

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРОГНОЗ ОСТРОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ. ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Чукаева И.И.^{1*}, Орлова Н.В.¹, Евдокимов Ф.А.¹, Алешкин В.А.², Солошенкова О.О.¹, Новикова Л.И.², Речнова Н.П.³
¹ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра поликлинической терапии, Москва; ² Московский научно исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Г.Габричевского, Москва; ³ 13 ГКБ, Москва

Резюме

У пациентов с инфарктом миокарда оценивалась динамика показателей белков острой фазы, окислительного стресса и функциональной активности нейтрофилов. Было получено статистически достоверное увеличение белков с первого дня, которое достигало максимума на 7 день с нормализацией к 28 дню. Показана корреляционная зависимость между показателями острофазового ответа и окислительного стресса. Уровни белков острой фазы были выше у пациентов с осложненным течением болезни. Было показано, что скорость уменьшения концентрации гаптоглобина у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, была выше, чем у пациентов группы контроля. Это указывает на влияние терапии ингибиторами АПФ на процессы воспаления и рубцевания в зоне инфаркта.

Ключевые слова: прогноз инфаркта миокарда, воспаление, острофазовые белки, окислительный стресс, ингибиторы АПФ.

Показатели смертности и инвалидизации при остром инфаркте миокарда (ОИМ) имеют большое негативное значение по своим социально-экономическим последствиям во всем мире [1,13]. Современные технологии позволяют быстро восстановить кровоток в коронарных артериях и обеспечить кровоснабжение мышцы сердца путем чрезкожной транслюминальной пластики коронарных артерий или баллонной ангиопластики. Положительных результатов можно достичь и фармакологическим путем с помощью препаратов-тромболитиков. Каждый метод имеет свои достоинства и ограничения. Однако даже при восстановленном кровотоке не у всех больных прогноз инфаркта миокарда благоприятный. Это может быть связано с нарушенной микроциркуляцией. По данным последних исследований, восстановление микроциркуляции во многом зависит от течения воспалительных процессов в зоне поражения [8]. Снижению смертности и улучшению прогноза у больных острым коронарным синдромом способствует применение в лечении ОИМ бета-блокаторов и ацетилсалициловой кислоты [2, 7, 9]. Особое значение в последнее время приобрело применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у кардиологических больных. Последние зарекомендовали себя как высокоэффективные гипотензивные средства, что подтверждено рядом многоцентровых исследований (SLIP, 1993; TOMHS, 1995; HANE, 1997; STOP-Hypertension 2, 1999). Помимо гипотензивного действия, иАПФ проявили кардиопротективные свойства [3]. Однако иАПФ преимущественно используются у больных с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5, 15].

Результаты многоцентровых исследований HOPE, PROGRESS, EUROPA наглядно демонстрируют вли-

яние иАПФ на прогноз и эффективность их применения с целью вторичной профилактики у пациентов с ИБС без признаков сердечной недостаточности и левожелудочковой дисфункции, а также у ряда больных без артериальной гипертензии. В этой связи возникает вопрос о влиянии иАПФ на процессы, где гемодинамические эффекты не могли являться решающими.

Исследования последних лет показали, что тяжесть клинического течения и исход инфаркта миокарда во многом определяется не только размерами зоны инфаркта, но и особенностями течения воспалительных процессов непосредственно в зоне повреждения [8, 10, 11, 12].

В этой связи вопрос об изучении действия иАПФ у больных ИМ может представлять интерес для достижения кардиопротекторного действия и улучшения прогноза в постинфарктном периоде, в том числе, благодаря воздействию на процессы воспаления. Для всестороннего изучения влияния иАПФ на воспаление целесообразно исследование динамики широкого спектра белков, относящихся функционально к различным группам реактантов острой фазы.

