

23. Stout R. W. Hormones and Atherosclerosis. — New York, 1982.
 24. Stout R. W. // Mount Sinai J. Med., 1982. — Vol. 49: — P. 223—226.

Поступила 17.02.92

LIPID-HORMONAL INTERRELATIONS IN YOUNG MEN WITH A HISTORY OF MYOCARDIAL INFARCTION (MATERIALS OF THE FAMILY REGISTERS IN NOVOSIBIRSK AND BISHKEK)

E. A. Oteva, A. A. Nikolaeva, A. B. Maslennikov, N. B. Pikhovskaya, I. Sh. Shterental, T. S. Meimanaliev, A. A. Aitbaev, E. K. Koshaliev, N. M. Kim, Ch. S. Ismailova

Summary

Altogether 226 male probands who suffered large-focal or transmural myocardial infarction (MI) before reaching 50 years

were examined in Novosibirsk and Bishkek in one stage according to the unified program. In Novosibirsk all the probands were Russians whereas in Bishkek, 75 probands were Kirghiz and 71 were Russians. The probands were examined within a period of 1 to 3 years after MI. The lipid and lipoprotein plasma content was determined by standardized methods on a Tekhnikon AAP autoanalyzer. The content of thyroid hormones, insulin and cortisol was measured by means of RIA-kits and that of apolipoprotein B (ApoB) by radial immunodiffusion. It turned out that the patients from Novosibirsk demonstrated the highest content of cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, the highest index of atherogenicity, the highest concentration of ApoB, and hyperinsulinemia. In the probands of both nationalities from Bishkek, the lipid spectrum did not differ substantially from the populational norm, the content of ApoB in the Russian probands was slightly lower than in those from Novosibirsk whereas in Kirghiz, the least content of thyroxin was recorded.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.127-005.8-02:615.273.53]-07

С. А. Уразильдеева, Х. К. Аминова, С. Ю. Варшавский

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ APSAC НА ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Санкт-Петербургский НИИ кардиологии (дир. — член-корр. РАМН В. А. Алмазов) Минздрава РФ

К настоящему времени накоплен большой опыт применения тромболитических средств для лечения больных острым инфарктом миокарда (ИМ). Они способствуют снижению летальности, более благоприятному клиническому течению острой фазы заболевания, уменьшению частоты осложнений. Положительные эффекты тромболитической терапии (ТЛТ) связывают главным образом с восстановлением кровотока в зоне ишемии, т. е. с достижением реперфузии (РП). Однако влияние ее на патоморфологию инфарктированного миокарда изучено недостаточно, причем большинство морфологических исследований было проведено в экспериментах по развитию ИМ в условиях применения ТЛТ. Немногочисленные работы, основанные на материале аутопсий, не дают однозначного ответа на вопрос о характере влияния этой терапии на течение ИМ в клинике. Установлено, что в случаях РП миокарда при восстановлении коронарного кровотока могут иметь место выработка супероксидных радикалов, развитие «кальциевого и кислородного парадоксов», угрожающих жизни аритмий, феномен невосстановления кровотока (no-reflow) в зоне РП и формирование геморрагического ИМ, а также ускорение темпов повреждения кардиомиоцитов (КМЦ), заканчивающегося их некрозом [6, 10, 15].

По данным литературы, наиболее приближенным по своим характеристикам к идеальному является тромболитический препарат третьего поколения APSAC (Anisoylated Plasminogen

Streptokinase Complex) [4, 7]. Несомненными его достоинствами являются более длительное действие на свертывающую систему крови и возможность быстрого введения болюсом, что позволяет применять его на догоспитальном этапе лечения больных острым ИМ [4].

Материалы и методы

Целью настоящего исследования было изучение морфологических особенностей течения острого ИМ у больных, получавших ТЛТ и умерших в острой фазе заболевания. Исследование проводили в рамках программы ЕМІР (European Myocardial Infarction Project). Оно было организовано таким образом, что каждый больной с установленным на основании клинических и электрокардиографических данных диагнозом острого ИМ получал APSAC на догоспитальном этапе, либо в стационаре не позднее 6 ч от начала болевого приступа. APSAC в дозе 30 ЕД вводили внутривенно струйно в течение 4—5 мин. Всего в исследование было включено 577 больных, из которых в течение догоспитального и госпитального периодов умерли 68.

Морфологическое исследование заключалось в автоматизированном полуквантитативном изучении по схеме, разработанной Х. К. Аминовой, гистологических препаратов миокарда 35 больных, взятого из пограничных с инфарктом зон, и окрашенных гематоксилин-эозином. Препараты были любезно предоставлены патологоанатомическими отделениями стационаров городов Санкт-Петербурга, Пензы, Риги, Иркутска, Барнаула, включенных в программу ЕМІР.

