

УДК 616.127-005.8-036.82/.86+615.22

## Клініко-біохімічні особливості на різних етапах кардіологічної реабілітації в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда

І.Е. Малиновська, О.Б. Кучменко, В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, Л.С. Мхітарян, І.Н. Євстратова, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда, післяінфарктний період, фізична реабілітація, атерогенез, якісний стан ліпопротеїнів

Порушення ліпідного обміну традиційно вважається одним із головних чинників прогресування атеросклерозу та розвитку клінічних виявів ішемічної хвороби серця. Загальновідоме уявлення про необхідність досягнення цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), який становить 1,8 ммоль/л, чи зниження цього показника на 50 % при неможливості досягти цільового значення. Певною мірою такий підхід є критерієм ефективності ліпідокоригувальної терапії. Водночас треба зауважити, що таке ставлення до рівня ХС ЛПНЩ зберігається в сучасних рекомендаціях з лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом (з елевацією та без елевації сегмента ST) Європейського товариства кардіологів (2012, 2015, 2017) та Асоціації кардіологів України (2013), на відміну від американських рекомендацій.

Складнощі в боротьбі з атеросклерозом обумовлені його поліетіологічністю, стрибкоподібністю, безсимптомністю на певних етапах розвитку. Відомо багато випадків, коли в пацієнтів з вираженою дисліпідемією та високими показниками проатерогенних ліпопротеїнів немає клінічних ознак ішемічної хвороби серця, не розвивається інфаркт міокарда (ІМ), або навпаки – в пацієнта не відзначають факторів ризику серцево-судинних захворювань, зокрема в них реєструють нормальні значення показників ліпідного обміну, а ІМ розвивається. Безсумнів-

но, більшість показників, які рутинно визначають у клінічній практиці, є певною мірою, кінцевими продуктами тривалих та складних біохімічних процесів і лише етапом у розвитку та прогресуванні атеросклерозу і його клінічних форм.

На сьогодні відомо близько 200 факторів ризику розвитку та прогресування атеросклерозу. У клінічній практиці частіше зустрічаються з його ускладненням – атеротромбозом, клінічною маніфестацією якого є гострий коронарний синдром з розвитком гострого ІМ або нестабільної стенокардії. Ці гострі стани супроводжуються проатерогенною модифікацією ЛПНЩ, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на тлі інтенсифікації системного запального процесу та розвитку оксидативного стресу. За таких умов порушується рівновага анти- та проатерогенних чинників та/або їх складових. Зокрема, надмірна активація ферменту мієлопероксидази (МПО) може призвести до окиснювальної модифікації ЛПНЩ і ЛПВЩ, інактивації ферменту параоксонази-1 (ПО-1), а також окиснювальної модифікації різних макромолекул клітин, сприяючи процесу атерогенезу [17–19]. Серед білків-ферментів, асоційованих з ліпопротеїнами, важливе місце займає ПО-1, завдяки наявності якої в складі ЛПВЩ вони віднесені до групи «антиризик»-факторів щодо атеросклеротичного процесу. ПО-1 має потужні антиоксидантні

Малиновська Ірина Едмундівна, д. мед. н., проф.,  
провід. наук. співр. відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування  
03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Тел. +380 (44) 249 88 08.  
E-mail: malinovska.ie@gmail.com

властивості, захищає ЛПВЩ і ЛПНЩ від перекиснення під впливом активних форм кисню. Одночасно цей фермент надає ЛПВЩ протизапальні, антитромбоцитарні та антиатерогенні властивості [5, 10, 16]. До теперішнього часу цікавими є уявлення про додатковий вплив фізичної реабілітації в ранні терміни ІМ на рівень показників ліпідного обміну [11]. Існують різноманітні програми фізичних тренувань щодо розширення критеріїв залучення пацієнтів, часу та режиму їх проведення, структури занять, переваги або поєднання статичних та динамічних навантажень [12, 15, 24].

Враховуючи дані літератури про ефективність раннього застосування фізичних тренувань у оптимізації ліпідного обміну, було визначено мету дослідження.

Мета роботи – вивчити показники, що характеризують переносність фізичного навантаження пацієнтами, та біохімічні показники, що характеризують атерогенний потенціал крові, в перші 6 міс після розвитку інфаркту міокарда.

## Матеріал і методи

Обстежено 76 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з приводу гострого ІМ. Враховуючи ранні терміни госпіталізації, всім обстеженим було виконано ургентну коронароангіографію та стентування інфарктзалежної вінцевої артерії. За відсутності стійких госпітальних ускладнень пацієнтам було запропоновано участь у дослідженні при спостереженні в амбулаторних умовах протягом 6 міс. Критеріями незалучення в обстеження були: фракція викиду лівого шлуночка 40 % і менше, велика аневризма лівого шлуночка, внутрішньопорожнинне тромбоутворення, складні порушення серцевого ритму та провідності, блокада лівої ніжки пучка Гіса, серцева недостатність вище ІІА стадії, порушення опорно-рухової системи, що заважають проведенню велоергометрії, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, декомпенсовані хронічні захворювання, онкологічні захворювання. Після отримання добровільної інформованої згоди пацієнти були залучені в обстеження.

