

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА

Роговская Ю.В.¹, Падеров Ю.М.², Репин А.Н.¹, Сидельников А.А.²НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН¹, Сибирский государственный медицинский университет², Томск

Резюме

Проведено исследование морфофункционального состояния надпочечников человека при остром крупноочаговом инфаркте миокарда в условиях проведения интенсивной терапии. Установлено, что адекватное купирование болевого синдрома, тромболитическая терапия препятствуют истощению мозгового вещества надпочечников, благоприятный эффект оказывают также блокаторы бета-адренорецепторов. Определено также, что реакция контралатеральных надпочечников в условиях терапии инфаркта миокарда неодинакова.

Результаты исследования позволяют расширить представления о реакции адаптивной системы пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда в условиях проведения интенсивной терапии, способствуя углублению знаний о механизмах действия используемых при этом лекарственных средств.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, морфофункциональное состояние надпочечников, интенсивная терапия, тромболитики, бета-блокаторы, кортикостероиды, анальгетики.

Не подлежит сомнению, что риск возникновения, особенности клинко-морфологических проявлений и исходы инфаркта миокарда (ИМ) во многом обусловлены адекватностью комплекса адаптивных процессов [5]. Изучение особенностей реакции адаптивной системы, ведущим звеном которой являются надпочечники, может служить основой оптимизации медикаментозной терапии ИМ. В то же время сведения о морфофункциональном состоянии надпочечников при медикаментозной коррекции данной патологии крайне немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования: изучить морфофункциональное состояние надпочечников человека при остром крупноочаговом инфаркте миокарда в условиях проведения интенсивной терапии.

Материал и методы

Проведено морфологическое исследование надпочечников двадцати трех мужчин и женщин в возрасте $78,4 \pm 12,3$ лет, умерших от острого крупноочагового ИМ, либо его осложнений, получавших при жизни своевременную интенсивную терапию по поводу основной патологии [4]. Тромболитическая терапия стрептокиназой проводилась 15 больным и была эффективна у 11 пациентов. При развитии гипотонии и кардиогенного шока 17 пациентам вводился допамин, 9 — адреналин. Всем больным на догоспитальном этапе, либо при поступлении в стационар, с целью обезболивания вводились наркотические анальгетики (морфин). При этом болевой синдром был купирован у 7 пациентов, у 9 обезболивание было неэффективно. В 7 случаях оценить эффективность обезболива-

ния по данным истории болезни не представлялось возможным. Гепарин вводился 19 больным. Кортикостероиды (преднизолон) получали 9 пациентов. Блокаторы бета-адренорецепторов (эсмолол) и нитраты (нитроглицерин) парентерально были назначены 5 больным. Нечастое назначение β -блокаторов в исследуемой группе можно объяснить быстрым развитием острой сердечной недостаточности и летального исхода в первые сутки госпитализации. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составляла $1,1 \pm 0,3$ койко-дней.

В ходе аутопсии, проводимой не позднее 24 часов от наступления смерти, надпочечники извлекали, фиксировали в 12 % кальций-формолине не менее 24 часов, после чего очищали от окружающей жировой клетчатки и измеряли. Раздельно в правом и левом надпочечнике рассчитывали процентное соотношение зон, на основании которого вычисляли массу коркового и мозгового вещества, отношение массы коркового вещества к массе мозгового. Для гистологического исследования фрагменты левых и правых надпочечников были взяты таким образом, чтобы на срезе присутствовали все зоны коркового вещества и мозговое вещество. Оценка состояния каждой из зон проведена на окрашенных гематоксилином и эозином парафиновых срезах по 4-балловой системе по следующим параметрам: интенсивность кровенаполнения, выраженность моноклеарной инфильтрации, выраженность и распространённость липофузциноза. В мозговом веществе оценивали объем, выраженность базофилии и вакуолизации цитоплазмы адреноцитов. В каждой зоне коркового вещества



Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния надпочечников и медикаментозной терапии острого ИМ.

измеряли количество адренокортикоцитов с пикнотичными ядрами на 1мм^2 .

Уменьшение выраженности и распространённости липофусциноза, увеличение объёма цитоплазмы адреналокитов мозгового вещества и выраженности её базофилии, уменьшение количества клеток с пикнотизированными ядрами расценивались как признаки усиления функциональной активности [4, 7]. С тех же позиций рассматривалось и увеличение интенсивности мононуклеарной инфильтрации [9].