По давности ИМ, установленной на основании данных гистологического исследования миокарда, выделено 4 группы: в 1-ю группу включили больных, умерших на 1—2-е сутки заболевания, во 2-ю — на 3—4-е, в 3-ю — на 5—8-е, в 4-ю — на 9-е сутки ИМ и более поздние сроки. Характеристика больных всех групп представлена в табл. 1.

Для сравнения проведено такое же изучение патогистологии ИМ у 21 умершего больного, не получавшего ТЛТ.

Клинико-морфологическая характеристика больных острым ИМ, получивших ТЛТ препаратом APSAC

Таблица 1

Группа	Возраст, годы	Пол	ТЛТ проведена	ИМ	Глубина ИМ		Распространенность ИМ	
		м./ж.	до 2 ч/после 2 ч	первичный/ повторный	трансмуральный	непроникающий	2 стенки левого желудочка	более 2 стенок левого желудочка
1-я (n=15)	64,7±2,2	8/7	0/14	6/9	10	1	6	7
2-я (n=6)	59,5±17,4	5/1	1/5	5/1	4	1	3	3
3-я (n=6)	71,3±11,8	3/3	1/5	3/3	6	—	5	1
4-я (n=8)	58,4±5,4	6/2	0/8	5/3	6	1	5	3
Всего... (n=35)	64,1±12,1	22/13	2/32	19/16	26	3	19	14

Продолжение

Группа	Разрыв миокарда	Геморрагический ИМ	Рецидив ИМ	Причина смерти			
				острое нарушение мозгового крово- обращения	острая левожелудочковая недостаточность	кардиогенная шока	фибрилляция желудочков
1-я (n=15)	4	5	—	1	4	7	3
2-я (n=6)	2	5	3	—	—	5	1
3-я (n=6)	—	2	4	—	1	3	2
4-я (n=8)	—	1	8	—	2	3	3
Всего... (n=35)	6	13	15	1	7	18	9

Результаты

В 1-й группе патогистологическая картина гибели паренхимы была типичной и характеризовалась появлением очагов контрактур, глыбчатого распада КМЦ, централизацией хроматина ядер с образованием «дамповых щеток», кариопикноза, а к концу первых суток — и островков коагуляционного некроза мышечных волокон. Выявить различия в выраженности и динамике развития отека и лейкоцитарной инфильтрации стромы не удалось. Однако заслуживает внимания большая степень сохранности КМЦ ишемизированной зоны: чаще встречались и были более обширны островки КМЦ, сохраняющих структуру ядра и цитоплазмы. Еще более яркие различия обнаружены уже в первые двое суток в состоянии стромы и микроциркуляторного русла. Применение ТЛТ сопровождалось выраженным гипертонусом артерий, а не появлением сегментов спазма и пареза, как в случаях традиционного лечения ИМ, хотя частота гиалиноза и плазматического пропитывания артериальной стенки была одинаковой. Полнокровие тканей в зоне ишемии у больных, получавших ТЛТ, определялось высокой степенью расширения и кровенаполнения капиллярного и дренажного колена микроциркуляции. Это сопровождалось диапедезом эритроцитов, а в ряде случаев и геморрагическим пропитыванием ишемизированной зоны, что по-

зволяет характеризовать такие случаи, как геморрагический ИМ, либо как инфаркт с выраженным геморрагическим компонентом — 5 случаев (рис. 1). В 2 случаях морфологическое состояние микроциркуляторного русла было аналогично таковому в группе сравнения. Возможно, это связано с отсутствием РП или развитием феномена по-геллоу, хотя не исключено, что именно в этих случаях сохранялась адекватной дренажная функция системы кровоснабжения миокарда.

Обращает на себя внимание факт сохранения жизнеспособности, по морфологическим данным, элементов стромы миокарда. Например, слоистое строение стенок сосудов, сохранность клеточных элементов и проходимость просвета выявляются даже в островках гибнущих КМЦ. То же касается стромальных соединений клеточных клеток.

Из 6 больных 2-й группы у 5 выявлен геморрагический ИМ: наблюдалось полнокровие капилляров, диапедез эритроцитов, пропитывание участков некроза гемолизированными эритроцитами. В клеточном инфильтрате наряду с полиморфноядерными лейкоцитами обнаруживались макрофаги. Появление уже на этих сроках большого количества фибробластов, распадающихся как по периферии очага некроза, так и вокруг сохранившихся единичных и островков КМЦ и сосудов, — главная отличительная особенность течения ИМ после применения ТЛТ. У 2 больных



Рис. 1. Гистологическая картина миокарда больной С., 65 лет.