Відповідно до чинних рекомендацій, протоколів і стандартів діагностики та лікування гострого коронарного синдрому пацієнтам призначили лікування, що передбачало подвійну

антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота та інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів), статини, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори протонної помпи. За наявності показань додатково призначали антагоністи альдостерону, діуретики, нітрати пролонгованої дії. Крім медикаментозної терапії, пацієнтам проводили поступове збільшення дистанційної ходьби під контролем електрокардіограми і показників гемодинаміки та комплекси лікувальної фізкультури, які визначали на підставі адекватності гемодинамічної відповіді та часу після розвитку гострого ІМ.

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від характеру реабілітаційних заходів: 1-ша група (n=41) – пацієнти, яким було призначено тренування на велоергометрі додатково до дистанційної ходьби та комплексів лікувальної фізкультури; 2-га група (n=35) – пацієнти, яким фізичну реабілітацію проводили лише у вигляді дистанційної ходьби та комплексів лікувальної фізкультури відповідно до часу після розвитку гострого ІМ.

Перед виписуванням зі стаціонару всім пацієнтам проведено дозоване фізичне навантаження у вигляді тесту на велоергометрі на 14–16-ту добу після розвитку ІМ на тлі стабільного стану. Пробу починали з навантаження 25 Вт протягом 5 хв, збільшуючи кожну наступну сходинку на 25 Вт. Крім загальноприйнятих критеріїв припинення навантажувального тесту, на цьому етапі пробу припиняли при досягненні пацієнтом частоти скорочень серця (ЧСС) 120 за 1 хв та/або підвищенні систолічного артеріального тиску (САТ) понад 200 мм рт. ст. Крім першого обстеження, в строки через 2,5; 4 та 6 міс після розвитку гострого ІМ критеріями припинення тесту з дозованим фізичним навантаженням були загальноприйняті електрокардіографічні критерії та/або клінічні симптоми, що визначені для пацієнтів, які перенесли ІМ.

Враховуючи, що більшість пацієнтів, незважаючи на працездатний вік, не працюють і тому позбавлені можливості проходження санаторного реабілітаційного етапу лікування, їм було запропоновано участь у дослідженні, яке складалося з 30 тренувань. Пацієнти займалися тричі на тиждень. Структура занять передбачала підготовчий період, основну частину та заключний період. Тренування проводили в режимі помірного навантаження, який, за даними більшості

дослідників, має переваги перед інтенсивними тренуваннями [1, 7]. Під час основного періоду пацієнти виконували навантаження, що становило 75 % від досягнутої порогової потужності. Друге обстеження виконували після 15 тренувань, за результатами якого коригували подальший тренувальний режим. Таким чином, на підставі результатів велоергометрії при першому та другому обстеженнях розраховували режим індивідуальних тренувань. Третє обстеження здійснювали після закінчення фізичних тренувань (4 місяці після розвитку ІМ), четверте – ще через 2 місяці після припинення тренувань (6 місяців після розвитку ІМ). У ці ж самі терміни проводили велоергометрію і пацієнтам 2-ї групи.

Біохімічні дослідження крові виконували за загальноприйнятими методиками. Вміст ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів (ТГ), загального ХС, коефіцієнт атерогенності визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Biosystems A-25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем. Фракції ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Friedewald:

$ХС\ ЛПНЩ = ХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$  (ммоль/л).

Вміст карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків у сироватці крові, сумарній фракції ЛПНЩ та ЛПДНЩ, фракції ЛПВЩ визначали спектрофотометрично за методом О.О. Дубиніної та співавторів [4]. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТБК-позитивних продуктів у сироватці крові – визначали спектрофотометрично за методом І.Д. Стальної та співавторів [9]. Індекс перекисної модифікації ліпопротеїнів визначали спектрофотометрично за методом І.Н. Євстратової та співавторів [8]. Активність каталази (ЕС 1.11.1.6) у сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом М.А. Королюк та співавторів [6]. Активність супероксиддисмутази (СОД) (ЕС 1.15.1.1) у сироватці крові визначали спектрофлуориметрично за методом Н.Р. Місра та співавторів [22]. Активність МПО (ЕС 1.11.1.7) у плазмі крові визначали спектрофотометрично за методом І.В. Горудко та співавторів [2]. Арилестеразну активність ПО-1 (ЕС 3.1.8.1) у сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом В.Н. Манолеску та співавторів [21]. Для визначення референтних значень біохімічних показників аналізи крові додатково виконано у 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програм SPSS 23,0 та

Microsoft Excel. Кількісні показники представлені у вигляді середньої змінної та похибки ( $M \pm m$ ). Для оцінки відмінності двох кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. При  $P < 0,05$  відмінності між показниками вважали статистично значущими.

## Результати та їх обговорення

У дослідження залучено чоловіків з первинним ІМ. Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив ( $52,3 \pm 1,3$ ) року (від 33 до 68 років), 2-ї групи – ( $52,2 \pm 1,2$ ) року (від 34 до 63 років).

При детальному вивченні клінічного стану виявлено, що в більшості пацієнтів 1-ї групи (36 (87,8 %) осіб) виник ІМ із зубцем Q, у той час як у 2-й групі – у 32 (91,4 %) хворих. У 1-й групі у 21 (51,2 %) пацієнта діагностовано ІМ передньоперегородково-верхівкових відділів лівого шлуночка, у 20 (48,8 %) – задньо-нижню локалізацію. Ці показники в 2-й групі становили відповідно 16 (45,7 %) та 19 (54,3 %) хворих. Артеріальну гіпертензію до ІМ було діагностовано у 29 (70,7 %) пацієнтів 1-ї та у 25 (61,0 %) – 2-ї групи, цукровий діабет – у 9 (22,0 %) та у 6 (17,1 %) хворих відповідно. Екстрасистолічну аритмію було зареєстровано у 21 (51,2 %) пацієнта 1-ї групи та в 11 (31,4 %) – 2-ї групи, ознаки серцевої недостатності I стадії виявлено у 31 (75,6 %) та у 21 (60,0 %) хворого, ІІА стадії – у 10 (24,4 %) та 14 (40,0 %) пацієнтів відповідно (табл. 1).

