизация, адекватность математических методов обработки данных поставленным задачам. Результаты получены с применением сертифицированного оборудования. Все выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых изданиях, критические замечания отсутствуют. Основные положения диссертации доложены на XVII (Тюмень, 2010), XX (Тюмень, 2013), XXII (Тюмень, 2015), XXV (Тюмень, 2018) и XXVI (Тюмень, 2019) ежегодных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы кардиологии»; Всероссийском научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология 2011» (Москва, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине» (Санкт-

Петербург, 2011); XVIII (Санкт-Петербург, 2012) межгородской конференции молодых ученых и юбилейной XX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием (Санкт-Петербург, 2014) «Актуальные проблемы патофизиологии»; IV Всеукраинской научно-практической INTERNET-конференции «Статистический и интеллектуальный анализ данных в медико-гуманитарных исследованиях (SIAD-2013)» (Луганск, 2013); Международном медицинском конгрессе: EUROMEDICA HANNOVER (Германия, Ганновер, 2013, 2015); VII научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика – 2015» (Москва, 2015); 55-й юбилейной (Актюбинск, 2015) и 56-й (Актюбинск, 2016) научных конференциях студентов и молодых ученых Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова с международным участием; 81-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 81-летию КГМУ «Молодежная наука и современность» (Курск, 2016); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармакологии и фармакотерапии» (Узбекистан, Ургенч, 2021).

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность отделений интенсивной терапии больниц Луганской Народной Республики и в учебный процесс кафедр терапевтического профиля ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, из которых 23 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК ЛНР, 5 статей – в профессиональных журналах и научных сборниках, 17 тезисов – в сборниках материалов конгрессов, форумов и научно-практических конференций. Получен патент Украины на полезную модель.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 407 страницах компьютерного набора текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, 5 разделов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 204 работы кириллицей и 160 – латиницей. Диссертация иллюстрирована 121 таблицей и 64 рисунками. Представлены 5 клинических наблюдений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено у 395 больных с острым Q-ИМ, которые лечились в инфарктном отделении Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 1 в период с 2009 по 2011 гг., в том числе у 216 больных с острым Q-ИМ, сочетанным со СП, и у 179 больных с острым Q-ИМ без СП. У 179 больных с Q-ИМ средний возраст составил  $63,6 \pm 2,62$  года. Преобладали мужчины – 97 человек (54,49 %). Средний возраст больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, составил  $58,8 \pm 2,7$  лет. Мужчины – 54,63 % (118 больных). В качестве контрольных использовались результаты обследования 34 здоровых добровольцев (мужчин – 19, женщин – 15).

Больные были госпитализированы в первые 24 часа от начала развития кардиальной симптоматики. Диагноз ИМ устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2008, 2012). СП диагностировали в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Украины от 13.06.2005 года № 271 по ультразвуковым признакам жировой дистрофии печени (Биссет Р.А.Л., Хан А.Н., 2007), отрицательным серологическим маркерам вирусного гепатита В и С, отсутствию антиядерных антител (скрининг- ANA) и отклонений функциональных печеночных тестов, злоупотребления алкоголем и приема гепатотоксических медикаментов. Золотой стандарт верификации СП – биопсию печени провести не представлялось возможным, так как больные находились в остром периоде ИМ.

Критериями включения в исследование, кроме наличия диагностированных болезней, были: согласие на участие в исследовании, приверженность к предложенному варианту лечения. Критериями исключения были: больные с повторным ИМ и ИМ без зубца Q, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, более поздними сроками доставки в стационар, органическими поражениями клапанов и острой левожелудочковой недостаточностью III-IV класса по Killip-Kimbal, сахарным диабетом, ожирением, вирусным гепатитом В и С, аутоиммунным гепатитом, циррозом и опухолями печени, злоупотреблением алкоголя и приемом гепатотоксических медикаментов.

У всех больных определяли клинические и биохимические показатели унифицированными методами (Камышников В.С., 2009): клинический анализ крови, маркеры некроза миокарда (тропонин I), трансаминазы (аланинаминотрансфераза (АЛТ), АСТ), билирубин,

коагулограмму, глюкозу, электролиты (натрий и калий сыворотки крови), мочевины и креатинин крови, липидный спектр плазмы крови. Дополнительно вычислялись коэффициенты:  $K_1 = \text{ХС ЛПВП/ОХС}$ ,  $K_2 = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$ , где  $K_1$  отражает холестеринацепторные свойства ЛПВП,  $K_2$  – концентрацию в сыворотке крови ХС-нелПВП (Фадеев Г.Д., 2008). Концентрацию ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных реактивов фирмы «Eucardio» (США), уровень СРБ – в плазме крови унифицированным ультрачувствительным методом. Стабильные метаболиты NO в сыворотке крови – нитрит-анионы ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат-анионы ( $\text{NO}_3^-$ ) – определялись спектрофотометрическим методом (Орлова О. А. и др., 2003). Скрининг-ANA (антиядерные антитела) определялись унифицированным иммунофлуоресцентным методом. Для исключения фиброза печени определен индекс FIB-4, который рассчитывался с помощью онлайн-калькулятора с порогом выявления 1,3.

ЭКГ и ВКГ осуществляли с использованием усовершенствованного полиграфа с высокой разрешающей способностью (до 3000 раз) на кардиодиагностическом многофункциональном комплексе МТМ-СКМ Северодонецкого научно-производственного предприятия «Микротерм», Украина. Эхо-КГ в М- и В-режиме и доплер-Эхо-КГ, УЗИ плечевой артерии (ЭЗВД и ЭНВД) и печени проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай). С целью исключения фиброза печени применяли импульсно-волновую эластометрию с оценкой морфологической стадии фиброза по шкале Метавир.

Для прогнозирования исходов течения ИМ применен алгоритм дерева решений, реализованный в программном пакете Deductor Studio Academic, который является полноценной аналитической платформой, поддерживающей технологии Data Mining (Степанов Р.Г., 2008).

Тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена 82 больным с Q-ИМ (47,9 %) и 115 больным с Q-ИМ и СП (52,2 %). Остальным больным ТЛТ не выполнена в связи с наличием относительных или абсолютных противопоказаний. При этом эффективный тромболизис зарегистрирован у 44 больных с Q-ИМ (24,6 %) и у 72 больных с сочетанной патологией (33,3 %). Основными тромболитическими агентами были стрептокиназа фирмы «Фармак» в дозе 1,5 млн ЕД и актелизе в общей дозе 100 мг. Техническая возможность выполнения первичной ангиопластики отсутствовала.

В зависимости от проводимого лечения больные с Q-ИМ, сочетанным со СП, были разделены на три подгруппы. Первая

подгруппа (30 человек) получала терапию (базисную) в соответствии с протоколом оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST и Q-ИМ (приказ Министерства здравоохранения Украины № 436 от 03.07.2006 года), включающую тромболитики, антикоагулянты, дезагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты или сиднонимины, ингибиторы АПФ, статины, анальгетики, петлевые диуретики. Больные 2-й подгруппы (32 человека) дополнительно к базисной терапии получали МСТК («Тиотриазолин», «Галичфарм») (в первые пять дней внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день – в таблетках по 100 мг 3 раза в день). Пациенты 3-й подгруппы (34 человека), кроме базисной терапии, принимали МСТК («Тиотриазолин», «Галичфарм») в сочетании с ООСФ («Энерлив», «Berlin-Chemie») (по 2 капсулы 3 раза в сутки (1,8 г/сут) до еды). Длительность курса лечения составляла 21-23 дня.

Для изучения влияния метаболического лечения на фоне базисной терапии, у больных (120 человек) с сочетанным течением Q-ИМ и СП были выявлены прогностические маркеры: возраст, лабораторные (нитриты, ТГ, АСТ) и векторкардиографические (степень размыкания петли QRS, скорость распространения возбуждения по петлям QRS и Т, площадь петель Р, угловое расхождение QRS-Р). При выявлении неблагоприятных маркеров прогноза больные методом случайной выборки были разделены на две подгруппы: 4-ю (36 человек) и 5-ю (33 человека). Больные 4-й подгруппы дополнительно к базисному лечению и МСТК (в первые пять дней внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день – в таблетках по 100 мг 3 раза в день) получали аргинина глутамат («Глутаргин», «Здоровье») 4 % раствор по 50 мл внутривенно на 150 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10-12 дней с переходом на пероральный прием препарата по 750 мг трижды в сутки в течение 10 дней). Больным 5-й подгруппы назначался МСТК и ООСФ в тех же дозах и с той же продолжительностью, что и больным 3-й подгруппы. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи компьютерной программы Statistica 6.1. Для сравнения результатов исследования при параметрическом распределении изучаемых величин использовали t-критерий Стьюдента, при непараметрическом – Т критерии Вилкоксона и U-Манна-Уитни.

#### **Результаты собственных исследований и их обсуждение.**

Клиническая картина острого периода Q-ИМ, сочетанного со СП, проявилась следующими синдромами: сердечной недостаточности (81,0 %), аритмическим (84,3 %), диспепсическим (30,0 %) и астено-

невротическим (60,2 %) и вариантами течения ИМ – ангинозным (84,7 %), гастралгическим (2,8 %), аритмическим (6,9 %) и астматическим (1,4 %). Острый период Q-ИМ без СП клинически характеризуется синдромами: сердечной недостаточности (64,2 %), аритмическим (65,9 %), астено-невротическим (49,9 %) и вариантами течения ИМ – ангинозным (87,7 %), бессимптомным (2,8 %) и малосимптомным (9,5 %).

До госпитализации у трети пациентов со СП был дискомфорт в правом подреберье на фоне избыточной массы тела (ИМТ  $28,5 \pm 0,8$ ). Печень была у края реберной дуги. При УЗИ печени диагностирован СП с учетом повышения эхогенности, нечеткости сосудистого рисунка и дистального затухания эхосигнала. Среди всех пациентов с сочетанной патологией при УЗИ печени СП I и II стадий диагностирован поровну.

Расчетный индекс FIB-4 составил  $0,15 \pm 0,04$ , проведенная импульсно-волновая эластометрия соответствовала F0 стадии фиброза по шкале Метавир, что исключало наличие фиброза. В скрининг-ANA тесте в реакции иммунофлюоресценции свечение не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии антиядерных антител.

При сочетанном течении острого Q-ИМ и СП у больных с разными локализациями ИМ структурно-функциональные изменения сердца проявляются его ремоделированием в виде увеличения полости ЛЖ на 17,3 % ( $p < 0,001$ ) и левого предсердия (ЛП) на 19,1 % в 80,6 % случаев ( $p < 0,001$ ), снижения фракции выброса (ФВ) на 31,9 % ( $p < 0,001$ ) и нарушения диастолической функции ЛЖ различной степени выраженности. В сравнении с группой больных с ИМ при сочетанной патологии ниже фракция выброса в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ), в 2-4 раза больше регистрируется больных с псевдонормальным и рестриктивным типами трансмитрального кровотока.

