

Метаболічна підтримка хворих з інфарктом міокарда з порушеннями функціонального стану печінки

М.І. Швед, О.А. Прокопович

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Мета роботи – вдосконалити чинні лікувальні програми для хворих з інфарктом міокарда (ІМ) шляхом диференційованого підходу до терапії залежно від наявності порушень функціонального стану печінки.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 149 хворих з гострим ІМ: 114 (76,5 %) чоловіків та 35 (23,5 %) жінок віком у середньому ($59,9 \pm 1,0$) року. Порівняльне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження проводили у групах: 107 хворих з ІМ із функціональними порушеннями печінки (основна група) і 42 хворих з ІМ без функціональних порушень печінки (група порівняння). Для вивчення інтракардіальної гемодинаміки проводили ехокардіографію в В-режимі. 52 хворих основної та 22 групи порівняння отримували стандартне лікування ІМ (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β_2 -адреноблокатори, клопидогрель і ацетилсаліцилова кислота, антикоагулянтна терапія, статини). Ще 55 пацієнтів основної групи та 20 – групи порівняння отримували модифіковане лікування з додаванням до стандартної схеми антиоксиданта біофлавоноїда кверцетину.

Результати та обговорення. У початковому стані у хворих основної групи виникають вираженіші порушення центральної та периферичної гемодинаміки, які призводять до порушень білковосинтезувальної, дезінтоксикаційної, енергетичної функції печінки, обміну ліпідів. Одночасно надмірно активуються перекисні процеси ліпідів, пригнічується активність ферментів системи антиоксидантного захисту, поглиблюються патологічні процеси як у серці, так і в печінці. Введення в комплексну терапію хворих з інфарктом міокарда біофлавоноїда кверцетину забезпечувало поліпшення гемодинамічних показників, зростання фракції викиду на 22,89 %, зникнення діастолічної дисфункції міокарда, що супроводжувалося нормалізацією клініко-лабораторних показників порушень функції печінки, на 14-ту добу нормалізувалися рівні білірубину й аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази і лужної фосфатази, а через 3 тижні відзначено зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності на 25,61 %.

Висновки. Введення в комплексну терапію хворих з ІМ біофлавоноїда кверцетину забезпечувало поліпшення гемодинамічних показників і відновлення окиснювально-відновної рівноваги, зменшення клініко-лабораторних виявів порушення функції печінки і сприяло суттєвому зниженню частоти розвитку ускладнень ІМ. Відновлення параметрів серцевої гемодинаміки і метаболічних процесів та функціонального стану печінки забезпечує істотне зниження частоти розвитку гострої серцевої недостатності на 63,9 %, ранньої післяінфарктної стенокардії – на 22,2 %, порушень ритму і провідності – на 43,6 %.

Ключові слова: інфаркт міокарда, систолічна функція, діастолічна функція, функціональний стан печінки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, кверцетин.

Згідно з нашими попередніми дослідженнями [8], які зіставні з результатами міжнародних мультицентрових досліджень Pre-RELAX-ANF та ESCAPE (2014), порушення функціонального стану печінки (функціональні печінкові порушення, ФПП) при інфаркті міокарда (ІМ) асоціюються з ускладненим його перебігом та виявляються розвитком цитолітичного, холестагичного синдромів і зниженням синтетичної функції печінки [6]. У групі ризику перебувають особи, які звернулися по допомогу пізніше ніж через 6 год від початку розвитку ангінозного нападу або з інших причин, зокрема, коморбідності, мають протипоказання до проведення фібринолітичної терапії чи черезшкірного коронарного втручання і в подальшому їм проводиться стандартна фармако-терапія ІМ [15, 16]. Разом з тим ця протокольна терапія не враховує функціонального стану печінки в таких пацієнтів, що може суттєво погіршувати в них безпосередній і віддалений прогноз [8, 17]. Крім того, особливістю лікування пацієнтів з ІМ та ФПП є обмежене використання статинів, які можуть посилювати печінкову дисфункцію [14]. Тому на сучасному етапі пріоритетним є диференційований підхід до лікування хворих з ІМ з урахуванням коморбідної патології [9, 12, 13].

Мета роботи – вдосконалити чинні лікувальні програми для хворих з інфарктом міокарда шляхом диференційованого підходу до терапії залежно від наявності порушень функціонального стану печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кардіологічного відділення Тернопільської університетської лікарні. Протягом 2012–2016 рр. відібрано 149 хворих з гострим ІМ, середній вік яких становив $(59,9 \pm 1,0)$ року. У дослідження увійшло 114 (76,5 %) чоловіків та 35 (23,5 %) жінок.