Пацієнти обох груп не відрізнялися за часом відновлення коронарного кровообігу: більшість із них було госпіталізовано в період 2–6 год від початку ангінозного болю. Лише 14 (34,2 %) пацієнтам 1-ї та 6 (17,1 %) пацієнтам 2-ї групи перкутанні коронарні втручання проведено в перші дві години після розвитку ангінозного

Таблиця 1  
Клініко-анамнестична характеристика обстежених пацієнтів

Показник	1-ша група (n=41)	2-га група (n=35)
ІМ із зубцем Q	34 (82,9 %)	32 (91,4 %)
ІМ передньої локалізації	21 (51,2 %)	16 (45,7 %)
ІМ задньої локалізації	20 (48,8 %)	19 (54,3 %)
Артеріальна гіпертензія	29 (70,7 %)	25 (61,9 %)
Цукровий діабет	9 (22,0 %)	6 (17,1 %)
Екстрасистолічна аритмія	21 (51,2 %)	11 (31,4 %)
Серцева недостатність I стадії	31 (75,6 %)	21 (60,0 %)
Серцева недостатність ІІА стадії	10 (24,4 %)	14 (40,0 %)

болю. Не встановлено відмінностей щодо одного багатосудинного ураження вінцевих артерій, локалізації уражень різних вінцевих артерій та результатів стентування (повної/неповної ревазуляризації). Ураження стовбура лівої вінцевої артерії візуалізовано у 2 (4,9 %) та 1 (2,9 %) пацієнта відповідно в 1-й та 2-й групі.

При першому обстеженні на велоергометрі в пацієнтів 1-ї групи рівень порогової потужності становив  $(87,8 \pm 2,3)$  Вт, що супроводжувалося відповідним рівнем виконаної роботи  $(60,7 \pm 3,0)$  кДж. Тривалість тесту з дозованим фізичним навантаженням становила  $(17,4 \pm 0,5)$  хв. Вихідні показники САТ і ЧСС дорівнювали  $(115,0 \pm 2,1)$  мм рт. ст. та  $(66,0 \pm 1,2)$  за 1 хв. На висоті навантаження рівень САТ зріс до  $(147,0 \pm 3,3)$  мм рт. ст., ЧСС – до  $(115,0 \pm 1,7)$  за 1 хв. Відповідно до цих даних показник «подвійний добуток» (ПД) збільшився з  $(75,7 \pm 2,0)$  до  $(169,0 \pm 3,6)$  ум. од. на висоті навантаження. Вартість одиниці виконаної роботи, яку оцінювали як показник відношення приросту показника ПД до величини виконаної роботи, становила  $(1,63 \pm 0,08)$  ум. од.

Після проведення 30 тренувань порогова потужність зросла на 48,0 % – до  $(130,0 \pm 2,3)$  Вт, що дорівнювало відповідній величині виконаної роботи  $(114,0 \pm 2,9)$  кДж ( $P < 0,05$ ). Тривалість виконаної роботи зросла на 50 % – до  $(26,1 \pm 0,6)$  хв. На висоті порогового навантаження ЧСС збільшилася з  $(65,5 \pm 1,2)$  до  $(113,0 \pm 1,7)$  за 1 хв ( $P < 0,05$ ), САТ зріс з  $(113,0 \pm 1,9)$  до  $(155,0 \pm 2,1)$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ). Показник ПД збільшився з  $(74,0 \pm 2,2)$  до  $(175,0 \pm 4,2)$  ум. од. ( $P < 0,05$ ), незначно перевищуючи дані першого обстеження при зростанні рівня виконаної роботи на 87,8 %. Показник вартості одиниці виконаної роботи становив  $(0,91 \pm 0,06)$  ум. од., що було ефективніше, ніж при першому обстеженні ( $P < 0,05$ ).

Через 6 міс після розвитку ІМ і через 2 міс після припинення тренувань порогова потужність зберігалася на рівні  $(130,0 \pm 3,4)$  Вт, що відповідає величині виконаної роботи  $(112,0 \pm 3,9)$  кДж ( $P < 0,05$ ). Гемодинамічні показники до і після тесту на велоергометрі майже не відрізнялися від попереднього обстеження: зареєстровано зростання ЧСС з  $(66,6 \pm 1,1)$  до  $(112,0 \pm 1,5)$  за 1 хв ( $P < 0,05$ ), САТ – з  $(115,0 \pm 1,6)$  до  $(161,0 \pm 2,1)$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ). Також не відзначено суттєвих відмінностей показника ПД, який зріс з  $(76,5 \pm 1,7)$  у вихідному стані до

$(181,0 \pm 4,2)$  ум. од. ( $P < 0,05$ ) на висоті навантаження при незначному збільшенні показника вартості одиниці виконаної роботи, який становив  $(1,00 \pm 0,07)$  ум. од., що було на 40,5 % менше, ніж при першому обстеженні ( $P < 0,05$ ), але на 5,4 % більше, ніж при другому обстеженні.