Выявлены основные векторкардиографические признаки острого периода ИМ (Таблица 1). Векторкардиографически острый период ИМ проявляется смещением петель QRS в противоположную сторону от области пораженного миокарда; уменьшением их площади в 1,3-13 раз ( $p < 0,05-0,001$ ) как результат уменьшения ЭДС/С; замедлением возбуждения в миокарде в виде локальной внутрижелудочковой блокады, проявляющейся в изменении пространственной ориентации и формы петель QRS, извращением направления их трассы, сгущением отметок времени по петлям QRS ( $p < 0,05-0,001$ ), наличием перекрестов петель; нарушением процессов реполяризации, заключающихся в размыкании петель QRS с появлением вектора повреждения ST, направленного в сторону пораженного миокарда, расположением петли Т вне петли QRS, перекрестом петель Т, разнонаправленными

изменениями площади петель Т ( $p < 0,05-0,001$ ), скоростных показателей ( $p < 0,001$ ) и углового расхождения петель QRS-T ( $p < 0,05-0,001$ ) при уменьшении максимального вектора петель Т ( $p < 0,05-0,01$ ).

В остром периоде ИМ в перинфарктной зоне векторкардиографически регистрируются разряжение отметок времени по петлям QRS ( $p < 0,05-0,001$ ) и увеличение площади предсердных петель в 1,7-3,8 раз ( $p < 0,05-0,001$ ) как отражение компенсаторной гемодинамической нагрузки на относительно интактные отделы желудочков и предсердия при нарушении внутрипредсердной проводимости (сгущении и/или разряжении отметок времени по петлям Р,  $p < 0,001$ ) и нарушении процессов реполяризации в предсердиях в виде разнонаправленных изменений углового расхождения петель QRS-P ( $p < 0,05-0,001$ ).

Таблица 1 – Векторкардиограмма в остром периоде Q-ИМ

| В ИНФАРКТНОЙ ЗОНЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Уменьшение площади петли QRS в 1,3-13 раза со смещением ее в сторону от зоны инфаркта;</li> <li>2. Замедление внутрижелудочковой проводимости с изменением направления трассы петли QRS и появлением на ней перекрестов.</li> <li>3. Размыкание петли QRS с наличием вектора ST и уменьшением максимального вектора петлей Т.</li> <li>4. Изменения разнонаправленного характера скорости, площади, формы и положения петлей Т, а также углового расхождения петель QRS-T.</li> </ol> |
| В ПЕРИИНФАРКТНОЙ ЗОНЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение площади петли Р в 1,7-3,8 раза.</li> <li>2. Ускорение или замедление распространения возбуждения по миокарду предсердий (по петлям Р) с разнонаправленными изменениями углового расхождения петель QRS-P.</li> <li>3. Увеличение скорости распространения возбуждения в интактных областях миокарда левого желудочка.</li> </ol>                                                                                                                                           |

При сочетанном течении ИМ и СП при задне-нижней локализации ИМ отмечается уменьшение скоростных показателей в области вектора начального отклонения петли QRS в  $BA_2$  (в 1,3 раза – с  $13,39 \pm 1,88$  до  $10,09 \pm 0,35$  мВ/с), которое достоверно только в группе с сочетанной патологией ( $p < 0,001$ ). Это указывает на нарушение внутрижелудочковой проводимости в зоне некробиоза, выраженное в большей степени у больных с ИМ и СП, чем в группе больных с ИМ без СП. Размыкание петлей QRS и Т в  $BA_1$  составило в группе больных с ИМ  $0,97 \pm 0,17$  мм, при сочетанном течении ИМ и СП –  $1,62 \pm 0,16$  мм с

достоверным их отличием (в 1,67 раза,  $p < 0,01$ ) как отражение повреждения миокарда, в большей степени выраженное при сочетанной патологии. Сгущение отметок времени в конечной части петли Т в  $BA_3$  было более существенно при сочетанном течении ИМ и СП (в 2,7 раза, с  $6,49 \pm 1,62$  до  $2,43 \pm 0,39$  мВ/с;  $p < 0,05$ ), чем при ИМ (в 1,9 раза, с  $6,49 \pm 1,62$  до  $3,49 \pm 0,46$  мВ/с), что подтверждает нарушение поздней реполяризации в зоне некробиоза. При сопоставлении с группой больных с ИМ, у больных с сочетанным течением ИМ и СП скорость распространения возбуждения по миокарду в области вектора начального отклонения достоверно увеличена в  $BA_1$  (с  $11,46 \pm 4,49$  до  $15,24 \pm 0,29$  мВ/с;  $p < 0,001$ ) и в  $BA_4$  (с  $9,47 \pm 1,69$  до  $11,38 \pm 0,32$  мВ/с;  $p < 0,01$ ), что может свидетельствовать о преимущественной компенсаторной гемодинамической нагрузке в передней стенке ЛЖ и в области верхушки у больных с сочетанной патологией.

У больных с ИМ задне-боковой стенки ЛЖ, сочетанным со СП, по сравнению с больными с ИМ без СП, регистрируется достоверное сгущение отметок времени в начальной части петли QRS во второй (с  $28,92 \pm 3,24$  до  $19,22 \pm 0,90$  мВ/с;  $p < 0,001$ ) и третьей проекциях (с  $41,96 \pm 5,71$  до  $23,37 \pm 1,51$  мВ/с;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о более выраженном нарушении проводимости в зоне некробиоза у больных с сочетанной патологией. Повреждение миокарда в большей мере выражено в группе больных с ИМ и СП ( $p < 0,01$ ), на что указывает степень размыкания петель QRS и Т:  $1,18 \pm 0,13$  мм, по сравнению с группой больных с ИМ –  $0,49 \pm 0,02$  мм. Кроме этого, в области передней стенки ЛЖ, верхушки и базальных отделах желудочков гемодинамическая перегрузка у больных с сочетанной патологией проявляется более выраженным (достоверным) увеличением скорости распространения возбуждения по миокарду в области вектора конечного отклонения в четвертой (с  $14,48 \pm 1,80$  до  $23,79 \pm 1,9$  мВ/с;  $p < 0,001$ ) и пятой проекциях (с  $12,58 \pm 1,37$  до  $21,95 \pm 1,79$  мВ/с;  $p < 0,01$ ) при увеличении максимального вектора петель QRS в  $BA_{1,4,5}$  ( $p < 0,05-0,001$ ). В группе больных с сочетанной патологией, по сравнению с группой больных с ИМ, отмечается более выраженное нарушение проводимости по предсердиям в виде преимущественного сгущения отметок времени во всех проекциях в 1,2-1,7 раза ( $p < 0,05-p < 0,001$ ).

В группе с обширным ИМ передней стенки ЛЖ, сочетанным со СП, выявлено менее выраженное нарушение скоростных показателей в начальной части петли QRS (в 1,5 раза) в  $BA_4$  (с  $40,23 \pm 3,02$  до  $27,52 \pm 1,05$  мВ/с;  $p < 0,001$ ) и  $BA_5$  (с  $44,70 \pm 4,03$  до  $31,26 \pm 1,71$  мВ/с;  $p < 0,001$ ), по сравнению с изолированным ИМ (в 1,8 раза, с  $40,23 \pm 3,02$  до  $22,36 \pm 1,75$  мВ/с;  $p < 0,001$ ; и с  $44,70 \pm 4,03$  до  $23,66 \pm 2,11$  мВ/с;  $p < 0,001$

соответственно). Полученные результаты могут быть обусловлены наличием у больных с ИМ, сочетанным со СП, нетрансмурального повреждения миокарда в сравнении с ВКГ-данными больных с ИМ, имеющих в 50 % случаев трансмуральное поражение стенки сердца. У больных с сочетанным течением ИМ и СП наблюдается более значимое размыкание петель QRS-T в первой проекции –  $2,37 \pm 0,34$  мм ( $p < 0,001$ ), по сравнению с группой больных с ИМ –  $0,48 \pm 0,11$  мм, что может свидетельствовать о повреждении большей площади миокарда. Также определяется более выраженная перегрузка высоких отделов передней стенки ЛЖ, что подтверждается разряжением отметок времени в области начального отклонения петель QRS в первой проекции (с  $11,46 \pm 4,49$  до  $13,28 \pm 0,67$  мВ/с;  $p < 0,01$ ) при отсутствии достоверных изменений у больных с изолированным ИМ. Также регистрируется более значимое, достоверное нарушение внутрипредсердной проводимости (сгущении отметок времени по петлям Р в  $BA_1$ , в конечной части в  $BA_2$  ( $p < 0,05$ ) и по всей трессе в  $BA_{4,5}$  ( $p < 0,001$ )).

Таким образом, особенностью сочетанного течения Q-ИМ ЛЖ и СП, по сравнению с группой больных с ИМ, является большая площадь повреждения миокарда ЛЖ (в 1,7-4,9 раза;  $p < 0,01-0,001$ ), более выраженные нарушения внутрижелудочковой проводимости в зоне некролиза ( $p < 0,001$ ), компенсаторная гемодинамическая перегрузка интактных областей ЛЖ ( $p < 0,05-0,001$ ) и замедление внутрипредсердной проводимости ( $p < 0,05-0,001$ ).

Перегрузка ЛП при ИМ, сочетанном со СП, проявляется как увеличением его полости, так и повышением электрической активности миокарда предсердия, что подтверждается положительной корреляцией высокой степени между размером полости ЛП (при Эхо-КГ) и площадью предсердной петли Р (при ВКГ в  $BA_2$ ) ( $r = + 0,85$ ,  $p < 0,01$ ).

У 170 из 179 больных (94,9 %) с Q-ИМ и у всех пациентов с Q-ИМ и СП был определен сывороточный уровень сердечного тропонина I, составивший  $5,726 \pm 0,513$  нг/мл у больных с Q-ИМ и  $8,662 \pm 2,122$  нг/мл у больных с Q-ИМ, сочетанным со СП (при норме 0-0,5 нг/мл), что подтверждало наличие некроза миокарда.

У 115 больных (64,2 %) с Q-ИМ повышение АЛТ наблюдалось на  $2,64 \pm 0,36$  день до  $2,21 \pm 0,48$  ммоль/л с уменьшением/нормализацией этого показателя на  $7,14 \pm 0,89$  день до  $1,08 \pm 0,42$  ммоль/л. Повышенная концентрация АСТ на  $2,25 \pm 0,29$  день в пределах  $1,49 \pm 0,30$  ммоль/л значительно снизилась к  $6,71 \pm 0,89$  дню до  $0,65$  ммоль/л. У 88 из 216 пациентов (40,74 %) с Q-ИМ, сочетанным со СП, содержание в плазме крови АЛТ и АСТ увеличилось к  $3,19 \pm 0,55$  и  $3,15 \pm 0,45$  дням до  $1,34 \pm 0,12$  ммоль/л и  $1,07 \pm 0,17$  ммоль/л соответственно. При этом отмечалась

уменьшение или нормализация АЛТ на  $8,28 \pm 0,79$  день до  $0,50 \pm 0,04$  ммоль/л и АСТ – на  $7,89 \pm 0,75$  день до  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/л. Так, у пациентов с Q-ИМ и СП повышение АЛТ и АСТ происходило на 1 день позже и уменьшение/нормализация этих показателей также занягивалось на 1-2 дня, по сравнению с группой больных с Q-ИМ без СП.