Критеріями залучення в дослідження були верифікований діагноз гострого ІМ згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2016) з першого дня госпіталізації за наявності або відсутності лабораторних змін показників функції печінки.

Критеріями виключення з дослідження були наявність хронічних захворювань печінки, перенесені вірусні гепатити, зловживання алкоголем в анамнезі, тривале вживання гепатотоксичних препаратів, онкологічні захворювання, тяжкий ступінь гострої лівошлуночкової недостатності (IV класу за Т. Killip), серцева декомпенсація (серцева недостатність (СН) ІІБ–ІІІ стадії за М.Д. Стражеском – В.Х. Василенком).

У хворих обох груп спостерігали такі супутні захворювання: бронхіальна астма, цукровий діабет, виразкова хвороба, варикозна хвороба ніг. Значна частка (52,3 %) пацієнтів обох груп були курцями, 31,5 % мали ожиріння I–II ступеня.

Усім досліджуваним у першу добу госпіталізації проведено загальноклінічне обстеження, визначення біомаркерів некрозу міокарда (тропоніну I та МВ-фракції креатинфосфокінази), визначення показників функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), ліпідограми, коагулограми, електрокардіографію у 12 загальноприйнятих відведеннях, ультразвукове дослідження печінки. Зазначені обстеження повторювалися в динаміці на 14-ту і 28-му добу. Для вивчення інтракардіальної гемодинаміки проводили ехокардіографію у В-режимі з використанням апарата Aloka SSD-2000 (США) у спокої на 3, 5, 10, 15-ту і 21-шу добу дослідження. Визначали кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ показник скоротливості міокарда – фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Глобальну скоротливу активність міокарда оцінювали за зміною ФВ ЛШ за методикою Simpson (1989). Функціональний стан печінки оцінювали за результатами клінічного та біохімічного обстеження (рівнями білірубину, загального білка, холестерину, ліпідних фракцій, протромбіну, активності АЛТ, ГГТ, ЛФ, а також за даними ультразвукового дослідження печінки.

Серед відібраних згідно з критеріями залучення в дослідження хворих з ІМ у 107 за клініко-лабораторними та інструментальними даними були діагностовані ФПП (основна досліджувана група). Групу порівняння становили 42 пацієнти, в яких функція печінки не була порушена.

Серед суб'єктивних виявів ФПП у хворих основної групи на початку лікування найбільш вагомими були астеновегетативний та синдром гепатомегалії, які діагностували у 98,1 % обстежуваних, диспепсичний синдром (у 68,2 %), синдром малих печінкових ознак (у 68,2 %), збільшення печінки, болючість та ущільнення її при пальпації (у 88,8 %). При порівнянні груп згідно з Т-критерієм визначили, що досліджувані хворі не мали суттєвих відмінностей за віком, співвідношенням статей, рівнем холестерину та локалізацією ІМ. Наявні в них чинники ризику, такі як артеріальна гіпертензія, куріння, менопауза в жінок, ожиріння, дозволяли порівняти отримані результати.

Зміни функціонального стану печінки оцінювали також на підставі аналізу параметрів біохімічного аналізу крові (табл. 1). Згідно з представленими даними, у хворих з ІМ із ФПП при госпіталі-

Таблиця 1

Вихідні рівні біохімічних показників крові у хворих з інфарктом міокарда залежно від наявності порушень функціонального стану печінки ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=107)	Група порівняння (n=42)
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,26±1,78	15,82±1,88*
Прямий білірубін, мкмоль/л	7,92±0,16	4,30±0,47*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	13,67±0,97	10,84±0,34*
АЛТ, ммоль/(л·год)	0,81±0,01	0,41±0,03*
Альбумін, г/л	32,02±1,21	39,43±1,11*
Загальний білок, г/л	60,29±2,97	66,26±2,12*
ГГТ, ум. од./л	52,94±3,57	37,78±1,35*
ЛФ, мкмоль/л	1,21±0,06	0,73±0,08*
Протромбіновий індекс, %	80,59±1,17	87,27±1,90*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

зації відзначено підвищення рівня загального білірубину до (21,26±1,78) мкмоль/л, переважно за рахунок прямого білірубину ((7,92±0,16) мкмоль/л), активності АЛТ ((0,81±0,01) ммоль/л), що свідчить про наявність цитолітичного синдрому і пошкодження гепатоцитів. Збільшення активності ГГТ ((52,94±3,57) ум. од./л) та ЛФ ((1,21±0,06) мкмоль/л) до початку лікування свідчить про наявність синдрому холестази в обстежуваних цієї групи. Ці показники статистично значуще відрізнялися від аналогічних у групі хворих з ІМ без ФПП. Різниця між показниками загального білка, альбуміну та протромбінового індексу у хворих з ІМ та ФПП також була суттєвою, порівняно з хворими з ІМ без ФПП, проте відзначено тенденцію до їх зменшення, що пояснюється порушенням синтетичної функції печінки, зокрема білковоутворювальної.