Результати велоергометрії пацієнтів 2-ї групи, яких обстежували в ті самі терміни, що і пацієнтів 1-ї групи, при першому обстеженні майже не відрізнялися: рівень порогової потужності дорівнював  $(85,7 \pm 3,3)$  Вт з відповідним рівнем виконаної роботи  $(59,1 \pm 3,8)$  кДж. Тривалість тесту з дозованим фізичним навантаженням становила  $(16,5 \pm 0,7)$  хв. Вихідні показники САТ і ЧСС зареєстровано на рівні  $(115,0 \pm 2,3)$  мм рт. ст. та  $(67,6 \pm 1,4)$  за 1 хв. На висоті навантаження рівень САТ зріс до  $(154,2 \pm 3,5)$  мм рт. ст., ЧСС – до  $(117,1 \pm 1,6)$  за 1 хв, показник ПД збільшився з  $(77,9 \pm 2,6)$  до  $(171,0 \pm 4,6)$  ум. од. на висоті навантаження, показник вартості одиниці виконаної роботи становив  $(1,90 \pm 0,19)$  ум. од.

При обстеженні в 2-й групі в динаміці через 4 міс порогова потужність зросла до  $(91,9 \pm 2,5)$  Вт, величина виконаної роботи – до  $(65,8 \pm 3,0)$  кДж. Проба з навантаженням тривала  $(17,9 \pm 0,6)$  хв. ЧСС збільшилася з  $(70,5 \pm 1,5)$  до  $(118,0 \pm 2,5)$  за 1 хв, САТ зріс з  $(121,0 \pm 1,8)$  до  $(164,0 \pm 2,7)$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ), показник ПД – з  $(85,3 \pm 2,4)$  до  $(196,0 \pm 6,1)$  ум. од. ( $P < 0,05$ ) на висоті порогового навантаження. Показник вартості виконаної роботи дещо зменшився до  $(1,84 \pm 0,18)$  ум. од.

Через 6 міс у 2-й групі показники велоергометрії продовжували незначно покращуватися: порогова потужність зросла до  $(94,4 \pm 3,4)$  Вт, величина виконаної роботи – до  $(69,8 \pm 4,4)$  кДж, тривалість навантажувального тесту – до  $(18,4 \pm 0,8)$  хв. Зміни гемодинамічних показників були такими: ЧСС збільшилася з  $(68,5 \pm 1,1)$  до  $(118,0 \pm 2,7)$  за 1 хв на висоті порогового навантаження, САТ – з  $(120,0 \pm 2,3)$  до  $(169,0 \pm 2,4)$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ), відповідно зростав показник ПД – з  $(82,4 \pm 2,3)$  до  $(200,0 \pm 6,0)$  ум. од. ( $P < 0,05$ ). Показник вартості виконаної роботи майже відповідав значенню першого обстеження –  $(1,92 \pm 0,16)$  ум. од.

Отримані результати дозованого навантажувального тесту на велоергометрі свідчать про те, що вже при першому обстеженні пацієнти обох груп демонструють достатній рівень толерантності до фізичного навантаження за показниками порогової потужності, тривалості

Таблиця 2

Активність параоксонази-1, каталази, супероксиддисмутази та мієлопероксидази у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, при спостереженні протягом 6 місяців ( $M \pm m$ )

Показник	Через 15 днів після розвитку ІМ		Через 6 міс після розвитку ІМ	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Активність ПО-1, кУ/л	2,50±0,31	2,05±0,22	1,35±0,14**	1,67±0,20
Активність каталази, Од/л	6,03±0,26	6,17±0,24	6,12±0,26	5,87±0,27
Активність СОД, Од/л	1233±65	1266±48	1349±50	1460±57**
Активність МПО, $\Delta E_{460}/xv$	0,0059±0,0008	0,0039±0,0006	0,0039±0,0007*	0,0036±0,0007

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при першому обстеженні: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ .

тесту, гемодинамічних показників у вихідному стані та на висоті проби, що підтверджує ефективність своєчасно застосованих високотехнологічних втручань (у вигляді ургентного стентування) у обстежених при гострому коронарному синдромі та подальшої медикаментозної підтримки в повному обсязі. Протягом 6-місячного спостереження динаміка більшості вивчених гемодинамічних показників була односпрямованою, і вони між собою майже не відрізнялися, за винятком основного показника тесту на велоергометрі – рівня порогової потужності, який становив (130,0±3,4) Вт у 1-й та (94,4±3,4) Вт у 2-й групі. Відповідно до цього його похідні суттєво відрізнялися, що привело до статистично значущих відмінностей між двома групами щодо рівнів виконаної роботи та її вартості. Встановлено, що значно вищого рівня виконаної роботи пацієнти 1-ї групи досягали при тих самих гемодинамічних витратах (за даними показника ПД на висоті навантаження), що й пацієнти 2-ї групи при значно нижчому рівні роботи, що характеризувалося більшою гемодинамічною ефективністю одиниці виконаної роботи. Позитивна динаміка цих показників була більш значущою в пацієнтів 1-ї групи, які пройшли програму фізичних тренувань. Досягнуті рівні вивчених показників зберігалися в подальшому до 6-го місяця (через 2 міс після припинення тренувань). Пацієнти 2-ї групи також продемонстрували через 6 міс досягнуті на попередньому етапі значення працездатності за відсутності їх подальшого зростання. Отримані результати свідчать про ефективність фізичних тренувань для відновлення працездатності в ранній післяінфарктний період на тлі сучасної медикаментозної терапії та прихильності до лікування. Навіть після припинення тренувань на велоергометрі їх ефективність зберігається протягом двох місяців.