Анализ липидного спектра плазмы крови (Таблица 2) у 41 больного с Q-ИМ, по сравнению с контролем, свидетельствовал о достоверном повышении уровня ОХС (на 17,4 %;  $p < 0,001$ ), ТГ (на 48,4 %;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП (на 33,2 %;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПОНП (в 2,1 раза,  $p < 0,05$ ) и КА (в 2,2 раза;  $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечалось уменьшение содержания антиатерогенного ХС ЛПВП (на 31,1 %;  $p < 0,001$ ). У больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, были повышены ОХС на 22,7 % ( $p < 0,001$ ), ТГ – на 59,5 % ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП – на 45 % ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПОНП – в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), КА – в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) при снижении ХС ЛПВП на 40,5 % ( $p < 0,001$ ). В группах больных Q-ИМ и сочетанным течением Q-ИМ и СП выявлено снижение коэффициента  $K_1$  (на 40,6 % и 50 %) и увеличение коэффициента  $K_2$  (на 40,8 % и 54,3 % соответственно). Изменения липидного спектра плазмы крови у больных с Q-ИМ и у больных с сочетанной патологией были однонаправленными. Однако, у пациентов с Q-ИМ и СП, по сравнению с больными с Q-ИМ, содержание в плазме крови ХС ЛПВП на 13,7 % ниже ( $p < 0,05$ ). Это сопровождалось повышением коэффициента атерогенности на 28,4 %, уменьшением коэффициента  $K_1$  на 15,8% и увеличением коэффициента  $K_2$  на 9,6% ( $p < 0,01$ ).

В группах больных отмечалось достоверно меньшее значение диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). При Q-ИМ и Q-ИМ, сочетанном со СП, данный показатель значимо не отличался. Однако, выраженность ЭЗВД в фазу реактивной гиперемии у больных с ИМ и сочетанной патологией в сравнении с контрольной группой оказалась существенно ниже ( $p < 0,001$ ). При анализе результатов пробы в группах больных зарегистрировано два типа реакций: вазоконстрикция и недостаточная вазодилатация. Извращенная реакция сосудистого русла в виде констрикции плечевой артерии в ответ на увеличение скорости потока крови зарегистрирована у 36,6 % больных (15 человек) с Q-ИМ и у 38,8 % больных (19 пациентов) с Q-ИМ, сочетанным со СП. В остальных случаях наблюдалась недостаточная вазодилатация. Так, выявлена недостаточная степень прироста ЭЗВД при проведении манжеточной пробы у больных с Q-ИМ и Q-ИМ, сочетанным со СП. По сравнению с группой контроля этот показатель оказался ниже в 2,2 и 2,4 раза соответственно. При этом извращенная реакция сосудистого русла встречалась с одинаковой

частотой. Нитроглицерининдуцированная вазодилатация на 3-й минуте пробы у больных обеих групп была менее 15 %, что достоверно ниже в сравнении с контролем – в 1,4 раза ( $p<0,001$ ) (Таблица 3).

Таблица 2 – Липидный спектр плазмы крови у обследованных больных

| Показатели           | Контроль<br>(n=34) | Больные с ИМ<br>(n=41) | Больные с ИМ и<br>СП (n=49) |
|----------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------|
| ОХС,<br>ммоль/л      | 4,59±0,07          | 5,39±0,12***           | 5,68±0,11***                |
| ТГ,<br>ммоль/л       | 1,26±0,05          | 1,87±0,06***           | 2,01±0,09***                |
| ХС ЛПВП,<br>ммоль/л  | 1,48±0,03          | 1,02±0,04***           | 0,88±0,04***♦               |
| ХС ЛПНП,<br>ммоль/л  | 2,80±0,07          | 3,73±0,10***           | 4,06±0,14***                |
| ХС ЛПОНП,<br>ммоль/л | 0,31±0,01          | 0,65±0,07*             | 0,74±0,07***                |
| КА, ед.              | 2,14±0,08          | 4,65±0,25***           | 5,97±0,29***♦♦              |
| K <sub>1</sub> , ед. | 0,32±0,01          | 0,19±0,01***           | 0,16±0,01***♦♦              |
| K <sub>2</sub> , ед. | 3,11±0,07          | 4,38±0,11***           | 4,80±0,11***♦♦              |

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$  по сравнению с контрольной группой;

♦ –  $p<0,05$ ; ♦♦ –  $p<0,01$  по сравнению с группой с ИМ

Содержание стабильных метаболитов NO (Таблица 3) в сыворотке крови было повышено в группах больных по сравнению с контролем. У пациентов с Q-ИМ и при сочетании Q-ИМ и СП уровень нитритов увеличен в 2,6 раза ( $p<0,001$ ) и нитратов – в 1,3 раза ( $p<0,001$ ). У больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, содержание метаболитов NO достоверно не отличалось от показателей в группе больных с Q-ИМ.

У больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, происходит патогенетически обусловленное понижение уровня ЛПВП из-за недостаточного количества апопротеинов и фосфолипидов для их построения на фоне снижения активности эндотелиальной и печеночной липопротеинлипазы, что способствует окислению липидов с активацией i-NOS и образованию нитритов и нитратов. Так, установлена отрицательная корреляция между ЛПВП и нитритами ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$ ) и ЛПВП и нитратами ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,05$ ). При ИМ и СП нарушается метаболизм и транспорт L-аргинина, образование реактивных форм кислорода при экспрессии iNOS, с образованием

стабильных метаболитов NO, что сопровождается подавлением сосудорасширяющего действия NO и подтверждается отрицательной корреляционной связью между нитритами и нитратами и ЭЗВД ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3 – Показатели эндотелиальной функции у обследованных больных

| Показатели                              | Контроль<br>(n=34) | Больные с ИМ<br>(n=41) | Больные с ИМ и<br>СП (n=49) |
|-----------------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------|
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л | 8,76±0,64          | 22,96±2,01***          | 22,50±0,41***               |
| NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л | 24,77±4,09         | 32,09±0,64***          | 32,62±0,88***               |
| Диаметр<br>плечевой<br>артерии, мм      | 5,49±0,08          | 3,67±0,06***           | 3,99±0,12***                |
| ЭЗВД, %                                 | 14,13±0,22         | 6,34±0,21***           | 5,86±0,22***                |
| ЭНВД, %                                 | 16,61±0,29         | 12,32±0,22***          | 11,96±0,20***               |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

В группах больных отмечается повышение уровней ИЛ-6 и СРБ (Таблица 4). У пациентов с Q-ИМ отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в 3,7 раза, а при сочетанном течении ИМ и СП – в 3,9 раза по сравнению с контрольной группой. У больных с Q-ИМ СРБ увеличен в 3,6 раза, при сочетании Q-ИМ и СП – в 3,8 раза по сравнению с контрольной группой. При этом не выявлены достоверные различия ИЛ-6 и СРБ между группой больных с ИМ и сочетанной патологией.

Таблица 4 – ИЛ-6 и СРБ у обследованных больных

| Показатели  | Контроль<br>(n=34) | Больные с ИМ<br>(n=41) | Больные с ИМ и<br>СП (n=49) |
|-------------|--------------------|------------------------|-----------------------------|
| ИЛ-6, пг/мл | 38,74±3,29         | 142,38±13,26<br>***    | 147,15±12,61 ***            |
| СРБ, мг/л   | 1,98±0,14          | 7,19±0,16<br>***       | 7,53±0,14 ***               |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

Гиперэкспрессия цитокинов способствует оксидативному стрессу с апоптозом кардиомиоцитов при цитотоксическом действии пероксинитрита на миокард, что выражается в повреждении миокарда,

снижении сократительной функции ЛЖ и уменьшении электрической активности миокарда. Так, определяется положительная корреляционная связь между содержанием ИЛ-6 и размыканием петли QRS (при ВКГ) ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ), отрицательная корреляционная зависимость между ИЛ-6 и ФВ ЛЖ (при Эхо-КГ) ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ) и между содержанием ИЛ-6 и площадью петель QRS (при ВКГ) ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

У всех обследованных больных ангинозная боль была купирована в течение первых двух часов от начала заболевания. Базисные препараты у больных 1-й подгруппы позволили купировать аритмии в 66,7 % случаев, уменьшить класс острой левожелудочковой недостаточности у 50 % больных и проявления астено-невротического синдрома – в 48,0 % случаев. Однако под влиянием терапии отсутствовала динамика диспепсического синдрома. Применение МСТК в сочетании с базисными препаратами обусловило достижение более отчетливого клинического эффекта. Исчезли аритмии в 81,3 % случаев, проявления острой левожелудочковой недостаточности – у 68,9 %, астено-невротического синдрома – у 52,2 % и диспепсического синдромов – у 60,0 % больных. Самые благоприятные сдвиги в клиническом течении сочетанной патологии получены под влиянием комплексной терапии с одновременным применением базисных препаратов, МСТК и ООСФ. Наблюдается купирование аритмий в 91,2 % случаев, уменьшение проявлений сердечной недостаточности в 75,0 %, астено-невротического – в 65,0 % и диспепсического синдромов – в 81,8 % случаев.

У 12 пациентов (40,0 %) в подгруппе больных, получавших базисную терапию, повышение АЛТ наблюдалось до  $1,5 \pm 0,28$  ммоль/л и АСТ – до  $1,16 \pm 0,48$  ммоль/л на  $3,20 \pm 0,37$  день с нормализацией этих показателей на  $10,60 \pm 1,12$  день до  $0,48 \pm 0,05$  ммоль/л и до  $0,39 \pm 0,04$  ммоль/л соответственно. В 42,9 % случаях (15 человек) в подгруппе больных, помимо базовой терапии принимавших МСТК, содержание в плазме крови АЛТ и АСТ увеличилось к  $3,57 \pm 0,19$  и  $3,50 \pm 0,67$  дням до  $1,26 \pm 0,20$  ммоль/л и  $1,01 \pm 0,23$  ммоль/л. При этом отмечалась нормализация АЛТ на  $9,00 \pm 1,58$  день до  $0,45 \pm 0,03$  ммоль/л и уменьшение АСТ – на  $7,40 \pm 1,17$  день до  $0,49 \pm 0,11$  ммоль/л. В подгруппе больных, получавших комбинацию препаратов МСТК и ООСФ на фоне базовой терапии, у 16 больных (47,1 %) на  $2,89 \pm 0,92$  день отмечалось увеличение АЛТ до  $1,31 \pm 0,18$  ммоль/л и АСТ – до  $1,06 \pm 0,26$  ммоль/л. Нормализация или уменьшение АЛТ и АСТ регистрировалась на  $6,67 \pm 1,09$  день до  $0,53 \pm 0,07$  ммоль/л и до  $0,39 \pm 0,05$  ммоль/л соответственно. Так, применение МСТК и ООСФ у больных с острым ИМ, сочетанным со СП, способствовало более быстрой (на 2-3 дня) нормализации функционального состояния печени.