1-е сутки острого ИМ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250. Коагуляционный некроз мышечных волокон, отек стромы, эритроциты заполняют межмышечные пространства — геморрагический инфаркт миокарда.

этой группы, помимо указанных, обнаружены также участки более «свежих» изменений ткани, аналогичных таковым у пациентов 1-й группы, свидетельствующих о рецидиве ИМ, причем у одного из них рецидив ИМ околосуточной давности носил характер геморрагического с обширными полями еще негемолизированных эритроцитов в строме.

Довольно быстро, уже к 5—7-м суткам (3-я группа), в зоне ИМ образовывалась грануляционная ткань. В группе больных, получавших ТЛТ, процесс этот шел несколько быстрее, чем при типичном течении ИМ в группе сравнения. Возможно, это связано с тем, что развитие грануляционной ткани при этом происходит не только по периферии очага, но и за счет сохранившегося стромального компонента в центре очага некроза (рис. 2). В 3-й группе также зарегистрированы случаи развития рецидивов, гистологически имеющих давность до 2 сут, причем во всех 4 случаях «свежего» некроза в этой зоне определялось резкое полнокровие капилляров, но явления диапедеза и кровоизлияний были менее выражены, чем в 1-й и 2-й группах.

При изучении гистологических данных больных 4-й группы выявлена неоднородность изме-

нений миокарда, что позволило разделить эту группу на 2 подгруппы. У 4 пациентов с давностью ИМ 10—19 сут наблюдалось развитие грануляционной ткани вокруг сохранившихся островков миокарда и отдельных выживших КМЦ. Уже с 10-х суток определялась сеть сосудов и капилляров, частично сохранившихся, а частично новообразованных. У 2 из этих 4 больных была лимфоцитарная инфильтрация вокруг сосудов внеинфарктных зон, свидетельствующая, как правило, о тяжелом течении ИБС с затяжными приступами стенокардии. Во всех 4 случаях имел место рецидив инфаркта: выявлены признаки «свежего» ИМ в виде отека стромы, изменений ядер, начинающегося некроза КМЦ, полнокровия капилляров в близлежащих участках миокарда. В одном из них рецидив носил характер геморрагического ИМ. Течение ИМ у 4 других пациентов данной группы может быть расценено как замерший ИМ, когда на фоне текущего процесса фибриллогенеза определяются довольно обширные участки коагуляционного некроза миокарда, не подвергшиеся резорбции, четко отделенные от окружающей грануляционной ткани. Вокруг таких участков отмечалась слабая макрофагальная



Рис. 2. Гистологическая картина миокарда больной Х., 79 лет.

8-е сутки острого ИМ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400. ИМ в стадии организации: сохранен капиллярный каркас миокарда, переживающие изолированные КМЦ в мышечные волокна, некоторые — в состоянии повреждения, богатая клетками соединительная ткань.

реакция, а отек зоны некроза позволял предполагать неполную изоляцию его от окружающих тканей. Наличие в зоне грануляционной ткани сидерофагов у одного из этих больных могло свидетельствовать о геморрагическом характере ИМ. У одного из пациентов этой группы, умершего на 30-е сутки болезни, наблюдалась своеобразная картина миокарда, когда участки некроза чередовались с сохранившимися жизнеспособными изолированными КМЦ и фрагментами мышечных волокон, окруженными грануляционной тканью.

У всех больных этой подгруппы выявлены признаки неблагоприятного течения ИБС: вокруг сосудов определялась лимфоцитарная инфильтрация, часто встречались гиалиноз и плазматическое пропитывание сосудистой стенки, и во всех случаях — признаки рецидива ИМ. Клиническое течение ИМ у этих пациентов, как правило, характеризовалось наличием тяжелой постинфарктной стенокардии.

Высокая частота геморрагических форм инфаркта побудила провести отдельный анализ клинических особенностей течения заболевания у больных 1-й группы с геморрагическим и ишемическим ИМ, результаты которого представлены в табл. 2. В связи с небольшим количеством наблюдений (5 из 10 больных) статистический анализ не проводился, но можно отметить, что в подгруппе пациентов с геморрагическим ИМ преобладали лица с повторными ИМ, они были старше по возрасту, введение препарата им было выполнено в среднем на 1 ч позже, чем больным, у которых ИМ носил ишемический характер.