Другим фрагментом дослідження було визначення проатерогенної складової на різних етапах раннього післяінфарктного періоду; для цього вивчали якісні зміни ЛПНЩ, ЛПВЩ та активності окремих ферментів. Згідно із сучасними уявленнями, саме якісна характеристика ЛПВЩ, пов'язана з асоційованими з ними білковими молекулами (апобілками, ферментами тощо), набагато більш важлива порівняно з їх кількістю в кров'яному руслі та кількістю ХС у них [5, 13]. Є дослідження, в яких виявлено позитивний вплив фізичних тренувань на рівень атерогенних ліпопротеїнів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [11]. У результаті проведених досліджень показано, що, незважаючи на застосування високотехнологічних втручань та сучасної медикаментозної терапії з перших годин захворювання, розвиток гострого ІМ характеризується зменшенням арилестеразної активності ПО-1 на 55–65 % порівняно з групою практично здорових осіб, яке зберігається протягом 6 міс (табл. 2). Такий стан асоціюється зі зростанням вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, зокрема ТБК-позитивних продуктів, на 30 % (порівняно з величиною показника в групі практично здорових осіб) без суттєвої динаміки в наступні 6 міс (табл. 3), вираженою активацією процесів вільнорадикального окиснення білкових молекул, про що свідчить зростання вмісту карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків у сироватці крові на 25–40 % порівняно з групою практично здорових осіб. Протягом 6 міс у пацієнтів 2-ї групи вміст карбонільних продуктів зростав на 5 % порівняно з початком спостережень, а у пацієнтів 1-ї групи – знижувався на 14 % (див. табл. 3). Привертає увагу зростання вмісту цих продуктів також у ліпопротеїнових фракціях. Так, динаміка змін вмісту карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків у сумарній фракції ЛПНЩ

Таблиця 3

Вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків і ліпідів у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, при спостереженні протягом 6 місяців (M±m)

Показник	Через 15 діб після розвитку ІМ		Через 6 міс після розвитку ІМ	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
ТБК-позитивні продукти, Од/л	11,17±0,16	11,16±0,11	10,99±0,13	11,00±0,12
Продукти вільнорадикального окиснення білків у сироватці крові, ум. од./мл	5,89±0,16	5,21±0,13	5,27±0,11**	5,42±0,14
Продукти вільнорадикального окиснення білків у ЛПНЩ+ЛПДНЩ, ум. од./мг ліпідів	0,90±0,03	0,79±0,03	0,88±0,03	0,92±0,03***
Продукти вільнорадикального окиснення білків у ЛПВЩ, ум. од./мл	2,87±0,14	3,00±0,16	2,66±0,13	3,24±0,13
Індекс перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів, ум. од./мг ліпідів	3,52±0,11	3,17±0,09	3,23±0,09*	3,32±0,09

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при першому обстеженні: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$ . ТБК – тіобарбітурова кислота.

та ЛПДНЩ подібна до такої для вмісту цих продуктів у сироватці крові (див. табл. 3): їх вміст у хворих 2-ї групи впродовж 6 міс зростає на 21 %, а у пацієнтів 1-ї групи – знижується на 4 %. Ще більше накопичення карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків спостерігається у фракції ЛПВЩ – на 48–55 % більше порівняно з групою практично здорових осіб. У пацієнтів 2-ї групи величина цього показника протягом 6 міс спостереження зростає ще на 12 %, а у пацієнтів 1-ї групи – знижується на 11 % (див. табл. 3). Отримані результати можуть свідчити про переокиснений стан ліпопротеїнових часток за рахунок накопичення в них продуктів окиснення ліпідів, що є основою підвищеного атерогенного потенціалу крові. Це підтверджує величина індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів, який до 6-го місяця зростає в пацієнтів 2-ї групи і знижується на 12 % у пацієнтів 1-ї групи (див. табл. 3).

Вказані зміни відбуваються на тлі тривалого зменшення активності ферментної ланки антиоксидантної системи захисту. При першому обстеженні (при гострому коронарному синдромі) активність СОД у пацієнтів обох груп знижена на 36–38 %, а активність каталази – на 50 % порівняно з групою практично здорових осіб. Протягом 6 міс їх активність залишається значно зниженою (див. табл. 2). Встановлені зміни вказують на формування оксидативного стресу та пригнічення механізмів антиоксидантного захисту, спрямованих на зниження рівня активних форм кисню та продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул.

У пацієнтів з гострим ІМ спостерігається статистично значуще зростання активності МПО – в 1,5–2,4 разу – порівняно з групою практично здорових осіб. До 6-го місяця у пацієнтів 1-ї групи спостерігається зниження активності МПО на 131 %, а в 2-й групі – на 88 %. На сьогодні існує багато доказів важливої ролі лейкоцитів у процесі ураження судин. Зокрема, припускають, що активація лейкоцитів може слугувати альтернативним чинником ризику розвитку атеросклерозу. МПО міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів та вивільняється у позаклітинний простір при активації цих клітин [18, 23]. Продемонстроване зростання активності МПО в пацієнтів протягом 6 міс після розвитку гострого ІМ вказує на стимуляцію функціональної активності лейкоцитів та підсилення інфільтрації нейтрофілами ішемізованої тканини міокарда. У кров'яному руслі МПО утворює комплекс з ЛПВЩ-асоційованим ферментом ПО-1. ПО-1 частково інгібує активність МПО, тоді як остання здатна інактивувати ПО-1, окиснюючи залишок тирозину-71, що призводить до порушення зв'язку молекули ферменту з ЛПВЩ. У результаті активації МПО утворюється низка активних форм кисню, що може призводити до пошкодження макромолекул, ліпопротеїнів. У випадку зв'язування МПО з ендотелієм та її активації можливе локальне загострення запалення судин [23]. У низці робіт продемонстровано, що в пацієнтів з гострим коронарним синдромом спостерігається зростання величини відношення МПО/ПО-1, що може використовуватися як предиктор розвитку цього патологічного стану [23]. У результаті власних досліджень продемонстровано-