На унифицированном анализаторе изображения, состоящем из микроскопа Micros "MC 300" фирмы Micros (США), цифровой фотокамеры "Nikon Coolpix 4500", персонального компьютера "Pentium-4" и программы ВидеоТест-Морфология 4.0, производили кариометрическое исследование. Для этого изображение поля зрения микроскопа при оптическом увеличении $\times 400$ вводилось в компьютер с помощью фотокамеры. Масштаб линейного увеличения определяли калибровкой с помощью линейки-микрометра. В каждой зоне коркового вещества измерена площадь ядер тридцати адренокортикоцитов и рассчитана средняя площадь ядер [1].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета STATISTICA 6.0 for

Windows. Применены: t-тест для зависимых и независимых величин, тесты Вилкоксона и Манна-Уитни, корреляционный анализ. Выбор параметрического или непараметрического метода проводился в зависимости от правильности распределения величин в вариационном ряду. Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты

Обнаружено, что в случаях острого ИМ эффективность обезболивания взаимосвязана с количеством моноцитов в синусоидах мозгового вещества правого надпочечника. При эффективном обезболивании количество моноцитов было значимо больше, чем при неэффективном (соответственно $4,0 \pm 1,4$ против $1,2 \pm 0,5$; $p=0,02$). В то же время между степенью обезболивания и аналогичным параметром в левом надпочечнике корреляционная связь отсутствует (рис. 1).

Установлена корреляция между использованием нитратов и количеством лимфоцитов в синусоидах мозгового вещества правых надпочечников. При введении нитратов лимфоцитов в мозговом веществе выявлялось значимо меньше, чем в случаях, когда нитраты не применялись (соответственно $1,3 \pm 0,6$ против $3,4 \pm 1,4$; $p=0,04$). Между параметрами левых надпочечников и использованием нитратов корреляционных взаимосвязей обнаружено не было (рис. 1).

Проведение тромболитической терапии коррелировало с выраженностью базофилии цитоплазмы адреналокитов мозгового вещества левых надпочечников, отражающей интенсивность синтеза катехоламинов. Тромболизис был взаимосвязан также и с распространённостью липофусциноза, обратно пропорциональной функциональной активности адренокортикоцитов сетчатой зоны правых надпочечников. При этом распространённость липофусциноза в правых надпочечниках была существенно больше у больных, которым проводилась тромболитическая терапия (соответственно $3,6 \pm 0,7$ баллов против $2,0 \pm 0,8$ баллов; $p=0,02$). В отношении базофилии цитоплазмы адреналокитов мозгового вещества левых надпочечников наблюдалась обратная зависимость. В случаях, когда тромболитическая терапия проводилась, уровень базофилии составил $1,8 \pm 0,7$ баллов, а при отсутствии — $3,3 \pm 1,2$ ($p=0,03$).

Введение β-блокаторов коррелировало с количеством лимфоцитов в синусоидах клубочковой зоны правых надпочечников. При использовании β-блокаторов в синусоидах клубочковой зоны выявлялось существенно меньше лимфоцитов ($1,0 \pm 0,1$), чем в случаях, когда эти лекарства не назначались ($2,2 \pm 0,9$; $p=0,04$). Между параметрами левых надпочечников и назначением β-блокаторов корреляции отсутствовали (рис. 1).

В случаях применения допамина обнаружены корреляционные связи с выраженностью диффузной лимфоцитарной инфильтрации мозгового вещества левых надпочечников. При введении допамина инфильтрация была значимо интенсивнее ($3,3 \pm 1,5$ против $1,0 \pm 0,1$; $p=0,01$). Применение адреналина, в свою очередь, коррелировало с массой мозгового вещества правых надпочечников. При его использовании масса мозгового вещества правых надпочечников была значимо больше ($1,61 \pm 0,66$), чем в случаях, когда адреналин не вводился ($0,45 \pm 0,26$; $p=0,04$).

Использование в терапии острого ИМ глюкокортикоидов приводило к возникновению прямой корреляционной связи со степенью вакуолизации цитоплазмы адреноцитов мозгового вещества левого надпочечника и массой правого надпочечника. При этом вакуолизация цитоплазмы адреноцитов была более выраженной у пациентов, получавших глюкокортикоиды ($3,5 \pm 0,93$ и $2,25 \pm 0,50$; $p=0,04$, соответственно). Несмотря на кратковременность терапии, масса правых надпочечников при лечении глюкокортикоидами, была значительно меньше ($4,70 \pm 0,97$ г), чем у пациентов, которым это лечение не проводилось ($7,69 \pm 2,29$ г; $p=0,02$) (рис. 1).