ІМ передньої локалізації діагностовано у 68 (63,6 %) обстежуваних основної групи, нижньої локалізації – у 39 (36,4 %). Ще у 79 (73,8 %) хворих основної групи відзначено гостру СН II класу за Т. Killip. У групі порівняння ІМ передньої локалізації відзначено у 26 (61,9 %) хворих, нижньої – у 16 (38,1 %).

ІМ із зубцем Q статистично значуще частіше діагностували у хворих з ФПП – у 57 (53,3 %) осіб, тоді як у групі порівняння – в 11 (26,2 %). Зауважимо, що строки госпіталізації в кардіологічний стаціонар у середньому становили (36,3±3,2) год. Це здебільшого було пов'язано з пізнім зверненням пацієнтів по допомогу, у зв'язку з чим або через письмову відмову інвазивні коронарні втру-

чання та/або тромболітичну терапію хворим основної та групи порівняння не проводили.

У 52 хворих основної групи та 22 – групи порівняння застосовували стандартне лікування ІМ, згідно з Уніфікованими протоколами МОЗ України, що передбачало призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β_2 -адреноблокаторів, антитромботичної терапії клопидогрелем і ацетилсаліциловою кислотою, антикоагулянтної терапії, статинів. Ще 55 пацієнтів основної групи та 20 – групи порівняння отримували модифіковане лікування з додаванням до стандартної схеми антиоксиданта біофлавоноїда кверцетину («Корвітину», ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна): в перші 3 доби госпітального періоду по 500 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно, далі 7 днів по 500 мг 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно з подальшим переходом на пероральний прийом кверцетину до 28 днів.

Дослідження виконані з дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації останнього перегляду, а також рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм Statistica (StatSoft 6.0, США). Застосовували метод непараметричної статистики – Т-критерій Вілкоксона для порівняння залежних показників у двох групах. При описуванні кількісних ознак були представлені середні значення та їх стандартні похибки ($M \pm m$). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Таблиця 2

Динаміка показників систолічної та діастолічної функцій серця у хворих з інфарктом міокарда під впливом запропонованих програм лікування в динаміці на 5-ту та 28-му добу лікування (M±m)

Показник	Група	Стандартне лікування			Кверцетин		
		1-ша доба	5-та доба	28-ма доба	1-ша доба	5-та доба	28-ма доба
КДР ЛШ, см	1	5,64±0,12	5,83±0,12	5,84±0,07**	5,61±0,07°	5,39±0,04**	5,33±0,08**
	2	4,79±0,11	5,62±0,21	5,58±0,14	4,68±0,13	4,76±0,22	4,23±0,12
КСО ЛШ, см ³	1	88,63±2,85°	86,39±3,00°	91,73±3,67°	89,58±2,21°	75,20±2,31	73,85±2,57
	2	79,73±2,15	82,34±2,67	83,95±2,33	78,63±2,85	76,38±3,14	75,57±3,31
КДО ЛШ, см ³	1	151,54±1,23°	156,34±1,41°*	154,26±1,34°	148,27±2,32°	129,37±2,64°	126,88±3,11°
	2	132,05±1,24	138,81±1,61*	139,08±1,48*	131,65±3,75	120,52±3,43	117,26±3,45
Е/А	1	1,12±0,06°	1,04±0,05*	0,80±0,03°*	1,14±0,04°	1,21±0,05°	1,31±0,03
	2	1,15±0,02	1,19±0,03	1,08±0,05	1,35±0,02	1,39±0,03	1,38±0,07
IVRT, мс	1	81,65±1,32°	86,16±1,37°*	98,13±2,10°*	82,11±1,23°	78,14±1,12*	76,15±1,11°*
	2	74,86±2,13	83,41±1,53	88,17±2,13*	75,12±1,02	76,43±1,12	69,27±1,33*
DT, мс	1	167,45±0,29°	171,59±0,27°	181,43±1,20°*	164,43±0,21°	171,59±0,27°*	151,43±1,30*
	2	155,87±1,46	158,76±1,53	159,68±1,56	157,89±1,23	162,43±0,83	156,88±1,56
ФВ ЛШ, %	1	42,66±0,23°	48,09±0,78	49,68±0,32	42,86±0,71°	49,09±0,78*	52,67±0,12*
	2	47,64±1,53	49,31±1,52	51,62±1,62	48,87±1,24	52,51±1,35*	53,62±1,65*
УО ЛШ, мл	1	47,45±0,29°	51,59±0,27°	51,43±1,20°	47,14±0,79°	49,26±2,29°*	54,13±1,15°*
	2	55,87±1,46	58,76±1,53	59,68±1,56	52,88±1,62	59,26±2,15*	59,68±1,56