Наиболее выраженная положительная динамика плазменных липидов отмечалась в 3-й подгруппе больных (Таблица 5): уменьшилась концентрация ОХС на 8,2 %, ТГ – на 11,7 %, ХС ЛПНП – на 8,9 % и ХС ЛПОНП – на 21,1 % и снизился КА на 14,8 %. Увеличился антиатерогенный ХС ЛПВП на 3,3 % и его холестерин-акцепторные свойства (увеличился коэффициент  $K_1$ ,  $p<0,001$ ). У всех обследованных больных под влиянием лечения определялось снижение содержания стабильных метаболитов NO в сыворотке крови. У больных 1-й подгруппы уровень нитритов снизился на 13,6 % (с  $21,35\pm0,82$  до  $18,44\pm0,88$  мкмоль/л;  $p<0,01$ ), 2-й подгруппы – на 28,9 % (с  $22,31\pm0,57$  до  $15,85\pm0,32$  мкмоль/л;  $p<0,001$ ), 3-й подгруппы – на 33,7 % (с  $23,31\pm0,72$  до  $15,44\pm0,45$  мкмоль/л;  $p<0,001$ ). Содержание нитратов уменьшилось на 10,9 % (с  $31,48\pm1,25$  до  $28,39\pm1,03$  мкмоль/л;  $p<0,01$ ), на 17,1 % (с  $33,68\pm1,04$  до  $27,93\pm1,08$  мкмоль/л;  $p<0,001$ ) и на 18,1 % (с  $33,69\pm1,01$  до  $27,60\pm0,76$  мкмоль/л;  $p<0,001$ ) соответственно. В процессе лечения отмечается достоверное снижение уровня СРБ в плазме крови: в 1-й подгруппе больных – на 30,2 % (с  $7,31\pm0,33$  до  $5,10\pm0,20$  мг/л;  $p<0,01$ ), во 2-й подгруппе – на 32,8 % (с  $7,51\pm0,24$  до  $5,05\pm0,13$  мг/л;  $p<0,001$ ), в 3-й подгруппе – на 35,2 % (с  $7,41\pm0,23$  до  $4,81\pm0,12$  мг/л;  $p<0,001$ ).

Базисное лечение больных с острым ИМ с зубцом Q, сочетанным со СП, способствовало уменьшению суммарной площади петель QRS на 42,6 % ( $p<0,01$ ) и их максимального вектора в  $BA_{2,3,5}$  на 11,7-33,0 % ( $p<0,05-0,01$ ), замедлению проведения импульса по миокарду желудочков (в  $BA_{1,2,3}$ ,  $p<0,05$ ) на 11,7-59,2 % при нормализации скорости в  $BA_4$  ( $p<0,05$ ) в области вектора начального (с  $10,88\pm0,19$  до  $9,75\pm1,12$  мВ/с) и конечного отклонений (с  $20,87\pm1,82$  до  $15,69\pm1,68$  мВ/с); уменьшению размыкания петель QRS и T на 60,2-71,4 %, площади петель T на 49,8-55,7% в  $BA_{2,3,5}$  ( $p<0,05-0,01$ ) при увеличении максимального вектора на 72,1-77,4% в  $BA_{3,4,5}$ , скорости проведения импульса по всем петлям T на 14,7-68,8% ( $p<0,05-0,001$ ) и углового расхождения петель QRS-T в  $BA_5$  на 54,3% (с  $48,88\pm15,37$  до  $75,44\pm15,07^\circ$ ;  $p<0,05$ ); уменьшению площади петель P во второй (с  $0,44\pm0,07$  до  $0,28\pm0,04$  мм<sup>2</sup>;  $p<0,01$ ) и третьей проекциях (с  $0,36\pm0,05$  до  $0,27\pm0,04$  мм<sup>2</sup>;  $p<0,05$ ) на 25-36,4%, их максимального вектора в  $BA_{1,2,3}$  на 15,4-27,3% ( $p<0,05-0,01$ ) и скоростных предсердных показателей в  $BA_{2,3}$  на 10,4 – 21,6% ( $p<0,05-0,01$ ) при увеличении углового расхождения петель QRS-P в  $BA_5$  на 72,9% ( $p<0,01$ ). Так, базисные препараты не оказали существенного влияния на электрическую активность желудочка в остром периоде ИМ. Под их действием патологический процесс в миокарде развивался естественным путем. На

это указывают данные о дальнейшем уменьшении ЭДС сердца. В то же время отмечалось замедление проведения импульса и нарушение процессов поздней реполяризации в миокарде желудочков и предсердий при уменьшении зоны повреждения в ЛЖ и перегрузки предсердий.

Таблица 5 – Изменение липидного спектра плазмы крови под влиянием комплексной терапии с добавлением МСТК и ООСФ

| Показатели                              | ОХС,<br>ммоль/л      | ТГ,<br>ммоль/л       | ХС<br>ЛПВП,<br>ммоль/л | ХС<br>ЛПНП,<br>ммоль/л | ХС<br>ЛПОНП,<br>ммоль/л |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Контроль<br>(n=34)                      | 4,59±<br>0,07        | 1,26±<br>0,05        | 1,48±<br>0,03          | 2,80±<br>0,07          | 0,31±<br>0,01           |
| 1-я подг-<br>руппа (n=30)<br>до лечения | 5,81±<br>0,30<br>*** | 1,77±<br>0,08<br>*** | 0,85±<br>0,09<br>***   | 4,46±<br>0,33<br>***   | 0,49±<br>0,09<br>*      |
| 1-я подг-<br>руппа после<br>лечения     | 5,43±<br>0,25<br>♦♦  | 1,67±<br>0,05<br>♦   | 0,86±<br>0,08          | 4,14±<br>0,26<br>♦♦    | 0,43±<br>0,06<br>♦      |
| 2-я подг-<br>руппа (n=32)<br>до лечения | 5,56±<br>0,19<br>*** | 2,11±<br>0,18<br>*** | 0,86±<br>0,06<br>***   | 3,83±<br>0,18<br>***   | 0,87±<br>0,13<br>***    |
| 2-я подг-<br>руппа после<br>лечения     | 5,29±<br>0,18<br>♦♦♦ | 2,00±<br>0,17<br>♦♦  | 0,88±<br>0,05<br>♦     | 3,64±<br>0,17<br>♦♦♦   | 0,76±<br>0,12<br>♦♦♦    |
| 3-я подг-<br>руппа (n=34)<br>до лечения | 5,73±<br>0,16<br>*** | 2,06±<br>0,14<br>*** | 0,92±<br>0,07<br>***   | 4,04±<br>0,22<br>***   | 0,76±<br>0,12<br>**     |
| 3-я подг-<br>руппа после<br>лечения     | 5,26±<br>0,16<br>♦♦♦ | 1,75±<br>0,11<br>♦♦♦ | 0,95±<br>0,07<br>♦♦    | 3,68±<br>0,20<br>♦♦♦   | 0,60±<br>0,09<br>♦♦♦    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой;

♦ –  $p < 0,05$ ; ♦♦ –  $p < 0,01$ ; ♦♦♦ –  $p < 0,001$  по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке

Применение МСТК в комплексном лечении больных с острым ИМ с зубцом Q, сочетанным со СП, способствует уменьшению суммарной площади пегель QRS (на 20,3 %,  $p < 0,01$ ), максимального вектора в  $BA_{2,3}$  на 20,0-20,6 % ( $p < 0,01-0,001$ ), скорости распространения возбуждения по миокарду в  $BA_{2,3,4}$  на 17,9-30,6 % ( $p < 0,05-0,001$ ) и нормализации скорости

в области вектора конечного отклонения в  $BA_4$  (с  $20,90 \pm 1,04$  до  $16,21 \pm 0,49$  mV/c;  $p < 0,05$ ); разнонаправленным изменениям величины площади петель Т – уменьшение в  $BA_{2,3}$  на 40,9-57,5 % и увеличение в  $BA_{4,5}$  в 2,4-3,3 раза ( $p < 0,05-0,01$ ) с соответствующим изменением максимального вектора в  $BA_{4,5}$  на 48,8-75,6 % ( $p < 0,05$ ), ускорением проведения импульса по петлям Т в  $BA_{1,4,5}$  на 35,9-78,8 % и его замедлением в конечной части петли Т в  $BA_3$  на 20,8 % ( $p < 0,05$ ), уменьшением углового расхождения петель QRS-Т в  $BA_1$  на 70,4 % (с  $97,25 \pm 17,06$  до  $28,81 \pm 7,49^\circ$ ;  $p < 0,001$ ) и площади предсердных петель на 50 % ( $p < 0,05$ ) в четвертой (с  $0,38 \pm 0,06$  до  $0,19 \pm 0,04$  мм<sup>2</sup>) и пятой проекциях (с  $0,36 \pm 0,06$  до  $0,18 \pm 0,04$  мм<sup>2</sup>), тенденцией к нормализации углового расхождения петель QRS и Р в  $BA_2$  на 89,4 % (с  $30,56 \pm 6,23$  до  $57,88 \pm 4,49^\circ$ ;  $p < 0,01$ ). Под влиянием этого лечения замедлился темп снижения электрической активности сердца (суммарная площадь QRS уменьшилась на 20,3 % по сравнению с 42,6 % при базисном лечении). Отмечалось перераспределение зон повреждения и ишемии с увеличением зоны ишемии (не только уменьшение, но и увеличение площади петель Т в  $BA_{4,5}$  в 2,4-3,3 раза). Наблюдалось снижение ЭДС левого предсердия (уменьшение площади петель Р на 50 %  $BA_{4,5}$ ), что, вероятно, соответствует уменьшению перегрузки левого предсердия. Регистрировалась стабилизация процессов реполяризации в предсердиях (увеличение углового расхождения петель QRS и Р в  $BA_2$  на 89,4 %).