Таблиця 4

Показники ліпідного обміну в пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, при спостереженні протягом 6 місяців ( $M \pm m$ )

Показник	Через 15 дів після розвитку ІМ		Через 6 міс після розвитку ІМ	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Загальний ХС, ммоль/л	4,18±0,19	4,20±0,18	3,78±0,18	4,41±0,27
ТГ, ммоль/л	1,63±0,09	1,69±0,14	1,51±0,20	1,49±0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,03	1,09±0,03	1,09±0,03	1,12±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52±0,17	2,39±0,17	1,99±0,14*	2,69±0,24
Коефіцієнт атерогенності	2,92±0,16	2,89±0,16	2,47±0,17*	2,86±0,22

**Примітка.** \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими при першому обстеженні ( $P < 0,05$ ).

но зростання відношення МПО/ПО-1 в 4–5 разів (порівняно з групою практично здорових осіб), а через 6 місяців – деяке його зниження, хоча і залишається вищим за показники на початку спостереження. Відомо про роль ферменту МПО в дестабілізації атеросклеротичної бляшки: ключовою ланкою цього процесу є витончення та розрив фіброзної покривки внаслідок активації протеїназ, зокрема металопроїназ, і внаслідок впливу гіпохлориту, що утворюється при активації МПО [3, 14, 20].

Дослідження показників ліпідного обміну в пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, не виявило вираженої динаміки (табл. 4).

На тлі постійного прийому статинів вдавалося утримувати показники ТГ у межах фізіологічно допустимих величин на всіх етапах спостереження. Однак рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ не відповідали критеріям, що висуваються до пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком. Через 4 міс (на момент закінчення програми тренувань на велоергометрі) у пацієнтів обох груп рівень загального ХС не відрізнявся ((3,73±0,22) та (3,74±0,17) ммоль/л) зі збереженням до 6-го місяця такого рівня пацієнтами 1-ї групи ((3,78±0,17) ммоль/л) і його зростанням у 2-й групі ((4,41±0,18) ммоль/л). Цільового рівня ХС ЛПНЩ не було досягнуто в жодній групі. При першому обстеженні вміст ХС ЛПНЩ становив у 1-й групі (2,52±0,17) ммоль/л, у 2-й – (2,39±0,17) ммоль/л. До 4-го місяця рівень ХС ЛПНЩ суттєво знизився в обох групах. Через 6 міс у пацієнтів 1-ї групи вміст ХС ЛПНЩ залишався на рівні (1,99±0,14) ммоль/л ( $P < 0,05$ ), а в пацієнтів 2-ї групи – зростав до (2,69±0,24) ммоль/л. При першому обстеженні вміст ХС ЛПВЩ становив у 1-й групі (1,08±0,03) ммоль/л, у 2-й – (1,09±0,03) ммоль/л і протягом 6 міс суттєво не змінювався. Необхідно зазначити, що на постгоспітальному етапі безпід-

ставно відбувалося зниження рекомендованих при виписуванні зі стаціонару доз препаратів, несвоєчасний контроль ліпідограм. Збільшення часу від моменту розвитку ІМ робило пацієнтів менш дисциплінованими та старанними.

Привертає увагу той факт, що при показниках ліпідного обміну, які містяться в межах фізіологічно допустимих величин для здорових осіб і дещо перевищують значення для пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком, якісний стан ліпопротеїнів є зміненим, про що свідчать зменшення активності ПО-1, зростання активності МПО, вмісту продуктів вільнорадикального окиснення білків та ліпідів, що сприятиме прогресуванню атеросклеротичного процесу. У пацієнтів 1-ї групи якісний стан ліпопротеїнів через 6 міс ставав дещо кращим порівняно з пацієнтами 2-ї групи.

Вищезазначені метаболічні зрушення здатні підсилювати атеросклеротичне ураження судин, а також впливають на скоротливу функцію серцевого м'яза. Активація МПО свідчить про високу цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів. Ці зміни разом зі зниженням активності ПО-1 та ферментів антиоксидантного захисту (каталази і СОД) можуть сприяти підтриманню високого рівня окиснення ліпопротеїнів, у першу чергу їх білкових компонентів. Своєю чергою окиснені ліпопротеїни здатні підсилювати адгезію клітин до ендотелію, індукувати експресію факторів росту в гладеньком'язових клітинах, інгібувати експресію NO-синтетази та знижувати релаксацію судин.

## Висновки

1. Ретельне втілення програми тренувань на велоергометрі додатково до базисної терапії в ранній післяінфарктний період забезпечує економне виконання фізичного навантаження при

суттєвому зростанні рівня виконаної роботи. Досягнутий рівень порогової потужності зберігається після припинення тренувань щонайменше протягом 2 місяців.