1 – хворі з ІМ та ФПП; 2 – хворі з ІМ без ФПП. ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ІМ без ФПП (p<0,05). * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-шу добу (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Неускладнений перебіг інфаркту міокарда відзначено у 17 (40 %) пацієнтів групи порівняння. У хворих з ІМ та ФПП основне захворювання перебігало з різними ускладненнями у 84 (78,5 %) осіб. Так, у хворих основної групи значно частіше розвивався епістенокардитичний перикардит (у 42 (39,3 %) пацієнтів), ніж у групі порівняння (у 8 (19 %) хворих). Порушення ритму або провідності, виявлялися пароксизмальними тахіаритміями, транзиторними атріовентрикулярними блокадами і блокадами ніжок пучка Гіса, екстрасистолічною аритмією. Вони також частіше траплялися в пацієнтів основної групи (35,5 %) і значно рідше у хворих з ІМ без ФПП (21,4 %). Крім того, ІМ супроводжувався розвитком аневризми ЛШ у 17 (15,9 %) хворих основної групи і лише у 4 (9,5 %) обстежуваних групи порівняння. Гостра лівошлуночкова недостатність супроводжувала

перебіг ІМ у всіх хворих обох груп, проте гостру СН II класу за Killip – Kimball (1972) спостерігали суттєво частіше в пацієнтів групи порівняння, тоді як гостру СН III класу статистично значуще частіше діагностували у хворих основної групи. При цьому встановлено, що розвиток епістенокардитичного перикардиту був більш притаманний особам віком 45–65 років (у 24 (17,8 %) хворих), тоді як аневризму ЛШ і розвиток аритмій статистично значуще частіше відзначали в осіб старшої вікової категорії (відповідно у 7 (5,3 %) і 19 (13,4 %) пацієнтів).

Одночасно в пацієнтів як основної, так і групи порівняння спостерігали порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ (табл. 2). При цьому реєстрували статистично значуще нижчу ФВ ЛШ порівняно з групою порівняння (відповідно (42,12±1,13) та (48,23±1,16) %). Вказані зміни були тісно пов'язані з вираженішими процесами ремоделювання ЛШ у гострий період ІМ у пацієнтів осно-

Таблиця 3

Динаміка лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки, у хворих з інфарктом міокарда під впливом запропонованих програм лікування ($M \pm m$)

Показник	Період	Група	Стандартне лікування	Стандартне лікування + кверцетин
Білірубін загальний, ммоль/л	1-ша доба	3 ФПП	24,61±1,10	24,30±1,22
		Без ФПП	17,51±0,20	17,70±2,33
	14-та доба	3 ФПП	23,58±1,30	18,96±1,44
		Без ФПП	16,24±0,30	16,50±2,32
	28-ма доба	3 ФПП	20,12±0,20	17,83±1,42*
		Без ФПП	16,52±0,20	16,23±3,32
АЛТ, мкмоль/л	1-ша доба	3 ФПП	0,89±0,04	0,92±0,05
		Без ФПП	0,49±0,03	0,58±0,03*
	14-та доба	3 ФПП	0,86±0,02	0,76±0,05*
		Без ФПП	0,43±0,02	0,68±0,03*
	28-ма доба	3 ФПП	0,79±0,03	0,69±0,04*
		Без ФПП	0,42±0,04	0,68±0,05*
ГГТ, ум. од./л	1-ша доба	3 ФПП	80,45±5,34	82,65±3,59
		Без ФПП	34,12±3,23	39,17±2,12*
	14-та доба	3 ФПП	112,23±4,45	78,43±2,43*
		Без ФПП	36,12±4,23	35,52±2,15
	28-ма доба	3 ФПП	105,23±3,23	42,18±2,31*
		Без ФПП	37,32±2,34	42,42±3,14
ЛФ, мкмоль/л	1-ша доба	3 ФПП	2,16±0,12	2,51±0,08*
		Без ФПП	1,21±0,21	1,14±0,05
	14-та доба	3 ФПП	2,45±0,21	1,09±0,06*
		Без ФПП	1,31±0,33	1,07±0,06
	28-ма доба	3 ФПП	2,24±0,02	1,08±0,07*
		Без ФПП	1,12±0,03	1,04±0,08
ЗХС, ммоль/л	1-ша доба	3 ФПП	5,64±0,76	5,76±1,01
		Без ФПП	3,45±1,21	3,65±0,65
	14-та доба	3 ФПП	4,32±0,43	4,54±0,74
		Без ФПП	3,56±0,16	3,13±0,65
	28-ма доба	3 ФПП	4,23±0,32	4,13±0,68
		Без ФПП	3,24±0,24	3,26±0,54
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1-ша доба	3 ФПП	3,87±0,06	3,42±0,06*
		Без ФПП	2,54±0,06	2,45±0,05
	14-та доба	3 ФПП	3,67±0,07	2,73±0,06
		Без ФПП	2,12±0,05	2,32±0,04*
	28-ма доба	3 ФПП	3,45±0,06	2,37±0,04*
		Без ФПП	2,24±0,08	2,45±0,06*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів, у яких застосовували стандартне лікування ($p < 0,05$). ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