Цель исследования — определить динамику белков острой фазы воспаления (БОФ): орозомикулоидов, С-реактивного белка, гаптоглобина и показателей перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) и функциональной активности нейтрофилов у больных острым инфарктом миокарда. Выявить значение воспалительной реакции для течения и прогноза инфаркта миокарда. Проанализировать возможность коррекции небольшими дозами иАПФ выраженности острофазовой воспалительной реакции у больных инфарктом миокарда и их влияние на прогноз заболевания.

Таблица 1

Полугодовые исходы у больных, получавших ингибиторы АПФ, и у больных контрольной группы

Период наблюдения	Повторные госпитализации	Повторный ИМ	Летальные исходы
Получавшие иАПФ			
0-1 мес.	-	-	2,8% (n=1)
1-6 мес.	8,3% (n=3)	2,8% (n=1)	2,8% (n=1)
Итого	8,3% (n=3)	2,8% (n=1)	5,6% (n=2)
Контрольная группа			
0-1 мес.	-	-	5,2% (n=2)
1-6 мес.	18,4% (n=7)	7,9% (n=3)	5,2% (n=2)
Итого	18,4% (n=7)	7,9% (n=3)	10,5% (n=4)
p		<0,01	<0,05

Материал и методы

В основу работы положены результаты наблюдения за больными острым инфарктом миокарда, проходившими стационарное лечение в отделении неотложной кардиологии ГКБ № 13 г.Москвы. Были обследованы 74 пациента с Q-образующим инфарктом миокарда без клинических признаков недостаточности кровообращения и высокой артериальной гипертонии в анамнезе. Возраст больных составил от 41 до 70 лет ($57,6 \pm 6,0$ лет). Диагноз Q-образующего инфаркта миокарда устанавливали на основании типичного болевого приступа, анамнеза заболевания, данных электрокардиографии, клинических изменений в общем и биохимическом анализе крови (гиперферментемия трансаминаз, КФК, ЛДГ).

Критерии включения в исследование: наличие у пациента первого Q-образующего инфаркта миокарда; госпитализация больного в первые 18 часов от момента развития ангинозного приступа, длившегося более 30 минут. В исследование не включались пациенты с не Q- инфарктами и при наличии сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на изучаемые показатели: злокачественные новооб-

разования, системные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких и почек в стадии обострения.

При поступлении в кардиореанимацию больные получали традиционную терапию инфаркта миокарда: обезболивающую, нитраты, бета-блокаторы, аспирин, гепарин, иАПФ.

Всем больным проводился динамический контроль электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимических показателей крови (КФК, МВ-КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, билирубина), электролитных показателей крови, общего анализа крови и мочи.

Определение белков острой фазы воспаления (БОФ), оромукоида, С-реактивного белка, гаптоглобина проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили по методу Asakawa T. [6].

Определение изучаемых показателей белков острой фазы воспаления проводилось на 1, 7, 14, 21 и 28 сутки заболевания.

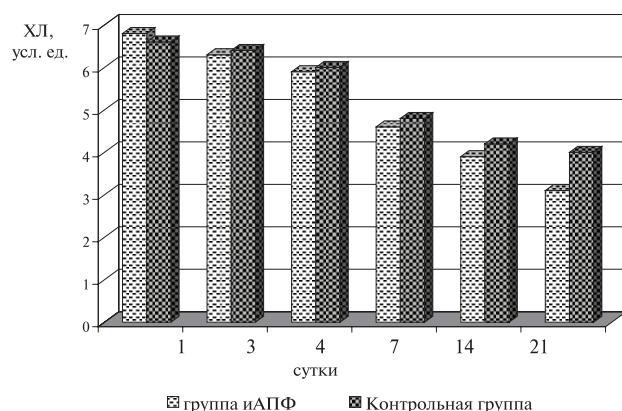


Рис. 1. Динамика хемилюминесценции полиморфно-ядерных лейкоцитов.