Терапия МСТК и ООСФ в комплексном лечении больных с острым ИМ с зубцом Q, сочетанным со СП, обуславливает увеличение суммарной площади петель QRS на 50,1 % ( $p < 0,001$ ) и их максимального вектора в  $BA_{1,2,3}$  на 11,2-53,8 % ( $p < 0,05-0,001$ ), замедление желудочковой проводимости в конечной части петли в  $BA_3$  на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) и нормализацию скоростных показателей в начальной части петли в  $BA_1$  (скорость увеличилась на 24,5 % – с  $21,96 \pm 1,47$  до  $27,35 \pm 1,24$  mV/c;  $p < 0,01$ ), уменьшение размыкания петель QRS и Т в  $BA_5$  на 50,3 % ( $p < 0,01$ ), увеличение площади петель Т в 2,7 раза в  $BA_1$  (с  $2,37 \pm 0,67$  до  $6,50 \pm 1,72$  мм<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) и скорости распространения импульса по петлям Т во всех проекциях в 1,3-2,5 раза ( $p < 0,05-0,001$ ), уменьшение углового расхождения петель QRS-Т в  $BA_3$  на 36,5 % (с  $132,87 \pm 9,44$  до  $84,40 \pm 18,19^\circ$ ;  $p < 0,05$ ), площади предсердных петель в  $BA_{1,2,3}$  на 51,7-61,1 % ( $p < 0,01$ ; в  $BA_1$  с  $0,59 \pm 0,08$  до  $0,23 \pm 0,06$  мм<sup>2</sup>), максимального вектора петель Р в  $BA_{1-5}$  на 26,3-40,0 % ( $p < 0,01-0,001$ ), замедление скорости проведения возбуждения по предсердиям в  $BA_{1-5}$  на 15,3-35,2 % ( $p < 0,05-0,001$ ) и тенденцию к нормализации углового расхождения петель QRS и Р – увеличение в  $BA_3$  на 84,3 % (с  $43,13 \pm 11,71$  до  $79,47 \pm 14,36^\circ$ ;  $p < 0,05$ ) и уменьшение в  $BA_4$  на 16,0 % (с

73,75±10,42 до 61,93±13,49°;  $p<0,05$ ). Применение данного лечебного комплекса способствовало значительному увеличению биопотенциалов миокарда желудочков (увеличение суммарной площади петель QRS на 50,1 %) при локальном улучшении скоростных показателей (нормализация скоростных показателей в начальной части петли QRS в  $BA_1$ ), более выраженному восстановлению кардиомиоцитов на периферии зоны повреждения (увеличение площади петель Т в 2,7 раза в  $BA_1$ ). Снизилась ЭДС левого предсердия (уменьшение площади предсердных петель на 51,7-61,1 % в  $BA_{1,2,3}$ ), что, по-видимому, соответствует значительной гемодинамической разгрузке предсердий с последующей нормализацией в них процессов реполяризации (увеличение углового расхождения петель QRS и Р на 84,3 % в  $BA_3$ ). Летальный исход был в 8 случаях в 1-й подгруппе, в 3-х – во 2-й подгруппе и в 7 – в 3-й подгруппе больных за период лечения.

На основании результатов Data Mining (интеллектуального анализа данных) с использованием алгоритма, реализующего метод дерева решений, из представленных в матрице базы данных признаков, включающих возраст, жалобы, анамнез, объективные данные, показатели лабораторных и инструментальных методов исследования (ЭКГ, Эхо-КГ, ВКГ при различных локализациях ИМ), выявлены как прогностически наиболее значимые: возраст, лабораторные и векторкардиографические маркеры. При обнаружении в плазме крови у больных в остром периоде Q-ИМ  $NO_2$  более 22,8 мкмоль/л (при норме 8,76±0,64 мкмоль/л) прогнозируется благоприятный исход с точностью 95,56 %, что можно объяснить активацией преимущественно iNOS с последующим увеличением  $NO_2$  в качестве компенсаторного механизма поддержания перфузии миокарда и коронарного кровотока. Если у этих больных концентрация  $NO_2$  менее чем 22,8 мкмоль/л, а ТГ повышена (1,6 ммоль/л и более), то прогнозируется летальный исход (точность – 95,56 %). То есть у больных с острым ИМ, у которых отмечается избыточная продукция  $NO_2$  (в сравнении с нормой, но меньше 22,755 мкмоль/л) вследствие активации iNOS, гипертриглицеридемия ухудшает течение заболевания. Благоприятный прогноз с точностью 98,65 % у больных с сочетанным течением острого Q-ИМ и СП возможен при АСАТ менее 0,546 ммоль/л и возрасте менее 58 лет (точность – 98,65 %). Векторкардиографическими маркерами благоприятного исхода острого периода ИМ является тенденция к нормализации процессов поздней реполяризации в миокарде ЛЖ (скорость распространения возбуждения по петле Т в конечной части в  $BA_5$  2,525 мВ/с и выше) (точность – 98,71 %). На неблагоприятный исход указывают нарушение процессов реполяризации (скорость распространения возбуждения по петле Т в

конечной части в  $BA_5$  менее 2,525 мВ/с) и скорости распространения импульса по миокарду ЛЖ (скорость по петле QRS в области вектора начального отклонения в  $BA_1$  менее 6,33 мВ/с) у больных старше 58 лет (точность – 96,97-98,71 %). У больных с острым периодом ИМ и СП благоприятный исход с точностью 98,67 % определяют следующие сочетания ВКГ-признаков: нормализация скоростных показателей в миокарде ЛЖ (скорость распространения возбуждения по петле QRS в области вектора начального отклонения в  $BA_2$  менее 17,41 мВ/с) и процессов реполяризации в правом предсердии (угловое расхождение вектора QRS-Р в  $BA_3$  менее 124°) при размыкании петли QRS в  $BA_1$  менее 1,79 мм. Кроме того, если площадь предсердных петель Р в  $BA_2$  более или равна 0,188 мм<sup>2</sup>, скорость распространения импульса по петле Т в ее конечной части в  $BA_1$  менее 2,338 мВ/с при ограничении повреждения миокарда (размыкание в петле QRS в  $BA_3$  менее 2,834 мм) с точностью 97,67 % прогнозируется благоприятный исход. Любое отклонение от данного сочетания и соотношения признаков увеличивает риск неблагоприятного исхода.

Из 120 больных с сочетанным течением ИМ и СП у 69 из них выявлены наиболее значимые прогностические маркеры неблагоприятного течения заболеваний: лабораторные (содержание  $NO_2$  менее 22,755 мкмоль/л, ТГ – 1,565 ммоль/л и более, АСТ – 0,546 ммоль/л и более) и векторкардиографические (величина повреждения миокарда – размыкание в петле QRS в  $BA_1$  более 1,79 мм, нарушение процессов поздней реполяризации в миокарде – скорость распространения возбуждения по петле Т в конечной части в  $BA_1$  – более 2,338 мВ/с) у больных старше 58 лет.

Для изучения влияния лечебного комплекса МСТК и аргинина глутамата исследовано 36 больных с ИМ, сочетанным со СП, с неблагоприятными прогностическими показателями (4-я подгруппа): концентрация  $NO_2$  –  $21,43 \pm 0,80$  мкмоль/л, ТГ –  $1,96 \pm 0,16$ , ммоль/л, АСТ –  $0,69 \pm 0,12$  ммоль/л, размыкание в петле QRS в  $BA_1$  –  $2,11 \pm 0,48$  мм, скорость распространения возбуждения по петле Т в конечной части в  $BA_1$  –  $4,43 \pm 0,44$  мВ/с. Пятую подгруппу составили больные с сочетанным течением ИМ и СП с неблагоприятным прогнозом, получавшие МСТК и ООСФ (33 больных), у которых содержание  $NO_2$  составило  $21,78 \pm 0,66$  мкмоль/л, ТГ –  $2,09 \pm 0,21$  ммоль/л, АСТ –  $0,72 \pm 0,14$  ммоль/л, размыкание в петле QRS в  $BA_1$  –  $2,12 \pm 0,32$  мм, скорость распространения возбуждения по петле Т в конечной части в  $BA_1$  –  $5,83 \pm 1,33$  мВ/с.

Комплексное лечение больных с прогностически неблагоприятными маркерами течения острого Q-ИМ, сочетанного со

СП, с включением МСТК и ООСФ, способствовало снижению ОХС на 8,7 % (с  $5,78 \pm 0,20$  до  $5,28 \pm 0,23$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), ТГ – на 17,2 % (с  $2,09 \pm 0,21$  до  $1,73 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП – на 10,6 % (с  $4,17 \pm 0,29$  до  $3,73 \pm 0,27$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПОНП – на 24,4 % (с  $0,78 \pm 0,17$  до  $0,59 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) и коэффициента атерогенности – на 17,5 % ( $p < 0,01$ ) при повышении ХС ЛПВП на 6,0 % (с  $0,84 \pm 0,09$  до  $0,89 \pm 0,08$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) и его холестерин-акцепторных свойств. Отмечалось улучшение эндотелийзависимого дилататорного ответа плечевой артерии ( $p < 0,05$ ) при снижении содержания стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови (нитритов – на 31,2 % (с  $21,78 \pm 0,66$  до  $14,99 \pm 0,66$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) и нитратов – на 17,3 % (с  $32,57 \pm 1,47$  до  $26,94 \pm 1,21$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 – на 30,1 % (с  $142,96 \pm 12,38$  до  $99,92 \pm 6,86$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) и С-реактивного белка – на 35,9 % (с  $7,48 \pm 0,29$  до  $4,79 \pm 0,16$  мг/л;  $p < 0,01$ ). Наблюдалось уменьшение левых камер сердца ( $p < 0,05$ ), повышение систолической (ФВ увеличилась с  $51,04 \pm 0,69$  до  $55,28 \pm 0,47$  %;  $p < 0,05$ ) и улучшение диастолической функции ЛЖ (в 16,7 % случаях сохранился псевдонормальный и в 10,0 % – рестриктивный тип). Увеличилась электрическая активность желудочков (суммарная площадь петель QRS увеличилась на 46,6 % ( $p < 0,01$ ) при нормализации полости левого предсердия (площадь предсердных петель уменьшилась в  $BA_{1-3}$  в 1,9-2,6 раза ( $p < 0,01$ ). Выявлено увеличение зоны ишемии миокарда ЛЖ (площадь петель Т увеличилась в  $BA_1$  в 2 раза – с  $2,30 \pm 0,59$  до  $4,62 \pm 1,13$  мм<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) за счет уменьшения зоны повреждения (уменьшение размыкания петель QRS и Т на 50,3 % в  $BA_5$  с  $1,73 \pm 0,39$  до  $0,86 \pm 0,10$  мм;  $p < 0,01$ ), локальное улучшение скорости распространения возбуждения по миокарду передней стенки ЛЖ (показатель увеличился в начальной части петли QRS в  $BA_1$  на 24,6 % с  $21,96 \pm 1,47$  до  $27,35 \pm 1,24$  мВ/с;  $p < 0,01$ ) и улучшение процессов реполяризации в базальных отделах желудочков (угловое расхождение петель QRS и Т уменьшилось в  $BA_5$  в 2,0 раза с  $82,16 \pm 17,03$  до  $41,34 \pm 13,19^\circ$ ;  $p < 0,05$ ) при сохраняющихся изменениях в миокарде правого желудочка (угловое расхождение петель QRS и Т в  $BA_3$  уменьшилось в 1,5 раза со  $130,67 \pm 10,64$  до  $86,32 \pm 18,23^\circ$ ;  $p < 0,05$ ). Наблюдается улучшение процессов поздней реполяризации в предсердиях (угловое расхождение петель QRS и Р увеличилось в  $BA_3$  в 1,9 раза и уменьшилось в  $BA_4$  в 1,2 раза;  $p < 0,05$ ) при замедлении внутрипредсердной проводимости (сгущение отметок времени по петлям Р выявлено в  $B_{1-4}$  ( $p < 0,05-0,001$ ) и в конечной части петли Р в  $BA_5$  ( $p < 0,05$ )).