вної групи. Зокрема збільшення діаметра порожнини ЛШ (КДР ЛШ) в основній групі становило ($5,62 \pm 0,21$) см, у групі порівняння – ($4,71 \pm 0,24$) см ($p < 0,05$). Про розвиток діастолічної дисфункції свідчили зміни часу ізвольомічного розслаблення (IVRT) в основній і групі порівняння (відповідно ($81,73 \pm 0,41$) та ($74,87 \pm 0,36$) мс), а також часу сповільнення раннього діастолічного трансмітрального потоку (DT) у порівнюваних групах (відповідно ($166,11 \pm 0,54$) і ($156,43 \pm 0,37$) мс).

Після проведеного стандартного лікування ІМ у хворих групи порівняння зафіксовано статистично значуще поліпшення показників гемодинаміки, зокрема зростає ФВ ЛШ, зменшився КДР ЛШ, покращилися показники діастолічної функції ЛШ (IVRT і DT) порівняно з хворими з ІМ, у яких виявляли ФПП ($p < 0,05$).

Проте у хворих з ІМ та ФПП стандартне лікування передбачає лише опосередкований вплив на поліпшення функціонування печінки шляхом покращення загальної гемодинаміки та не чинить безпосереднього гепатоцитопротекторного впливу, що супроводжується тривалішою активацією окисних процесів та пригніченням активності ферментів системи антиоксидантного захисту. В результаті цього поглиблюються патологічні процеси як у серці, так і в печінці.

Перспективними в цьому напрямку видаються біофлавоноїди, які мають виражену метаболічну активність, чинять антиоксидантний вплив та запобігають незворотним ішемічним і реперфузійним пошкодженням, обмежують зону некрозу міокарда, покращують процеси адаптації клітин до функціонування в умовах гіпоксії, зменшують процеси патологічного ремоделювання серця. Одним із механізмів такого лікувального ефекту є їх властивість пригнічувати утворення радикалів при розщепленні жирних кислот і тим самим зменшувати пошкоджувальний вплив продуктів пероксидації на функціональний стан іонних каналів клітини організму [4, 5].

Встановлено, що біофлавоноїд кверцетин має подвійний механізм дії: з одного боку, він здатний потенціювати активність ендогенних ферментів антиоксидантної системи захисту, які в умовах окисного стресу швидко виснажуються, з другого – пригнічувати утворення цитотоксичного супероксиданіону [11]. Гепатопротекторна дія кверцетину виявляється не лише за рахунок цитопротекторного впливу на мембрани гепатоцитів (нормалізація обміну фосfolіпідів, зменшення проникності судинно-клітинного бар'єра, пригнічення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та вираження процесів системного запалення). За результатами наших досліджень доведено, що позитивний вплив кверцетину на скоротливу

функцію міокарда забезпечує покращення печінкової гемодинаміки, що, в кінцевому результаті, веде до зменшення негативного впливу гіпоксії на цілісність та функціонування гепатоцитів [1, 9, 10].

Так, встановлено, що у хворих основної групи застосування комплексної програми лікування із введенням кверцетину істотно впливало на відновлення систоло-діастолічної функції серця: нормалізація показників систолічної та діастолічної функцій серця настала вже протягом 28 днів лікування. При цьому лінійні розміри порожнини серця змінювалися несуттєво, тому можна припустити, що позитивна динаміка показників ФВ ЛШ, КДР ЛШ, IVRT і DT порівняно з показниками у вихідному стані відбувалася за рахунок відновлення функціонального стану зон ішемії та гібернації міокарда [7].

Зміни лабораторних показників у хворих з ІМ з ФПП і без ФПП залежно від методики лікування представлені в *табл. 3*. Виявлено статистично значущу різницю між усіма досліджуваними показниками у хворих основної та групи порівняння у вихідному стані.