2. У ранній післяінфарктний період реєструється висока функціонально-метаболична активність лейкоцитів, про що свідчить ріст активності мієлопероксидази. Величина співвідношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1, яка може слугувати маркером якісного стану ліпопротеїнів, предиктором прогресування атеросклеротичного процесу та показником для оцінки ефективності лікування, повторює динаміку зміни активності мієлопероксидази.

3. Проведення повного курсу фізичної реабілітації більш виразно впливає на вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків у сироватці крові та ліпопротеїнах (сумарній фракції ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності; ліпопротеїнах високої щільності) у бік їх зниження.

4. Регулярні тренування в індивідуально розробленому режимі в ранні терміни після перенесеного інфаркту міокарда є додатковою ефективною можливістю прискорення та збільшення зростання толерантності до фізичного навантаження, в основі чого також можуть лежати зменшення інтенсивності оксидативного стресу та запальної реакції, покращення якісного стану ліпопротеїнів.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – І.М., О.К., В.Ш., Н.Т., Л.М.; збір матеріалу – Н.Т., І.Є., Н.В., Т.Д.; огляд літератури, написання статті, статистичне опрацювання даних – І.М., О.К., Н.Т.; редагування статті – В.Ш., Л.М.*

## Література

1. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Эффективность физических тренировок средней интенсивности у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов: (по материалам Российского кооперативного исследования «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов») // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2010. – № 6. – С. 35–41.
2. Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В. и др. Повышенная активность миелопероксидазы – фактор риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, вып. 4. – С. 475–484.
3. Гридасова Р.А., Микашинович З.И., Терентьев В.П. Активность нейтрофильных лейкоцитов крови при постинфарктном кардиосклерозе // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 14, № 5. – С. 41–42.
4. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков крови человека: метод определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24–26.
5. Коваленко В.М., Кучменко О.Б., Мхітарян Л.С. Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 5. – С. 105–116.
6. Королюк М.А., Иванова М.И. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
7. Лямина Н.П., Разборова И.Б., Котельникова Е.В. и др. Клинико-экономическая эффективность программ длительных физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 6. – С. 12–19.
8. Патент України № 30972А. Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу / Євстратова І.Н., Мхітарян Л.С. – Бул. № 2. – 2000.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения маломолекулы диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
10. Abello D., Sancho E., Camps J., Joven J. Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15 (11). – P. 20997–21010.
11. Ahn N., Kim K. High-density lipoprotein cholesterol (hdl-c) in cardiovascular disease: effect of exercise training // Integr. Med. Res. – 2016. – Vol. 5 (3). – P. 212–215.
12. Bito V., de Waard M.C., Biesmans L. et al. Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile but not electrical remodeling or hypertrophy // Cardiovasc. Research. – 2010. – Vol. 86 (1). – P. 72–81.
13. Eren E., Yılmaz N., Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis // Cholesterol. – 2013. – Article ID 792090, 10 p.
14. Fu X., Kassim S.Y., Parks W.C. et al. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrixlysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase // J. Biol. Chem. – 2001. – 276 (44). – P. 41279–41287.
15. Giallauria F., Acampa W., Ricci F. et al. Effects of exercise training started within 2 weeks after acute myocardial infarction on myocardial perfusion and left ventricular function: a gated SPECT imaging study // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2012. – Vol. 19 (6). – P. 1410–1419.
16. Gordon S.M., Remaley A.T. High density lipoproteins are modulators of protease activity: implication in inflammation, complement activation, and atherothrombosis // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 259. – P. 104–113.
17. Huang Y., Wu Zh., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123 (9). – P. 3815–3828.
18. Kubala L., Kolářová H., Vítěček J. et al. The potentiation of myeloperoxidase activity by the glycosaminoglycan-dependent binding of myeloperoxidase to proteins of the extracellular matrix // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1830 (10). – P. 4524–4536.
19. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases // Cardiovascular Research. – 2015. – Vol. 107. – P. 307–309.
20. Loria V., Dato I., Graziani F. et al. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes // Mediators Inflamm. – 2008. – P. 135–625.
21. Manolescu B.N., Berteanu M., Cinteza D. Effect of the nutri-



tional supplement ALAnerv® on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients // Pharmacological. Reports.– 2013.– Vol. 65.– P. 743–750.

22. Misra H.P., Fridovich I. Role of Superoxide anion in the auto-oxidation of epinephrine. A simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem.– 1972.– Vol. 247, N 10.– P. 3170–3175.

23. Razavi A.E., Basati G., Varshosaz J., Abdi S. Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraox-

onase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome // Acta Medica Iranica.– 2013.– Vol. 51, N 6.– P. 365–371.

24. Zhang Y.M., Lu Y., Tang Y. et al. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // Disabil. Rehabil.– 2015.– Vol. 38 (3).– P. 268–276.

Надійшла 30.01.2018 р.

## Клинико-биохимические особенности на разных этапах кардиологической реабилитации у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

И.Э. Малиновская, Е.Б. Кучменко, В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко, Л.С. Мхитарян, И.Н. Евстратова, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев*

**Цель работы** – изучить динамику показателей, характеризующих толерантность к физической нагрузке, и биохимических показателей, характеризующих атерогенный потенциал крови, в первые 6 месяцев после развития инфаркта миокарда.