Применение комбинации МСТК и аргинина глутамата у больных

с сочетанным течением Q-ИМ и СП при наличии неблагоприятных маркеров прогноза позволило значительно снизить атерогенные липопротеины: ОХС – на 15,7 % (с  $5,59 \pm 0,22$  до  $4,71 \pm 0,22$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), ТГ – на 23,9 % (с  $1,96 \pm 0,16$  до  $1,49 \pm 0,09$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП – на 23,3 % (с  $3,95 \pm 0,09$  до  $3,03 \pm 0,20$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПОНП – на 28,9 % (с  $0,69 \pm 0,14$  до  $0,49 \pm 0,09$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) и коэффициента атерогенности – на 49,9% ( $p < 0,001$ ). Концентрация антиатерогенного ХС ЛПВП увеличилась на 32,6 % (с  $0,95 \pm 0,09$  до  $1,26 \pm 0,08$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) при повышении его холестерин-акцепторных свойств. Улучшились показатели, характеризующие дисфункцию эндотелия (уменьшилось содержание нитритов на 43,4 % (с  $21,43 \pm 0,80$  до  $12,14 \pm 0,54$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) и нитратов – на 20,4 % (с  $34,43 \pm 1,37$  до  $27,39 \pm 0,85$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), выявлено возрастание ЭЗВД на 66,1 % (с  $5,78 \pm 0,27$  до  $9,60 \pm 0,36$  %;  $p < 0,01$ ) и ЭНВД (с  $11,68 \pm 0,58$  до  $13,86 \pm 0,55$  %;  $p < 0,05$ ). Уменьшилось асептическое воспаление (ИЛ-6 снизился на 37,4 % (с  $146,22 \pm 13,03$  до  $91,48 \pm 6,47$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) и СРБ – на 34,1 % (с  $7,09 \pm 0,31$  до  $4,67 \pm 0,17$  мг/л;  $p < 0,01$ ). Улучшилась систолическая (увеличилась ФВ с  $49,37 \pm 0,46$  до  $56,26 \pm 0,62$  %;  $p < 0,01$ ) и диастолическая функции ЛЖ (у всех больных) при уменьшении полости ЛЖ ( $p < 0,01$ ) и левого предсердия ( $p < 0,05$ ). Комплексное лечение способствовало значительному увеличению биопотенциалов желудочков (суммарная площадь петель QRS увеличилась на 56,5 %;  $p < 0,001$ ), улучшению обмена веществ на периферии зоны повреждения (увеличение в  $BA_1$  площади петель Т в 2,6 раза с  $2,19 \pm 0,73$  до  $5,74 \pm 1,25$  мм<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) с уменьшением размыкания петель QRS и Т на 51,2 % (в  $BA_5$  с  $2,11 \pm 0,48$  до  $1,03 \pm 0,23$  мм;  $p < 0,01$ ), нормализации процессов реполяризации в передней стенке ЛЖ (уменьшение в  $BA_1$  углового расхождения петель QRS и Т в 2,8 раза с  $91,38 \pm 15,11$  до  $32,54 \pm 8,86^\circ$ ;  $p < 0,001$ ) и улучшению – в базальных отделах желудочков (уменьшение в  $BA_5$  углового расхождения петель QRS и Т в 2,5 раза с  $58,15 \pm 10,29$  до  $23,33 \pm 8,35^\circ$ ;  $p < 0,05$ ) и тенденции к нормализации скорости распространения возбуждения по миокарду желудочков (показатель увеличился в начальной части петли QRS в  $BA_1$  на 29,1 % ( $p < 0,01$ ), в конечной части в  $BA_1$  на 35,2 % ( $p < 0,05$ ), в начальной части в  $BA_5$  – на 26,8 % ( $p < 0,05$ )). Отмечается нивелирование гемодинамической перегрузки левого предсердия с нормализацией его полости (площадь петель Р уменьшилась в  $BA_{1-3}$  в 2,1-2,7 раза;  $p < 0,01$ ) и тенденция к нормализации процессов реполяризации в предсердиях (угловое расхождение петель QRS и Р увеличилось в  $BA_2$  в 2 раза и уменьшилось в  $BA_4$  в 1,2 раза;

$p < 0,05$ ) при замедлении скорости проведения импульса по предсердиям в  $BA_{1-4}$  ( $p < 0,01$ - $p < 0,001$ ). Летальный исход был в 5 случаях в 4-й подгруппе и в 3-х – в 5-й подгруппе за период лечения.

После курса лечения больных ИМ, сочетанным со СП, при наличии неблагоприятных маркеров прогноза, отмечалось увеличение ХС ЛПВП и уменьшением окисленных ХС ЛПНП, по-видимому, с последующей стимуляцией высвобождения NO эндотелиальными клетками и снижением содержания его метаболитов, следствием чего является улучшение ЭЗВД. Корреляционная зависимость между ЛПВП и нитритами и ЛПВП и нитратами становилась более слабой при добавлении МСТК и аргинина глутамата, ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ), чем после применения МСТК и ООСФ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Уменьшение ЭД при снижении экспрессии iNOS подтверждается ослаблением корреляционной связи между нитритами и нитратами и ЭЗВД, более выраженное при базисном лечении с добавлением МСТК и аргинина глутамата ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ), чем при включении в схему лечения МСТК и ООСФ ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ). Комбинированная терапия способствует подавлению продукции провоспалительных цитокинов с уменьшением оксидативного стресса и образования пероксинитрита. Это находит отражение в ослаблении корреляционной связи, больше выраженной при добавлении к лечению аргинина глутамата, чем ООСФ, как между ИЛ-6 и ФВ ЛЖ (при Эхо-КГ) ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ), так и между содержанием ИЛ-6 и площадью петель QRS (при ВКГ) ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно. Схемы лечения практически одинаково повлияли на изменения взаимосвязей между ИЛ-6 и степенью размыкания петли QRS. Так, указанные корреляционные зависимости ослабели как при добавлении к базисному лечению МСТК и аргинина глутамата ( $r = +0,33$ ,  $p < 0,05$ ), так и МСТК и ООСФ ( $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Уменьшение гемодинамической перегрузки ЛП в процессе лечения наблюдалось в 4 и 5 подгруппах больных без существенных отличий: корреляция стала более слабой между размером полости ЛП (при Эхо-КГ) и площадью предсердной петли Р (при ВКГ в  $BA_2$ ) ( $r = +0,56$ ,  $p < 0,01$ ) и ( $r = +0,58$ ,  $p < 0,01$ ) соответственно.

На основании анализа четырехполной таблицы определена достоверность ВКГ-метода: чувствительность – 99,7 %, специфичность – 93,8 %, положительная прогностическая значимость (вероятность наличия ИМ при его ВКГ-признаках) – 99,6 %, отрицательная прогностическая значимость (вероятность отсутствия ИМ без его ВКГ-признаков) – 96,8 %.

На примере клинических случаев показано, что использование

ВКГ дает возможность диагностировать некробиотический процесс, уточнить его глубину и распространенность, уменьшить вероятность гипердиагностики острой коронарной патологии при инфарктоподобной ЭКГ. Кроме того, ВКГ позволяет детально (количественно и качественно) исследовать ЭДС/С при тромболитической терапии (ТЛТ) и даже при незавершенном тромболлизе, когда клинически и с помощью традиционной ЭКГ-диагностики не представляется возможным получить исчерпывающую информацию, что объективизирует результаты ТЛТ и дает возможность применять ВКГ в качестве контроля при проведении тромболизиса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной проблемы в области медицины, а именно внутренних болезней, заключающееся в установлении особенностей клинических проявлений и патогенетических звеньев вторичных компенсаторно-приспособительных реакций острого периода Q-ИМ и СП, диагностике и прогнозировании их сочетанного течения, а также оптимизации комплексного лечения с использованием МСТК, ООСФ и аргинина глутамата. Основу заключения составляют следующие выводы:

1. Клиническая картина на фоне СП характеризуется наличием атипичных вариантов течения ИМ (11,1 %) и диспепсического (30,0 %) синдрома, возросшей степенью сердечной недостаточности (на 16,8 %) при увеличении количества нарушений ритма и проводимости (на 18,4 %) и нарастанием астено-невротической симптоматики (на 10,3 %).

2. При сочетанном течении острого Q-ИМ и СП у 80,6 % больных структурно-функциональные изменения сердца представлены увеличением полости левого предсердия (на 19,1 %;  $p < 0,001$ ) и ЛЖ (на 17,3 %;  $p < 0,001$ ) при снижении фракции выброса на 31,9 % ( $p < 0,001$ ) и нарушении диастолической функции ЛЖ различной степени выраженности. При сочетанной патологии, в сравнении с группой больных с ИМ без СП, в 3 раза больше регистрируется больных с псевдонормальным и рестриктивным типами трансмитрального кровотока.

3. Векторкардиографически острый период Q-ИМ проявляется уменьшением площади желудочковых петель QRS в 6 раз ( $p < 0,05$ ) и их смещением в противоположную сторону от области пораженного миокарда; локальной внутрижелудочковой блокадой; нарушением процессов реполяризации в виде размыкания петель QRS с появлением

вектора повреждения ST и расположением петли T вне петли QRS, их перекрестом, разнонаправленными изменениями площади петель T, скоростных показателей и углового расхождения петель QRS-T при уменьшении максимального вектора петель T.

4. В остром периоде Q-ИМ в перинфарктной зоне векторкардиографически регистрируются увеличение площади предсердных петель P (в 2,8 раза;  $p < 0,05$ ) и разряжение отметок времени по петлям QRS, соответствующие компенсаторной гемодинамической нагрузке интактных отделов желудочков и предсердий. В предсердиях также определяются нарушения проводимости (сгущение и/или разряжение отметок времени по петлям P,  $p < 0,001$ ) и реполяризации в виде разнонаправленных изменений углового расхождения петель QRS-P.

5. Векторкардиографической особенностью сочетанного течения Q-ИМ и СП является увеличение площади повреждения миокарда ЛЖ (увеличение размыкания петель QRS и T в 3,3 раза;  $p < 0,01-0,001$ ), более выраженные нарушения проводимости в зоне некробиоза из-за уменьшения скоростных показателей по петлям QRS (в 1,3-1,5 раза;  $p < 0,01-0,001$ ), разряжение отметок времени по петлям QRS (в 1,5 раза;  $p < 0,01-0,001$ ) в интактных областях ЛЖ и замедление внутрипредсердной проводимости (сгущение отметок времени по петлям P в 1,2-1,7 раза;  $p < 0,05-0,001$ ).

6. При Q-ИМ, сочетанном со СП, выявлена перегрузка ЛП, проявляющаяся увеличением его полости и повышением электрической активности, подтвержденная положительной корреляционной зависимостью высокой степени между размером полости ЛП при Эхо-КГ и площадью предсердной петли P при ВКГ ( $r = + 0,85$ ,  $p < 0,01$ ).