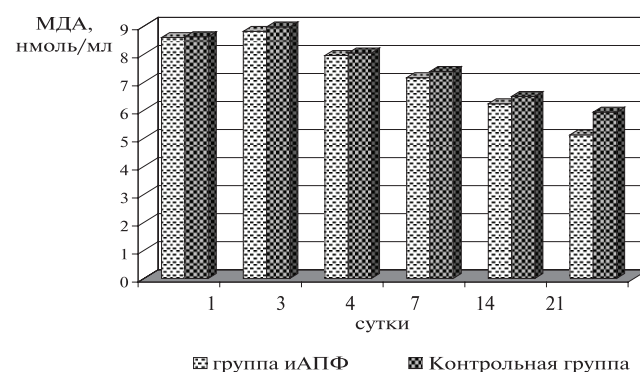


Рис. 2. Динамика уровня малонового диальдегида.

Таблица 2

Полугодовые данные развития и прогрессирования НК у больных, получавших ингибиторы АПФ, и у больных контрольной группы

Период наблюдения	Число больных НК (ФК по NYHA)		
	I	II	III
Получавшие иАПФ			
0-1 мес.	16,7% (n=6)	61,1% (n=22)	13,9% (n=5)
1-6 мес.	13,9% (n=5)	72,2% (n=26)	5,6% (n=2)
Контрольная группа			
0-1 мес.	18,4% (n=7)	63,2% (n=24)	13,2% (n=5)
1-6 мес.	5,2% (n=2)	73,7% (n=28)	21,1% (n=8)
p	<0,05		

Проводилось лечение иАПФ (эналаприл) в дозе 2,5 мг/сут, назначавшееся с 3 дня инфаркта миокарда (ИМ). Эналаприл получали 38 пациентов, контрольная группа, не получавшая иАПФ – 36 человек. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту.

Оценка полугодового влияния назначенной терапии эналаприлом на количество повторных госпитализаций, повторных ОИМ, на развитие и прогрессирование НК у пациентов, проводилась при повторном обследовании больного через 6 месяцев, после развития ОИМ. В случае летального исхода, причина смерти больных уточнялась изучением медицинской документации и при опросе родственников.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного “Пакета анализа”, который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля.

Результаты

Данные госпитального мониторингирования белков острой фазы у больных инфарктом миокарда выявили статистически достоверное повышение С реактивного белка, орозоумукоида, гаптоглобина с первого дня заболевания, которое достигало максимума к 7 дню с дальнейшим постепенным снижением и нормализацией к 28 суткам. Степень подъема уровней БОФ соответствовало имеющимся литературным данным при других стимулирующих факторах (воспаление, инфекция, травма, злокачественный рост).

Уровень МДА на 1-е, 3-и, 4-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки заболевания составил соответственно $6,6 \pm 0,4$ усл.ед., $6,4 \pm 0,5$ усл.ед., $6,0 \pm 0,7$ усл.ед., $4,8 \pm 0,8$ усл.ед., $4,2 \pm 0,5$ усл.ед., $4,0 \pm 0,4$ усл.ед. (рис.2).

Интенсивность хемилюминисценции полиморфно-ядерных лейкоцитов (ХЛ ПМЛ) на 1-е, 3-и, 4-е, 7-е и 21-е сутки составила соответственно $169,2 \pm 13,4$, $154,4 \pm 10,1$, $135,2 \pm 7,9$, $90,6 \pm 6,7$, $85,5 \pm 5,9$ и $83,2 \pm 5,3$. У больных с благоприятным течением инфаркта миокарда на 14-е и 21-е сутки наблюдались статистически достоверные ($p < 0,05$) более низкие показатели перекисного окисления липидов и ХЛ ПМЛ (рис.1).

Изучение взаимосвязи между БОФ и показателями перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда выявило корреляционную зависимость на 21 сутки острого инфаркта миокарда.