**Материал и методы.** Обследованы 76 пациентов с первичным инфарктом миокарда преимущественно с зубцом Q (мужчины в возрасте (52,2±1,2) года), которым назначена базисная терапия в соответствии с унифицированным протоколом, а также физическая реабилитация в виде дозированной ходьбы и комплексов лечебной физкультуры согласно сроку после развития острого инфаркта миокарда. В первые часы заболевания всем проведено стентирование инфарктоусловившей венечной артерии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера физической реабилитации: в 1-ю группу включен 41 пациент, которым дополнительно к медикаментозным и физкультурным мероприятиям проводили тренировки на велоэргометре в индивидуально подобранных режимах, продолжительность курса – 30 занятий; 35 пациентов составили 2-ю группу. Контрольные нагрузочные тесты проведены на 14–16-е сутки инфаркта миокарда, через 2,5; 4 и 6 мес. Биохимические исследования с оценкой показателей липидного обмена и качественного состояния липопротеинов определяли при включении в исследование и через 6 мес.

**Результаты.** Пациенты обеих групп не различались по основным показателям при первом исследовании. Регулярные занятия на велоэргометре трижды в неделю способствовали существенному приросту уровня выполненной работы к 4-му месяцу с (60,7±3,0) до (114,0±2,9) кДж (P<0,05) при большей экономичности единицы работы. Достигнутый уровень толерантности к нагрузке сохранялся спустя 2 мес после прекращения тренировок – (112,0±3,9) кДж (P<0,05). Данные показатели во 2-й группе составили в эти сроки соответственно (59,1±3,8), (65,8±3,0) и (69,8±4,4) кДж при более высоких затратах. В ранний постинфарктный период отмечена высокая функционально-метаболическая активность лейкоцитов, о чем свидетельствует рост активности миелопероксидазы. Проведенный полный курс физической реабилитации более выражено влияет на содержание продуктов свободнорадикального окисления белков в сыворотке крови и липопротеинах (суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП; ЛПВП) в сторону их снижения.

**Выводы.** Тщательное выполнение программы регулярных физических тренировок на велоэргометре в дополнение к базисной терапии (с ургентным стентированием) в ранний постинфарктный период способствует экономному выполнению физической нагрузки при значительном повышении уровня выполненной работы, в основе которых могут лежать уменьшение интенсивности оксидативного стресса и воспаления, улучшение качественного состояния липопротеинов. Достигнутый уровень пороговой мощности сохраняется после прекращения тренировок не менее 2 мес.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, постинфарктный период, физическая реабилитация, атерогенез, качественное состояние липопротеинов.

## Clinical and biochemical peculiarities at the different stages of cardiac rehabilitation in patients after myocardial infarction

I.E. Malynovska, O.B. Kuchmenko, V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko, L.S. Mkhitaryan, I.N. Ievstratova, N.M. Vasylynchuk, T.F. Drobotko

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to study the dynamics of indices of the exercise tolerance and the qualitative status of the main classes of lipoproteins together with activity of corresponding enzymes in patients after acute myocardial infarction (MI) during the first 6 months of follow-up.

**Material and methods.** 76 patients were included in the study (mean age  $52.2 \pm 1.2$  years). They received basic therapy according to the current guidelines, including emergent stenting. 41 pt (1<sup>st</sup> gr) in addition to standard medical treatment had the course of 30 cycle ergometer exercise trainings 3 times per week in individual regimen and 35 pts (2<sup>nd</sup> gr) underwent medical treatment and walking without trainings. All of them were examined on the 14–16<sup>th</sup> days of myocardial infarction and in dynamics at 2, 5; 4 and 6 months. Blood biochemistry assays were performed on the 14–16<sup>th</sup> days and in 5 months after myocardial infarction.

**Results.** There was no difference in main clinical and anamnestic indices in patients of both groups at the first examination. Regular cycle ergometer exercise trainings led to the significant increase of the level of work capacity at the 4<sup>th</sup> month from ( $60.7 \pm 3.0$ ) to ( $114.0 \pm 2.9$ ) kJ ( $P < 0.05$ ) with better economic efficiency of heart work. The level of tolerance to physical load which was achieved by pts in the 1<sup>st</sup> gr was preserved 2 months at least after physical training stopping ( $112.0 \pm 3.9$ ) kJ ( $P < 0.05$ ). At the same time these indexes in the 2<sup>nd</sup> gr were ( $59.1 \pm 3.8$ ), ( $65.8 \pm 3.0$ ) and ( $69.8 \pm 4.4$ ) kJ, respectively with worse economic efficiency of heart work. At the 1<sup>st</sup> exam it was established high level of free radical oxidation of proteins, associated with oxidation of low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), and high density lipoproteins (HDL) with higher index of their oxidative modification and blood atherogenic potential. The accomplished training program significantly decreased the content of free radical oxidation of proteins in blood serum and lipoproteins (LDL+ VLDL, HDL).

**Conclusions.** The efficiency of physical training program at the cycle ergometer in early period after myocardial infarction was established during 6-months follow up. Regular activities in individual regimen in addition to standard medical treatment (with emergent stenting) led to significant increasing of the level of the completed work and economic efficiency of heart work. These clinical effects may be explained by the decreasing of intensity of oxidative stress and inflammation, the improvement of qualitative status of lipoproteins. After stopping of physical trainings the achieved tolerance to physical load was preserved at least for two months.

**Key words:** myocardial infarction, period after myocardial infarction, exercise rehabilitation, atherogenesis, qualitative status of lipoproteins.