Обсуждение

Одним из ключевых моментов лечения острого ИМ, имеющем принципиальное значение в дальнейшем патогенезе данной патологии, является купирование болевого синдрома. В связи с этим представляет особый интерес характер обнаруженных корреляционных взаимосвязей. Основываясь на сведениях о стимулирующем влиянии мононуклеаров на адреноциты [9], выявленное увеличение количества моноцитов в синусоидах мозгового вещества правого надпочечника при эффективном купировании болевого синдрома свидетельствует о более активной его стимуляции. Известно, что катехоламины, вырабатываемые хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, играют существенную роль в регуляции гемодинамики при критических состояниях [8, 10]. Прекращение болевого воздействия сопровождается уменьшением напряжения симпато-адреновой системы, в связи с чем не происходит истощения мозгового вещества, связанного с чрезмерным повышением его функциональной активности. Это в очередной раз подтверждает значение своевременного и эффективного купирования болевого синдрома в прогнозе острого ИМ.

Препараты нитратов, обладающие быстрым вазодилатирующим эффектом, широко применяются в терапии ИМ. В случаях внутривенного введения нитратов в синусоидах мозгового вещества правых надпочечников пациентов с острым ИМ уменьшалось количество лимфоцитов. Подобную реакцию можно

объяснить действием нитратов на гемодинамику, проявляющимся разгрузкой малого круга кровообращения и уменьшением проявлений сердечной недостаточности, что и приводит к снижению потребности в секрети катехоламинов.

Важное место в терапии ИМ занимают тромболитическая терапия, назначение дезагрегантов и антикоагулянтов. Проведение эффективной тромболитической терапии отрицательно коррелировало с выраженностью базофилии адреноцитов мозгового вещества левых надпочечников. Традиционно базофилия цитоплазмы адреноцитов мозгового вещества рассматривается в качестве одного из признаков интенсивности синтеза катехоламинов [4]. Эффективный тромболитизис, нормализуя гемодинамику, способствует уменьшению распространённости зоны некроза сердечной мышцы, а, следовательно, улучшается её сократимость, нормализуются проявления сердечной недостаточности [3], что влечёт за собой снижение потребности организма в катехоламинах.

Блокаторы бета-адренорецепторов, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и обладающие отрицательным инотропным эффектом, активно используются в терапии как острых, так и хронических форм ишемической болезни сердца. Применение препаратов данной группы в терапии острого ИМ сопровождалось уменьшением количества лимфоцитов в клубочковой зоне правых надпочечников. Данный эффект, по-видимому, связан с непосредственным действием препаратов, которые уменьшают выработку ренина клетками юстагломерулярного аппарата, приводя к снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Адреномиметики и глюкокортикоиды применяются в лечении ИМ при развитии гипотонии и шока. Обнаруженная в случаях применения адреналина положительная корреляция с массой мозгового вещества правого надпочечника свидетельствует о меньшей степени его истощения при экзогенном поступлении катехоламинов и полностью объяснимо морфо-физиологическими свойствами мозгового вещества. Положительная корреляция выявлена между применением допамина и выраженностью диффузной лимфоцитарной инфильтрации мозгового вещества левых надпочечников. Учитывая регуляторную для адренокортикоцитов роль лимфоцитов, данную закономерность можно рассматривать как отражающую нормализацию функции мозгового вещества надпочечников при экзогенном поступлении катехоламинов в условиях повышенной потребности в них.

Интересно, что у больных, получавших кортикостероиды, масса правого надпочечника ($4,7 \pm 0,9$ г) была значительно меньше, чем у больных, не принимавших препараты данной группы ($7,7 \pm 2,3$ г; $p=0,02$). Поскольку столь значительное уменьшение массы орга-

на при кратковременном введении кортикостероидов не согласуется с данными литературы [6], можно предположить, что подобная реакция не связана с действием препарата, а, наоборот, потребность во введении экзогенных кортикостероидов возникает у больных с изначально малой массой правого надпочечника. Кроме того, применение глюкокортикоидов сопровождалось увеличением степени вакуолизации цитоплазмы адреноцитов мозгового вещества левых надпочечников, что соответствует литературным данным о стимулирующем влиянии глюкокортикоидов на клетки мозгового вещества надпочечников [11].