Порушення функціонального стану печінки у хворих з ІМ на початку лікування виявлялися, в першу чергу, наявністю синдрому цитолізу, який пов'язаний з пошкодженням мембран гепатоцитів і внутрішньопечінковим холестаазом. Помірне зниження рівня загального білка за рахунок гіпоальбумінемії у хворих цієї групи свідчить про початкові порушення синтетичної функції печінки. Окрім цього, у хворих основної групи статистично значуще частіше траплялася дисліпідемія, яка виявлялася гіперхолестеринемією і зростанням кількості атерогенних фракцій ліпопротеїнів, зокрема ліпопротеїнів низької щільності.

У процесі спостереження відзначено, що на тлі застосування кверцетину протягом госпітального періоду лікування ІМ у хворих із ФПП не лише покращувалися показники функціонального стану печінки, а й відзначено розвиток суттєво меншої кількості ускладнень порівняно з групою пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію. Так, у хворих основної групи через два тижні комплексного лікування з додаванням кверцетину частота епістенокардитичного перикардиту зменшувалася на 33,2 %, виявів СН – на 63,9 %, розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії – на 22,2 %. Також істотно зменшувалася частота порушень ритму і провідності у хворих з ІМ та ФПП, які отримували кверцетин. Зокрема, частота синусової тахікардії на 28-му добу зменшувалася на 63,9 %, порушення провідності по ніжках пучка Гіса – на 16,7 %, шлуночкової екстрасистолії – на 41,7 % і суправентрикулярної екстрасистолії – на 52,8 % порівняно з вихідними даними.

Порівняльний аналіз ефективності стандартного лікування та запропонованого модифікованого (з використанням водорозчинної форми кверцетину – «Корвітину») у хворих основної та групи порівняння засвідчив, що в основній групі хворих уже на 14-ту добу нормалізувалися основні ознаки цитолітичного і холестатичного синдромів. Водночас у хворих, які отримували стандартне лікування, гепатопротекторного ефекту не досягнуто, у них залишалася статистично значущою різниця між показниками холестази, цитолізу і дисліпідемії до та після курсу лікування.

Отримані результати збігаються з даними досліджень Н. Jin, J. Juan [12, 13], які встановили, що печінка – це надзвичайно чутливий до гіпоксії орган, тому зрозуміло, що в результаті ГІМ та гострих гемодинамічних розладів розвивається так званий ішемічний гепатит, який у поєднанні з активацією ПОЛ є однією з причин розвитку дисліпідемії. За умов цитотоксичного впливу на гепатоцити продуктів ПОЛ порушується її ферментативна активність, відзначаються інгібіція процесів біотрансформації та порушення функцій, зокрема, синтетичної, обмінної, детоксикаційної. Ці процеси призводять до акумуляції великої кількості модифікованих ліпідів у гепатоцитах та жирового переродження печінки. В результаті процеси регенерації в організмі сповільнюються, що сприяє патологічному ремоделюванню серця. Окрім цього, прозапальні агенти безпосередньо пошкоджують мембрани гепатоцитів та поглиблюють печінкову дисфункцію, а токсичні продукти ПОЛ також ушкоджують РНК, ДНК, нуклеотидфосфати, що призводить до зниження мітозу, розвитку хромосомних аберацій та мутацій і, в кінцевому результаті, до пригнічення регенерації клітин [2–4].

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок, що порушення функціонального стану печінки істотно впливає на перебіг гострого ІМ і супроводжується статистично значуще більшою частотою розвитку ускладнень. У таких пацієнтів відзначаються глибші порушення в системі ПОЛ та зниження активності антиоксидантного захисту. Одночасно у хворих з ІМ з ФПП спостерігається статистично значуще зниження систолічної та діастолічної функції міокарда за рахунок порушення процесів ремоделювання

камер серця та зміни їх лінійно-геометричних параметрів.

Комплексне лікування хворих з ІМ з порушеннями функціонального стану печінки із застосуванням біофлавоноїда кверцетину сприяє відновленню антиоксидантного захисту організму та зменшенню клініко-лабораторних виявів цитолітичного і холестатичного синдромів, що, в результаті, забезпечує покращення скоротливої функції міокарда.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з інфарктом міокарда виникають порушення центральної та периферичної гемодинаміки, які призводять до порушення білковосинтезувальної, дезінтоксикаційної, енергозабезпечувальної функцій печінки, обміну ліпідів. Одночасно надмірно активуються перекисні процеси ліпідів, пригнічується активність ферментів системи антиоксидантного захисту, що поглиблює патологічні процеси як у серці, так і в печінці.