7. У больных с Q-ИМ, сочетанным со СП, выявлена атерогенная дислипидемия, проявляющаяся увеличением общего ХС (на 23 %), ХС ЛПНП (на 45 %), ХС ЛПОНП, ТГ и коэффициента атерогенности при уменьшении ХС ЛПВП (на 40 %) и его холестерин-акцепторных свойств ( $K_1$  снизился на 50 %;  $p < 0,001$ ), сопровождающаяся увеличением содержания метаболитов NO в сыворотке крови (нитритов – в 2,6 раза и нитратов – в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) и корреляционная зависимость высокой степени между ХС, ХС ЛПНП и нитритами ( $r = + 0,78$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = + 0,83$ ,  $p < 0,01$ ) и ХС, ХС ЛПНП и нитратами ( $r = + 0,75$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = + 0,80$ ,  $p < 0,01$ ) на фоне повышенного содержания окисленных ЛПНП. У больных с сочетанной патологией, по сравнению с группой больных с Q-ИМ, отмечается снижение содержания в плазме крови ХС ЛПВП в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

8. В остром периоде ИМ у больных со СП выявлена

эндотелиальная дисфункция (в виде нарушения ЭЗВД и ЭНВД), проявляющаяся уменьшением прироста степени вызодилатации (у 61,2 % больных;  $p < 0,001$ ) и констрикцией плечевой артерии (у 38,8 % больных), а также снижением прироста ее диаметра у всех больных при пробе с нитроглицерином. Взаимосвязь повышенного содержания метаболитов NO и подавления его дилатационного действия подтверждается отрицательной корреляционной зависимостью между нитритами и нитратами и ЭЗВД ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = -0,69$ ,  $p < 0,01$ ).

9. При Q-ИМ у больных со СП повышенная активность кардиоспецифических ферментов (в 4-5 раз;  $p < 0,05$ ) обусловлена нарастанием активности системного воспаления (увеличение ИЛ-6 в 3,9 раза и СРБ в 3,8 раза;  $p < 0,001$ ), положительно коррелирующего с содержанием тропонина I ( $r = +0,69$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = +0,71$ ,  $p < 0,01$ ).

10. Предикторами прогноза острого ИМ и сочетанной патологии по данным математического метода Data Mining (дерево решений) являются: возраст, лабораторные ( $\text{NO}_2$ , триглицериды, АСТ) и векторкардиографические (степень размыкания петли QRS, скорость распространения возбуждения по петлям QRS и T, площадь петель R, угловое расхождение QRS-P) показатели.

11. Лечение МСТК и ООСФ в составе базисной терапии позитивно влияло на течение сочетанной патологии с купированием аритмий в 91,2 %, уменьшением проявлений сердечной недостаточности (в 75,0 %), астено-невротического (в 65,0 %) и диспепсического (в 81,8 %) синдромов, способствовало положительной динамике в липидном спектре плазмы крови (общий ХС снизился на 8,2 %;  $p < 0,001$ ), уменьшению активности асептического воспаления (СРБ снизился на 35,2 %;  $p < 0,001$ ) и содержания стабильных метаболитов NO в сыворотке крови (нитриты уменьшились на 33,7 %, а нитраты – на 18,1 %;  $p < 0,001$ ), а также увеличению электрической активности миокарда (площадь петель QRS увеличилась на 50,1 %;  $p < 0,001$ ).

12. При выявлении неблагоприятных маркеров течения заболевания (по данным Data Mining – алгоритма дерева решений) добавление в комплексную базисную терапию МСТК и аргинина глутамата позволило нормализовать липиды крови (общий ХС снизился на 15,7 %;  $p < 0,001$ ) и стабильные метаболиты NO (нитриты уменьшились на 43,4 %, нитраты – на 24,4 %). уменьшить асептическое воспаление (ИЛ-6 снизился на 37,4 %, СРБ – на 34,1 %;  $p < 0,01$ ) и дисфункцию эндотелия (увеличились ЭЗВД и ЭНВД;  $p < 0,05$ ), а также улучшить систолическую и диастолическую функцию ЛЖ при уменьшении левых камер сердца и увеличить ЭДС/С (суммарная площадь петель QRS увеличилась на 56,5 %;  $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике сочетанной патологии в качестве маркеров взаимного отягощения Q-ИМ и СП рекомендуется использовать патологические отклонения показателей ВКГ (размыкание петель QRS и Т в 1,7 раза и более; сгущение отметок времени в зоне некробиоза в 1,3 раза и более и по петлям Р – в 1,2 раза и более), функции эндотелия (уменьшение прироста степени вазодилатации менее 10 % или возникновение вазоконстрикции при пробе с реактивной гиперемией, уменьшение прироста диаметра плечевой артерии менее 15 % при пробе с нитроглицерином), активности системного воспаления (увеличение ИЛ-6 в 3,9 раза и СРБ в – 3,8 раза) и липидного состава плазмы крови (повышение ОХС на 23 %, ХС ЛПНП – на 45 %, снижение ХС ЛНВП на 40 %). Нормализация этих показателей под влиянием лечения может служить критериями его эффективности.

2. Для повышения качества диагностики нарушений электрической активности сердца у больных с атипичным течением ИМ и/или при коморбидной патологии, дополнительно к традиционной ЭКГ, целесообразно применять современную методику ВКГ. Основными ВКГ-признаками острого периода Q-ИМ в сочетании со СП следует считать уменьшение площади петель QRS в 1,3 раза и более и наличие сектора повреждения ST, в перинфарктной зоне – увеличение площади предсердных петель в 1,7 раз и более.

3. При незавершенном тромбозисе рекомендовано использование ВКГ в качестве контроля эффективности ТЛТ с оценкой степени размыкания петель QRS и Т.

4. Для прогнозирования исхода острого периода Q-ИМ у больных со СП может быть использована математическая модель – метод дерева решений с учетом диагностически значимых лабораторных и инструментальных. При неблагоприятном прогнозе – содержание  $\text{NO}_2$  менее 22,8 мкмоль/л; ТГ – 1,6 ммоль/л и более; АСТ – 0,6 ммоль/л и более; размыкание петель QRS в  $\text{BA}_1$  более 1,8 мм и скорость распространения возбуждения в конечной части петель Т в  $\text{BA}_1$  – более 2,3 мВ/с, и выявляться эти данные будут у больных старше 58 лет.

5. При сочетании Q-ИМ и СП, наряду с базисной терапией, с целью ограничения зоны некроза в миокарде и снижения степени жировой инфильтрации печени и вероятности развития ее фиброза, целесообразно использовать комбинацию МСТК (в первые пять дней внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день – в таблетках по 100 мг 3 раза в день) и ООСФ (по 2 капсулы 3 раза в сутки (1,8 г/сут) до еды) до 3-х недель.

6. В случаях выявления неблагоприятных маркеров течения острого периода Q-ИМ у больных со СП, с целью восстановления биодоступности оксида азота и улучшения функции эндотелия и гепатопротекции базисное лечение дополняется сочетанием МСТК (в первые пять дней внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день – в таблетках по 100 мг 3 раза в день) с аргинина глутаматом (4 % раствор по 50 мл внутривенно на 150 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10-12 дней с переходом на пероральный прием препарата по 750 мг трижды в сутки в течение 10 дней).

### **Основные научные публикации по теме диссертационного исследования**

#### ***Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при МОН ЛНР для публикации основных результатов диссертационных исследований***

1. Беляя, І. Є. Електрофізіологічні особливості перебігу найгострішого періоду інфаркту міокарда при сполученні з неалкогольним стеатогепатитом / І. Є. Беляя, В. І. Коломієць, І. М. Чижевська // Проблема екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. – 2010. – Вип. 2 (98). – С. 431-441.

2. Беляя, І. Є. Значення полікардіографії в прогнозуванні ускладнень інфаркту міокарда / І. Є. Беляя // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 101-106.

3. Беляя, И. Е. Системный подход к диагностике острейшего периода инфаркта миокарда / И. Е. Беляя, Б. Ю. Добрин, В. И. Коломиец // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4 (90). – С. 46-52.

4. Вектор-електрокардіографічні паралелі в діагностиці повторного інфаркту міокарда / І. Є. Беляя, Б. Ю. Добрин, В. І. Коломієць [і інш.] // Серце і судини. – 2011. – № 3 (35). – С. 105-117.

5. Беляя, І. Є. Інформативність векторкардіографії за тромболісису у хворих із гострим інфарктом міокарда / І. Є. Беляя // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 5. – С. 64-71.

6. Беляя, И. Е. Фармакологическая реперфузия и методы ее контроля у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST / И. Е. Беляя, А. Я. Вязовик, А. И. Некраса // Медицина невідкладних станів. – 2011. – № 6 (37). – С. 45-52.

7. Беляя, І. Є. Сучасні медичні технології в діагностиці гострого інфаркту міокарда / І. Є. Беляя, В. І. Коломієць // Медицина

невідкладних станів. – 2012. – № 1 (40). – С. 24-28.

8. Белая, І. Є. Застосування нових технологій у дослідженні хворих з інфарктоподібними електрокардіограмами / І. Є. Белая // Медицина невідкладних станів. – 2012. – № 4 (43). – С. 60-65.

9. Белая, І. Є. Векторкардіографічні ознаки гострого інфаркту міокарда із зубцем Q задньо-нижньої локалізації в перші 24 години захворювання / І. Є. Белая // Серце і судини. – 2012. – № 3 (39). – С. 62-71.

10. Белая, І. Є. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки / І. Є. Белая // Медицина невідкладних станів. – 2013. – № 1 (48). – С. 94-98.

11. Белая, І. Є. Векторкардіографічні особливості гострого періоду інфаркту міокарда задньо-нижньої локалізації з поширенням на правий шлуночок / І. Є. Белая // Медицина невідкладних станів. – 2013. – № 4 (51). – С. 54-61.

12. Белая, І. Є. Діагностика та прогнозування перебігу гострого періоду інфаркта міокарда / І. Є. Белая, В. І. Коломієць, Е. К. Мусаєва // Медицина невідкладних станів. – 2013. – № 5 (52). – С. 108-116.

13. Белая, І. Є. Електрична активність серця у хворих на інфаркт міокарда задньонижньої локалізації у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки / І. Є. Белая // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 24-35.

14. Белая, І. Є. Фазові зсуви електрорушійної сили серця у хворих на гострий інфаркт міокарда / І. Є. Белая // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 5 (60). – С. 107-112.

15. Белая, І. Є. Кількісний просторовий аналіз електрорушійної сили серця і прогноз за гострого інфаркту міокарда у хворих із стеатозом печінки / І. Є. Белая, В. І. Коломієць, Е. К. Мусаєва // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 3-4. – С. 78-88.

16. Belaya, I. Ye. Modern electrocardiographic methods of estimation of coronary reperfusion at thrombolysis on acute period of myocardial infarction / I. Ye. Belaya // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – № 4 (108) Eng. – P. 39-45.

17. Белая, И. Е. Маркеры оксидативного стресса у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7 (111). – С. 98-104.

18. Belaya, I. Ye. Vectorelectrocardiography in the diagnostics of focal changes in the myocardium / I. Ye. Belaya, V. I. Kolomiets, G. Ye. Vislough // Russian Journal of Cardiology. – 2015. – № 4 (120) Eng. – P. 41-46.