При изучении нами динамики уровней белков острой фазы воспаления у больных с осложненным течением инфаркта миокарда (нарушение ритма и проводимости, недостаточность кровообращения, рецидивы инфаркта миокарда) выявлены более высокие уровни показателей острофазового ответа, чем при благоприятном течении заболевания. Причем изменения были статистически достоверны для следующих показателей: С-реактивный белок, орозоумукоид на 7 и 14 сутки инфаркта миокарда. И, если у С-реактивного белка происходила нормализация уровня к 28 дню инфаркта миокарда, как при неосложненном, так и при осложненном течении, то у остальных исследуемых белков острой фазы при осложненном инфаркте миокарда нормализации уровней в госпитальный период не наблюдалось. Учитывая, что значения уровней белков острой фазы зависят от характера воспалительного процесса в миокарде, можно предположить, что одной из причин более тяжелого течения инфаркта миокарда является гиперреактивность острофазового ответа и нарушение репаративных процессов в миокарде. С другой стороны, поскольку большинство белков острой фазы являются ингибиторами и дезактиваторами ферментов, осебжающихся при деструкции клеток, уровень их,

по-видимому, и определяется величиной поражения, приводящего к их появлению [4, 14].

Более высокие уровни БОФ в остром периоде инфаркта миокарда коррелировали с течением стенокардии через год после перенесенного инфаркта миокарда, с развитием недостаточности кровообращения и нарушениями ритма. У этой группы больных в остром периоде ИМ отмечались достоверно более высокие значения С-реактивного белка (СРБ) на протяжении всего госпитального периода. Размер некроза у больных с последующей стенокардией был достоверно больше, чем у больных без признаков коронарной недостаточности через год после инфаркта миокарда.

При анализе исходов ИМ через 6 месяцев наблюдения в исследуемых группах по применению эналаприла позволяет говорить о положительном эффекте ингибитора АПФ. Этот вывод подтверждается данными развития и прогрессирования функционального класса НК (табл. 2). Лечение эналаприлом в течение 6 месяцев постинфарктного периода в нашем исследовании привело к достоверному снижению летальности, снижению частоты развития повторных смертельных и несмертельных инфарктов миокарда, уменьшению необходимости в повторных госпитализациях. Анализ исходов в исследуемых группах больных за 6 месяцев наблюдения, представлен в табл. 1. В группе больных, получавших эналаприл, через 6 месяцев наблюдения, по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, недостаточность кровообращения I ФК имели 13,9% (n=5) больных, II ФК — 72,2% (n=26), III ФК — 5,6% (n=2); в контрольной группе недостаточность кровообращения I ФК имели 5,2% (n=2) больных, II ФК — 73,7% (n=28), III ФК — 21,1% (n=8) пациентов. Прослеживается замедление прогрессирования сердечной недостаточности в группе больных, получавших в постинфарктном периоде эналаприл.

При изучении динамики показателей острофазового ответа были получены следующие результаты: уровень СРБ в группе больных, получавших эналаприл, на 1-е, 3-и, 4-е, 14-е и 21-е сутки ИМ составили соответственно $34,8 \pm 5,5$ мкг/мл, $118,9 \pm 12,2$ мкг/мл, $121,6 \pm 11,8$ мкг/мл, $78,1 \pm 5,9$ мкг/мл, $38,3 \pm 4,2$ мкг/мл и $34,4 \pm 8,2$ мкг/мл. Уровень СРБ у больных контрольной группы составил соответственно: $34,2 \pm 6,1$ мкг/мл, $118,6 \pm 10,9$ мкг/мл, $123,6 \pm 12,3$ мкг/мл, $79,1 \pm 6,1$ мкг/мл, $37,8 \pm 5,6$ мкг/мл, $32,3 \pm 6,4$ мкг/мл. При анализе динамики СРБ выявлено достоверное ($p < 0,005$) повышение его уровня к 3-4 суткам заболевания, с дальнейшим достоверным ($p < 0,005$) снижением концентрации в обеих группах к 7-м, 14-м и 21-м суткам. Различий в значениях между основной и контрольной группами не выявлено.