Ряд описанных выше структурных изменений характеризуется избирательной локализацией в одном из надпочечников. Известны различия иннервации, кровоснабжения и оттока лимфы у правой и левой надпочечных желез [2]. Однако сложно допустить, что лишь благодаря этому контралатеральные надпочечники функционируют асинхронно и неодинаково в зависимости от вида, специфичности и интенсивности терапевтического воздействия. Вероятнее всего, обнаруженные различия являются следствием заложенной в эмбриогенезе морфологической и функциональной неоднородности парных органов, очередность работы которых подчиняется “правилу исходного уровня” [12].

Результаты проведенного исследования позволяют расширить представления о реакции адаптивной системы пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда в условиях проведения интенсив-

ной терапии и способствуют углублению знаний о механизмах действия используемых при этом лекарственных средств.

Выводы

1. Интенсивная медикаментозная терапия острого инфаркта миокарда оказывает существенное влияние на морфофункциональное состояние надпочечников.

2. Своевременное и адекватное купирование болевого синдрома, эффективная тромболитическая терапия, использование адреналина и допамина в терапии кардиогенного шока препятствуют истощению мозгового вещества надпочечников.

3. Прием блокаторов бета-адренорецепторов при остром инфаркте миокарда сопровождается уменьшением морфофункциональной активности клубочковой зоны правого надпочечника и снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

4. Реакция контралатеральных надпочечников в условиях интенсивной терапии острого инфаркта миокарда неодинакова и подчиняется правилу Вильдера (Wilder J.), согласно которому исходная активность системы обратно пропорциональна ее реактивности.

5. Значительное количество корреляционных связей, выявленное между медикаментозной терапией и морфофункциональными параметрами правого надпочечника, свидетельствует о более высокой исходной реактивности последнего.

Литература

1. Алисиевич В.И. Липиды коры надпочечников при скоротечной смерти от ишемической болезни сердца и смерти от механической травмы // Судебно-медицинская экспертиза. — 1995. — 38; № 4 — С. 3–8.
2. Зографски С. Эндокринная хирургия. София: Медицина и физкультура, 1977. — 525с.
3. Малая Л.Т., Власенко М.А. Микляев И.Ю. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1981. — 488 с.
4. Свечникова Н.В., Вержиковская Н.В., Беккер В.И. и др. Железы внутренней секреции в процессе старения. Киев: Здоров'я, 1983. — 150 с.
5. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 2003г. — 466с.
6. Флейшман Е.Н. Система гипофиз-кора надпочечников при длительной кортикостероидной терапии. М., 1967. — 200с.
7. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 423 с.
8. Хлусов И.А., Фомина Т.И., Дыгай А.М. и др. Реакция медуллярного вещества надпочечников на действие экстремальных факторов различной природы. // БЭБИМ. — 1997. — Т.123, № 3. — С.293–295.
9. Emanuele N.V. Rat spleen lymphocytes contain an immunoactive and bioactive luteinizing hormone-releasing hormone // Endocrinology. — 1990. — May; 126(5). — P. 2482–2486.
10. Joborn H., Hjemdahl P., Larsson P.T. et al. Platelet and plasma catecholamines in relation to plasma minerals and parathyroid hormone following acute myocardial infarction // Chest. 1990 May, 97(5). — P. 1098–1105.
11. Vizi E.S., Toth I.E., Szalay K. et al. Catecholamines released from local involved in fine tuning of steroid secretion from zone glomerulosa cells: Functional and morphological evidence // J. Endocrinol. — 1992. — Vol.135, № 3. — P.551 — 561.
12. Wilder J. Stimulus and response. Bristol. Write Sons Ltd. — 1967. — 352 p.

Abstract

Adrenal morphology and function were studied in intensively treated patients with Q-wave acute myocardial infarction (AMI). Adequate analgetic and thrombolytic therapy, as well as beta-adrenoblocker treatment, prevented adrenal medulla depletion. Contralateral adrenal reaction was heterogeneous.

The results obtained provide a better understanding of adaptive reactions and medication action mechanisms in intensively treated patients with Q-wave AMI.

Keywords: Acute myocardial infarction, adrenal morphology and function, intensive therapy, thrombolytics, beta-blockers, corticosteroids, analgetics.

Поступила 13/01-2008