19. Белая, И. Е. Чувствительность и специфичность векторкардиографии в диагностике острого инфаркта миокарда, сочетающегося со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 12 (128). – С. 27-36.

20. Белая, И. Е. Значимость лабораторных показателей в прогнозировании исходов острого инфаркта миокарда / И. Е. Белая, В. И. Коломиец, Э. К. Мусаева // Клиницист. – 2016-2017. – Т. 10-11, № 4-1. – С. 29-35.

21. Белая, И. Е. Метаболическая коррекция эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда, сочетанном со стеатозом печени / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2017. – № 3 (141). – С. 32-40.

22. Белая, И. Е. Оптимизации лечения больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11 (151). – С. 47-55.

23. Белая, И. Е. Векторкардиографические маркеры прогноза острого периода инфаркта миокарда / И. Е. Белая // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 13-18.

***Статьи в журналах, сборниках научных трудов и материалов конференций***

24. Белая, І.Є. Інноваційні технології в діагностиці та прогнозуванні наслідків інфаркту міокарда / І.Є. Белая // Кримський терапевтичний журнал. – 2010. – Т. II, № 2 (15). – С. 18-22.

25. Мусаєва, Е. К. Аналіз існуючих методів прогнозування гострого коронарного синдрому / Е. К. Мусаєва, І. Є. Белая // Вісник Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля. – 2011. – № 2 (156), частина 1. – С. 360-364.

26. Musayeva, E. The prediction of myocardial infarction consequences as a result of vectorcardiography research using «Decision Trees» data mining algorithm / E. Musayeva, I. Belaya // ТЕКА. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 171 - 175.

27. Белая, И. Е. Динамика показателей оксидативного стресса под влиянием тиотриазолина и энерлива у больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины: белорусско-украинский сборник научных работ. – 2014. – С. 6-19.

28. Белая, И. Е. Новая методика электровекторкардиографии в

диагностике очаговых изменений миокарда / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы». – Самара, 2021. – С. 296-302.

### *Доклады на научных конференциях*

29. Белая, И. Е. Новые медицинские технологии в диагностике повторного инфаркта миокарда / И. Е. Белая, Б. Ю. Добрин, В. И. Коломиец // Материалы Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 19-21 мая 2010 г. – С. 40-41.

30. Белая, И. Е. Информативность поликардиографии в диагностике острейшего периода инфаркта миокарда у больных с неалкогольным стеатогепатитом / И. Е. Белая // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2011». – Москва, 15-17 февраля 2011 г. – С. 26.

31. Белая, И. Е. Новые диагностические технологии в оценке эффективности тромболитической терапии / И. Е. Белая // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине». – Санкт-Петербург, 16-17 июня 2011 г. – С. 54-55.

32. Белая, И. Е. Векторный анализ инфарктоподобных электрокардиограмм / И. Е. Белая // Материалы XVIII межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии». – Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2012 г. – С. 19-20.

33. Белая, І. Є. Застосування алгоритму Data Mining «Дерева рішень» для прогнозування ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда / І. Є. Белая, Е. К. Мусаева // Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної INTERNET-конференції: Статистичний та інтелектуальний аналіз даних у медико-гуманітаних дослідженнях (SIAD-2013). – Луганськ, ЛГМУ, 11-22 березня 2013 р. – С. 71-74.

34. Белая, И. Е. Прогнозирование риска кардиальной смерти у больных с острым инфарктом миокарда / И. Е. Белая, В. И. Коломиец, Э. К. Мусаева // Материалы IV Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 22-24 мая 2013 г. – С. 42-43.

35. Belaya, I. Y. Precardial vectorcardiography in the diagnosis of acute myocardial infarction, combined with non-alcoholic fatty liver disease / I. Y. Belaya // Internationaler medizinischer kongress: EUROMEDICA Hannover 2013. – Hannover, 4-5 juni 2013. – P. 37-39.

36. Белая, И. Е. Тиотриазолин и энерлив в лечении дислипидемии у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая // Материалы юбилейной XX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии – 2014». – Санкт-Петербург, 9-10 апреля 2014 г. – С. 24-25.

37. Белая, И. Е. Предикторы ближайшего прогноза смертности больных с острым обширным передним инфарктом миокарда / И. Е. Белая, В. И. Коломиец, Э. К. Мусаева // Материалы VI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 20-22 мая 2015 г. – С. 32-33.

38. Белая, И. Е. Пирамидальная система отведений Акулиничева в диагностике острого инфаркта миокарда у больных со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Материалы 55-й юбилейной научной конференции студентов и молодых ученых Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова с международным участием. – Актюбинск, 14 мая 2015 года. – Медицинский журнал западного Казахстана. – 2015. – № 1 (45). – С. 129-130.

39. Белая, И. Е. Особенности электрического поля сердца у больных в остром периоде инфаркта миокарда / И. Е. Белая // Материалы VII научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика –2015» и IX Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2015». – Москва, 26-28 мая 2015 года. – Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2015. – Т. 5, № 2, Приложение. – С. 254-255.

40. Belaya, I. Y. Markers of endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction, combined with non-alcoholic fatty liver disease / I. Y. Belaya, V. I. Kolomiets // Internationaler medizinischer kongress: EUROMEDICA Hannover 2015. – Hannover, 26 – 27 MAI 2015. – P. 20-21.

41. Белая, И. Е. Особенности дисфункции левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая // Материалы 81-й

Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 81-летию КГМУ «Молодежная наука и современность». – Курск, 20-22 апреля 2016 года. – С. 279.

42. Белая, И. Е. Лабораторные маркеры прогноза острого инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая, В. И. Коломиец, Э. К. Мусаева // Материалы 56-й конференции студентов и молодых ученых Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова с международным участием, посвященной 25-летию Независимости Республики Казахстан. – Актюбинск, 27 апреля 2016 года. – С. 123.

43. Белая, И. Е. Эндотелиопротекторный эффект комбинации тиотриазолина и глутаргина у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным со стеатозом печени / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Материалы IX Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 23-25 мая 2018 г. – С.23-26.

44. Белая, И. Е. Тиотриазолин в комплексном лечении инфаркта миокарда, сочетанного со стеатозом печени / И. Е. Белая, В. И. Коломиец, Ю. А. Манищенкова // Материалы X Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с Форумом «Дни Белорусской кардиологии в России», XIV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXVI Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 22-24 мая 2019 г. – С.21-24.

45. Белая, И. Е. Оценка чувствительности и специфичности векторкардиографии / И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармакологии и фармакотерапии». – Узбекистан, г. Ургенч, 2021. – С. 21-22.

### ***Патенты***

46. Патент № 82589 України, МПК А61В 5/02, А61В 5/0402, G03В 42/00 (2013.01). Спосіб діагностики гострого Q-позитивного інфаркту міокарда лівого шлуночка, сполученого з хронічними захворюваннями печінки невірусного генезу: № u 2013 03453: заявл. 21.03.2013; опубл. 12.08.2013; Бюл. № 15 / Белая И. Е., Коломиец В. И., Андросов С. Д. – 6 с.

## АННОТАЦИЯ

**Белая И.Е. Клинико-патогенетическая характеристика, диагностика, лечение и прогноз острого периода инфаркта миокарда у больных со стеатозом печени. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки). – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». – Луганск, 2022.

Диссертация посвящена изучению клинических и патогенетических особенностей острого инфаркта миокарда с зубцом Q у больных со стеатозом печени, прогнозированию исходов на основании результатов Data Mining и разработке эффективных методов лечения сочетанной патологии.

В настоящей работе выявлены особенности биоэлектрических изменений сердца в виде уменьшения площади петель QRS, локальной внутрижелудочковой блокады, появления вектора повреждения и увеличение площади предсердных петель.

**Ключевые слова:** липидный спектр плазмы крови, функция эндотелия, системное воспаление, электро-векторкардиография, эхокардиография, прогноз, Тиотриазолин, Энерлив, Глутаргин.

## SUMMARY

**Belaya I.Ye. Clinical and pathogenetic characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of the acute period of myocardial infarction in patients with liver steatosis. - Manuscript.**

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.04 - Internal Diseases (medical sciences). - SAINT LUKA LSMU. - Lugansk, 2022.

The dissertation is devoted to the study of clinical and pathogenetic features of acute myocardial infarction with a Q wave in patients with liver steatosis, prediction of outcomes based on Data Mining results and development of effective methods of treatment of combined pathology.

The peculiarities of bioelectrical changes of the heart have been revealed in the form of reducing the area of QRS loops; of local intraventricular blockade; of the appearance of ST damage vector and the increase of the area of atrial loops.

**Key words:** plasma lipid spectrum, endothelial function, systemic inflammation, electro-vectorcardiography, echocardiography, prognosis, Thiотriazolin, Enerliv, Glutargin.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|                              |                                                   |
|------------------------------|---------------------------------------------------|
| АЛТ                          | – аланинаминотрансфераза                          |
| АСТ                          | – аспаратаминотрансфераза                         |
| ВКГ                          | – векторкардиограмма                              |
| ИЛ-6                         | – интерлейкин-6                                   |
| ИМ                           | – инфаркт миокарда                                |
| КА                           | – коэффициент атерогенности                       |
| ЛЖ                           | – левый желудочек                                 |
| ЛП                           | – левое предсердие                                |
| МСТК                         | – морфолиниевая соль тиазотной кислоты            |
| ООСФ                         | – обезжиренные обогащенные соевые фосфолипиды     |
| ОХС                          | – общий холестерин                                |
| СП                           | – стеатоз печени                                  |
| СРБ                          | – С-реактивный белок                              |
| ТГ                           | – триглицериды                                    |
| ТЛТ                          | – тромболитическая терапия                        |
| УЗИ                          | – ультразвуковое исследование                     |
| ФВ                           | – фракция выброса                                 |
| ХС ЛПВП                      | – холестерин липопротеинов высокой плотности      |
| ХС ЛПНП                      | – холестерин липопротеинов низкой плотности       |
| ХС ЛПОНП                     | – холестерин липопротеинов очень низкой плотности |
| ЭД                           | – эндотелиальная дисфункция                       |
| ЭДС/С                        | – электродвижущая сила сердца                     |
| ЭЗВД                         | – эндотелийзависимая вазодилатация                |
| ЭКГ                          | – электрокардиограмма                             |
| ЭНВД                         | – эндотелийнезависимая вазодилатация              |
| Эхо-КГ                       | – эхокардиограмма                                 |
| iNOS                         | – индуцибельная NO-синтаза                        |
| NO                           | – оксид азота                                     |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | – нитрит-анионы                                   |
| NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | – нитрат-анионы                                   |

Подписано в печать 08.09.2022 г.  
Формат 60х84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2.0.  
Тираж 100 экз. Заказ № 215.  
Цена договорная.

Отпечатано в  
типографии издательства «Шико»  
на цифровом комплексе Rank Xerox DocuTech 135.  
91490, г. Луганск, пос. Тепличное, ул. Совхозная, д. 4а, кв. 6,  
тел. 050-874-16-76.