Обсуждение

Согласно данным исследования AIMS (APSAC Intervention Mortality Study), 30-дневная летальность при применении APSAC снижалась в среднем на 47% и составила 6,4% [8]. В настоящем исследовании догоспитальная и стационарная летальность равнялась 12%.

Анализ клинико-морфологических данных в 35 случаях летальных исходов показал, что независимо от сроков наступления смерти группа умерших от ИМ больных оказалась как бы смещенной в сторону более тяжелого течения заболевания. В ней преобладали больные с трансмуральным поражением миокарда (74,3%), в 54,3% случаев

некроз охватывал более двух стенок левого желудочка сердца, т. е. ИМ являлся тотальным или субтотальным. Почти в половине случаев ИМ был повторным. Несмотря на это, причины летальных исходов существенно не отличались от указанных W. G. Sterenson и соавт., анализировавших причины летальности больных ИМ в течение госпитального периода заболевания [14]. Как и в настоящем исследовании, основной причиной смерти больных было развитие недостаточности миокарда и нарушений ритма и проводимости. Разрывы миокарда у больных, получавших ТЛТ препаратом APSAC, наблюдались реже. Сравнимые данные были получены Р. С. Карповым и соавт. при анализе влияния ТЛТ стрептокиназой на течение госпитального периода ИМ. Особенно отчетливо уменьшение частоты осложнений ИМ было отмечено в группе больных, у которых РП была достигнута в первые 3 ч заболевания [3].

Анализ патоморфологии миокарда больных, получавших и не получавших ТЛТ и умерших на разных сроках ИМ, свидетельствует о том, что ТЛТ оказывает определенное влияние на течение ИМ. Ряд эффектов ТЛТ может быть оценен положительно: сохранение части КМЦ ишемизированной зоны, капиллярного русла, более ранняя мобилизация фибробластов, приводящая к ускорению репаративных процессов. По данным И. Е. Галанкиной, именно сохранившиеся стромальные элементы и сосуды служат источниками организации ИМ после применения ТЛТ [1], при этом грануляционная ткань развивается не только по периферии очага некроза, но и внутри его. Высокая интенсивность репаративных процессов после применения ТЛТ была отмечена и другими авторами [9]. Ускорение репаративных процессов под влиянием ТЛТ со стимуляцией прежде всего стромальных компонентов миокарда открывает перспективы для управления процессами заживления и показывает необходимость поиска средств, мобилизующих репаративные процессы в паренхиме, т. е. в КМЦ.

Тем не менее обращает на себя внимание в группе больных, получавших ТЛТ, высокая частота геморрагических ИМ, отличающихся, согласно данным литературы, более тяжелым течением и осложненным заживлением [9—11]. В настоящем исследовании геморрагические ИМ выявлены в 40% случаев у больных 1-й группы и у 100% больных 2-й группы, т. е. в случаях

Клинико-морфологическая характеристика больных 1-й группы в зависимости от характера ИМ

Таблица 2

ИМ	Возраст, годы	Пол		Сроки введения препарата, ч	Причина смерти			
		м./ж.	острое нарушение мозгового кровообращения		острая левожелудочковая недостаточность	кардиогенный шок	фибриляция желудочков	
Геморрагический (n=5)	68,0 ± 2,3	2/3	1,55—4,35	1	1	3	—	—
Ишемический (n=15)	64,1 ± 3,2	6/4	1,00—3,20	—	3	4	—	3

наступления смерти через 1—4 сут от начала заболевания и введения APSAC. В литературе высказывались различные предположения о причинах развития геморрагических ИМ после ТЛТ. Большинство авторов считают, что ИМ приобретает характер геморрагического тогда, когда восстановление кровотока происходит слишком поздно для сохранения ишемизированного миокарда [3, 6, 11, 15]. Согласно экспериментальным данным, время ишемии, в течение которого не возникает геморрагический ИМ при РП, составляет 60 мин [12]. Особенно опасно внезапное восстановление кровотока через 3—4 ч от момента окклюзии коронарной артерии [10]. Однако, И. Е. Галанкина и Г. С. Топчян показали, что характер ИМ зависит не столько от срока начала проведения ТЛТ, сколько от состояния сосудов миокарда. По мнению этих авторов, при длительном спазме микроциркуляторного русла и вен с нарушением оттока в условиях повышенного притока крови при ТЛТ развивается геморрагический ИМ [2].