2. Порушення функціонального стану печінки у хворих з інфарктом міокарда суттєво погіршує клінічний перебіг основного патологічного процесу, додатково посилює порушення систолічної і діастолічної функції серця та сприяє частішому розвитку ускладнень інфаркту міокарда.

3. Введення в комплексну програму лікування хворих з інфарктом міокарда біофлавоноїда кверцетину сприяє відновленню антиоксидантного захисту організму, що супроводжується поліпшенням скоротливої функції міокарда і зменшенням клініко-лабораторних виявів цитолітичного і холестатичного синдромів у цих хворих за рахунок антиоксидантної та мембраностабілізуювальної властивостей препарату.

4. Наявність порушень функціонування печінки на тлі змін систолічної та діастолічної функцій серця та активації перекисного окиснення ліпідів при одночасному зниженні антиоксидантного захисту обґрунтовує необхідність доповнювати стандартну терапію метаболічно активним препаратом біофлавоноїдом кверцетином за рекомендованою методикою.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – М.Ш., О.П.; збір матеріалу, обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – О.П.; редагування тексту – М.Ш.

Література

1. Аляві А.Л., Кенжаєв М.Л., Аляві Б.А. Вплив корвітину на зворотну дисфункцію міокарда лівого шлуночка у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Практична ангіологія.– 2009.– № 1.– С. 55–59.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.А., Гавриленко Т.І. Вплив терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на функцію ендотелію, вираженість системного запалення і оксидативного стресу при гострому інфаркті міокарда з елевацією ST // Медицина невідкладних станів.– 2016.– № 1 (72).
3. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.А., Іркін О.І. та ін. Клініко-прогностичне значення результатів проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією ST // Медицина невідкладних станів.– 2014.– № 3 (58).
4. Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Ефективність водорозчинної форми кверцетину (Корвітину) при лікуванні гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST // <http://health-ua.com/article/671.html>.
5. Пархоменко О.М. Метаболічна терапія, або кардіопротекція при ішемічній хворобі серця: підсумки та перспективи // Укр. мед. журн.– 2008.– № 4 (66).– С. 15–19.
6. Пархоменко О.М., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. Обґрунтування і дизайн багатоцентрового рандомізованого дослідження ПРОТЕКТ – вивчення ефективності та безпеки застосування кверцетину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 31–36.
7. Пархоменко О.М., Кожухов С.М. Результати відкритого рандомізованого дослідження з вивчення переносимості та ефективності препарату Корвітин у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Лікарю-практику.– 2014.– № 4 (102).
8. Прокопович О.А. Порушення функціонального стану печінки та його корекція у хворих на інфаркт міокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. н.: Івано-Франківськ, 2012.– 20 с.
9. Швед М.І., Прокопович О.А. Лікування хворих на інфаркт міокарда з порушеннями функціонального стану печінки // Галицький лікарський вісник.– 2011.– № 2.– С. 130–134.
10. Bartekova M., Carnicka S.M., Ondrejčakova M. et al. Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 2010.– Vol. 88.– P. 465–471. doi: 10.1139/y10-025.
11. Gregory S., Kelly N.D. Quercetin // AMR.– 2011.– Vol. 16 (2).– P. 172–194.
12. Jin H., Song Y., Zhang Y. et al. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // Mol. Biol. Rep.– 2012.– Vol. 39.– P. 11005–11009. doi: 10.1007/s11033-012-2002-4.
13. Juan J., Daniel M. et al. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation // Frontiers in Bioscience.– 2007.– Vol. 12.– P. 2029–2037. doi: 10.2741/2208.
14. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries // Am. J. Gastroenterol.– 2016.– Vol. 20.– P. 1–18. doi: 10.1038/aig.2016.517.
15. Silber S. Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2010 // Herz.– 2010.– Vol. 35, N 8.– P. 558–564. doi: 10.1093/eurheartj/ehx792.
16. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29, N 23.– P. 2909–2945. doi: 10.20996/1819-6446-2005-1-2-62-95.
17. Yellon D., Hausenloy D. Myocardial Reperfusion Injury // New Engl. J. Med.– 2007.– Vol. 357.– P. 1121–1135. doi: 10.1056/nejmra071667.

Метаболическая поддержка больных с инфарктом миокарда с нарушениями функционального состояния печени

Н.И. Швед, Е.А. Прокопович

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Цель работы – усовершенствовать действующие лечебные программы для больных с инфарктом миокарда (ИМ) путем дифференцированного подхода к терапии в зависимости от наличия нарушений функционального состояния печени.