Уровень орозомукоида у больных, получавших эналаприл, на 1-е, 3-и, 4-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки заболевания составил соответственно $98,2 \pm 13,6$ мг/дл, $126,4 \pm 16,4$ мг/дл, $145,5 \pm 13,1$ мг/дл, $144,1 \pm 14,3$ мг/дл, $128,6 \pm 12,1$ мг/дл, $110,0 \pm 6,4$ мг/дл, а в контрольной группе — $104,0 \pm 15,7$ мг/дл, $137,4 \pm 17,0$ мг/дл, $153,3 \pm 15,0$ мг/дл, $137,5 \pm 19,6$ мг/дл, $123,2 \pm 14,5$ мг/дл, $112,0 \pm 6,1$ мг/дл. Динамика показателей орозомукоида в обеих группах достоверно ($p < 0,005$) снижалась к 14-м, 21-м суткам инфаркта миокарда. Нами не было выявлено различий ни в динамике, ни в значениях белка между основной и контрольной группами.

Уровень гаптоглобина у больных, получавших эналаприл, составил на 1-е, 3-и, 4-е, 14-е и 21-е сутки ИМ: $170,6 \pm 16,5$ мг/дл, $242,6 \pm 13,5$ мг/дл, $259,3 \pm 12,3$ мг/дл, $233,1 \pm 9,7$ мг/дл, $217,5 \pm 8,8$ мг/дл, $142,2 \pm 8,2$ мг/дл, а в контрольной группе соответственно — $165,8 \pm 11,8$ мг/дл, $231,3 \pm 13,2$ мг/дл, $261,4 \pm 16,2$ мг/дл, $254,8 \pm 10,3$ мг/дл, $236,7 \pm 9,9$ мг/дл и $159,8 \pm 8,7$ мг/дл. При анализе динамики гаптоглобина отмечается достоверное ($p < 0,005$) снижение уровня этого показателя в обеих группах к 7-м, 14-м и 21-м суткам. Отмечается достоверное ($p < 0,001$) различие в уровне гаптоглобина в исследуемых группах на 7-е и 14-е сутки инфаркта миокарда.

В нашем исследовании результаты мониторинга динамики уровня БОФ у больных инфарктом миокарда показали, что скорость снижения гаптоглобина у больных, получавших эналаприл, оказалась выше, чем у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Доказано участие гаптоглобина в деструктивных и репаративных процессах при инфаркте миокарда: связываясь с гемоглобином, он стимулирует синтез коллагена, а также препятствует оксидативному стрессу. Полученные нами данные по влиянию эналаприла на уровень гаптоглобина в плазме больных ИМ позволяют обсуждать механизмы участия иАПФ в воспалении и процессах рубцевания зоны некроза — вероятно, за счет накопления коллагена и влияния на процессы реперфузионного повреждения кардиомиоцитов [16,17].

Выводы

1. Выраженное повышение активности острофазовой воспалительной реакции в остром периоде инфаркта миокарда может отрицательно влиять на восстановление миокарда и приводить к более неблагоприятному течению заболевания.

2. Терапия ОИМ ингибиторами АПФ улучшает прогноз заболевания, обладая гемодинамически значимыми эффектами и оказывая влияние на процессы воспаления и рубцевания в зоне инфаркта.