Материалы и методы. В исследование включили 149 больных с острым ИМ: 114 (76,5 %) мужчин и 35 (23,5 %) женщин в возрасте в среднем (59,9±1,0) года. Сравнительное клинико-лабораторное и инструментальное обследование проводили в группах: 107 больных с ИМ с функциональными нарушениями печени (основная группа) и 42 больных с ИМ без функциональных нарушений печени (группа сравнения). Для изучения интракардиальной гемодинамики проводили эхокардиографию в В-режиме. 52 больных основной и 22 группы сравнения получали стандартное лечение ИМ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β₂-адреноблокаторы, клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянтную терапию, статины). Еще 55 пациентов основной группы и 20 – группы сравнения получали модифицированное лечение с добавлением к стандартной схеме антиоксиданта биофлавоноида кверцетина.

Результаты и обсуждение. В исходном состоянии у больных основной группы возникают более выраженные нарушения систолической и диастолической функции сердца, статистически значимо уменьшаются фракция

выброса и время изоволюмического расслабления левого желудочка и увеличивается DT, которые приводят к нарушению белковосинтезирующей, дезинтоксикационной, энергетической функции печени, обмена липидов. Одновременно чрезмерно активируются перекисные процессы липидов, подавляется активность ферментов системы антиоксидантной защиты, углубляются патологические процессы как в сердце, так и в печени. Включение в комплексную терапию больных с ИМ биофлавоноида кверцетина обеспечивало улучшение гемодинамических показателей, возрастала фракция выброса левого желудочка на 22,89 %, исчезала диастолическая дисфункция миокарда, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей нарушений функции печени, на 14-е сутки нормализовались уровни билирубина, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и лужной фосфатазы, а через 3 недели отмечено снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 25,61 %.

Выводы. Введение в комплексную терапию больных с ИМ биофлавоноида кверцетина обеспечивало улучшение гемодинамических показателей и восстановление окислительно-восстановительного баланса, уменьшение клинико-лабораторных проявлений нарушений функции печени и способствовало значительному снижению частоты развития осложнений ИМ. Восстановление параметров сердечной гемодинамики, метаболических процессов и функционального состояния печени обеспечивает существенное снижение частоты развития острой сердечной недостаточности на 63,9 %, ранней постинфарктной стенокардии – на 22,2 %, нарушений ритма и проводимости – на 43,6 %.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, систолическая функция, диастолическая функция, функциональное состояние печени, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, кверцетин.

Metabolic support of patients with myocardial infarction and liver dysfunction

M.I. Shved, O.A. Prokopovych

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

The aim – to improve the existing therapeutic programs for patients with myocardial infarction (MI) by differentiated approach to therapy depending on the presence or absence of liver dysfunction.

Materials and methods. 149 patients with acute MI were included to the study – 114 (76.5 %) men and 35 (23.5 %) women of average age 59.9 ± 1.0 years. A comparative clinical-laboratory and instrumental examination was performed in these groups: 107 patients with MI with functional liver disorders (main group) and 42 patients with MI without functional liver disorders (comparison group). For the study of intracardiac hemodynamics, echocardiography was performed in B-mode. 52 patients of main group and 22 patients of comparison group received standard treatment for MI (ACE-inhibitors, β -blockers, clopidogrel and acetylsalicylic acid, anticoagulant therapy, statins). The other 55 patients of main group and 20 patients of comparison group received modified treatment with the addition of the antioxidant bioflavonoid – quercetin to the standard scheme.

Results and discussion. In the initial condition of patients of main group there are more pronounced violations of central and peripheral hemodynamics which cause the disorders of protein synthesis, detoxification, energetic dysfunction of liver and lipid metabolism. At the same time there is an excessive activation of lipid peroxidation, suppressed activity of enzymes of the antioxidant protection system, deepening of pathological processes in the heart and in the liver. Inclusion of bioflavonoid quercetin to the complex therapy of patients with myocardial infarction provided the improvement of hemodynamic parameters – increased EF by 22.89 % and elimination of diastolic dysfunction, which were accompanied by normalization of clinical and laboratory parameters of liver function disorders – normalization of levels of bilirubin and ALT, GGT, ALP on 14-th day and reduction of LDL-level by 25.61 % after 3 weeks was marked.

Conclusions. Introduction of bioflavonoid quercetin to the complex therapy of patients with MI provided improvement of hemodynamic parameters and restoration of oxidation-reduction equilibrium, reduction of clinical and laboratory manifestations of liver dysfunction and contributed to a significant decrease in the frequency of MI complications development. Restoration of parameters of cardiac hemodynamics, metabolic processes and liver functions provides a significant reduction in the rate of development of acute heart failure by 63.9 %, early post-infarction angina by 22.2 %, rhythm and conduction disorders by 43.6 %.

Key words: myocardial infarction, systolic function, diastolic function, functional condition of the liver, lipid peroxidation, antioxidant protection, quercetin.