Литература

1. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Реваскуляризация миокарда: меняющиеся подходы и пути развития // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1999. — №6. — С. 102-112.
2. Люсов В.А. Инфаркт миокарда // Кардиология. — 1999. — №9. — С.8-12.
3. Маколкин В.И. Органопротективное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. // Атмосфера. Кардиология. — 2005. — №1. — С.14-18.
4. П.Г.Назаров — в кн.: Реактанты острой фазы воспаления. — Санкт-Петербург, "Наука", 2001. — с. 9 — 11.
5. В.С. Никифоров, А.С. Свистов Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. // "ФАРМ индекс-Практик". — 2005. — Выпуск 7. — С. 21-31.
6. Новикова Л.И. Определение белков острой фазы воспаления в клинике методом радиальной иммунодиффузии. Научно-методический семинар "Количественное определение белков плазмы человека". НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им.Г.Н.Габричевского. — Москва. — 1995. — С.20.
7. Руда М.Я. Базовое лечение больных острым инфарктом миокарда // Росс.Мед. Журнал. — 1999. — №6. — С.3-8.
8. Чукаева И.И., Бондарева О.Г. Влияние ингибиторов АПФ на динамику острофазовых белков и ремоделирование миокарда после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда. 1 Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ. — М. — 1997. — С.253.
9. И.И.Чукаева, И.М.Корочкин, В.А.Алешкин и др. Ближний и отдаленный прогнозы по данным острофазового и иммунного ответов / Сборник научных трудов "Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов". — М., 1990. — с.24.
10. И.И.Чукаева, И.М.Корочкин, Д.Г.Иоселиани и др. Зависимость острофазового ответа при инфаркте миокарда от размеров зоны некроза // Лабораторное дело, — М., 1991, №2., с.26
11. Chladakis J., Karapanos G., Davlouros P. Significance of R-on-T phenomenon in early ventricular tachyarrhythmia susceptibility after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. // Am. J. Cardiology. — 2000. — Vol. 85, № 3. — P. 289 — 293.
12. Ernst E., Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk // Vasc. Med. — 1997. — Vol. 2. — P. 115 — 125.
13. Hattler B.G., Griffith B.P. Transmyocardial Laser Revascularization in the Patients With Unmanageable Unstable Angina. // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 1203-1209.
14. Hudson M. P., Christenson R. N., Newbi L. K. Cardiac markers: point of care testing. // Clin. Chim. Acta. — 1999. Vol. 284, № 2 — P. 223 — 237.
15. Lonn E. Antithrombotic effect of ACE inhibitors. Where are we now? // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2001. — № 1. — P. 315 — 320.
16. Philippidis P., Mason J. C., Evans B. J. et al. Hemoglobin Scavenger Receptor CD 163 Mediates Interleukin-10 Release and Heme Oxygenase-1 Synthesis Antiinflammatory Monocyte-Macrophage In Vitro, In Resolving Skin Blisters In Vivo, And After Cardiopulmonary Bypass Surgery. // Circ. Res. — 2004. — Vol. 94. — P. 119 — 126.
17. Wagner F., Volk H., Willis D. et al. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation // Pharmacological Rev. — 2003. — Vol. 55, № 3 — P. 551-571.

Abstract

In patients with myocardial infarction, the dynamics of acute phase proteins (APP), oxidative stress and white blood cell functional activity was investigated. A statistically significant increase in APP levels was observed starting from Day 1, reached its peak at Day 7, and disappeared by Day 28. Acute phase parameters correlated with oxidative stress characteristics. APP levels were higher in patients with more severe clinical course. The rate of haptoglobin concentration reduction was higher in participants receiving ACE inhibitors, comparing to the control group. Therefore, ACE inhibitor therapy might affect inflammation and sclerosis processes in the infarction area.

Key words: Myocardial infarction prognosis, inflammation, acute phase proteins, oxidative stress, ACE inhibitors.

Поступила 19/06-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 674-49-68

E-mail: chukaeva@mail.ru

[Чукаева И.И. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав.кафедрой поликлинической терапии, Орлова Н.В. — д.м.н., доцент кафедры, Евдокимов Ф.А. — к.м.н., ассистент кафедры, Алешкин В.А. — д.м.н., директор института, Солошенко О.О. — соискатель кафедры, Новикова Л.И. к.м.н., зав.лабораторией, Речнова Н.П. — зав. отделением функциональной диагностики].