В настоящем исследовании практически всем 35 больным ТЛТ была проведена в сроки, превышающие 2 ч и большинству — 3 ч от момента заболевания. Вероятно, именно это определило течение ИМ у этих пациентов и, в частности, способствовало формированию геморрагической его формы. Действительно, больным 1-й группы, у которых ИМ носил характер геморрагического, ТЛТ была проведена в среднем на 1 ч позже, чем пациентам с ишемическим ИМ. Таким образом, подтверждается мнение о повышении риска развития геморрагических ИМ при поздней РП. По-видимому, целесообразно введение тромболитических средств не позже чем через 4 ч от начала заболевания, иначе большая часть КМЦ подвергается необратимым изменениям и существенно возрастает риск развития геморрагических ИМ. Кроме того, раннее проведение ТЛТ может способствовать уменьшению зоны некроза за счет предотвращения тромбообразования в коронарных артериях, тем более что ряд авторов высказывают предположение о вторичности тромбоза по отношению к уменьшению коронарного кровотока [5, 13].

Высокая частота развития рецидивов ИМ, формирования так называемых замерших ИМ после введения APSAC, по нашим данным, может быть связана как с тяжестью течения ИБС в каждом случае летального исхода, так и с недостаточной эффективностью проводившейся ТЛТ. В литературе отмечено преобладание замершего и рецидивирующего типа течения инфаркта у больных с субтотальным остаточным стенозом; а в 20% случаев после успешной ТЛТ наступает реокклюзия коронарной артерии [4], которая может сопровождаться развитием рецидива ИМ. Нельзя исключить, что в возникновении рецидивов ИМ определенную роль играет формирование своего рода «феномена обкрадывания», когда развивающаяся ускоренными темпами под влиянием

ТЛТ грануляционная ткань требует повышенного количества кислорода. Этот фактор наряду с компенсаторной перегрузкой сохранившегося миокарда и уменьшением кровенаполнения коронарного русла, обусловленным снижением сердечного выброса, может способствовать рецидивированию ИМ. С учетом вышеизложенного представляется перспективным использование в схеме лечения больных ИМ наряду с ТЛТ препаратов, повышающих переносимость тканями гипоксии.

Авторы благодарят Н. Игане, В. Наровило, Т. Помазанова, М. Анисевича (Рига), В. Е. Уляхину (Пенза), В. И. Фиалковского (Иркутск), О. А. Логиновскую, В. Т. Бжелянскую, Л. А. Сорокина (Санкт-Петербурге) за оказанное содействие в сборе материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галанкина И. Е. // Арх. пат.—1988.— № 7.— С. 63—70.
2. Галанкина И. Е., Топчян Г. С. // Кардиология.—1990.— № 3.— С. 20—23.
3. Карпов Р. С., Марков В. А., Кун В. И. и др. // Осложнения инфаркта миокарда и их профилактика / Под ред. А. П. Голикова.— М., 1990.— С. 110—118.
4. Anderson J. L. // Amer. J. Cardiol.—1989.— Vol. 64, № 2.— P. 12A—17A.
5. Baroldi G. // Upsala J. med. Sci.—1983.— Vol. 88, № 3.— P. 159—168.
6. Braunwald E., Kloner R. A. // J. clin. Invest.—1985.— Vol. 76, № 57.— P. 1713—1719.
7. Hillis W. S., Hornung R. S. // Europ. Heart J.—1985.— Vol. 6, № 11.— P. 909—912.
8. Julian D. G. // Amer. J. Cardiol.—1989.— Vol. 64, № 2.— P. 27A—29A.
9. Mathey D. S., Schofer J., Kuck K. H., Kloppel G. // Brit. Heart J.—1982.— Vol. 48, № 6.— P. 546—551.
10. Menke D. M., Jordan M. D., Aust C. H. et al. // Chest.—1986.— Vol. 90, № 4.— P. 614—616.
11. Richardson S. G., Allen D. C., Morton P. et al. // Brit. Heart J.—1989.— Vol. 61, № 5.— P. 390—395.
12. Schroder S., Schofer J., Kloppel G., Mathey D. S. // Acute Myocardial Infarction: Therapy by Reperfusion.— London, 1985.— Vol. 6, Suppl. E.— P. 155—162.
13. Silver M. D., Baroldi G., Mariani F. // Circulation.—1980.— Vol. 61, № 2.— P. 219—227.
14. Sterenson W. G., Linssen G. S. M., Havenith M. G. et al. // Amer. Heart J.—1989.— Vol. 118, № 6.— P. 1182—1187.
15. Tzu-Wang Lang, Corday E., Gold H. et al. // Amer. J. Cardiol.—1974.— Vol. 33, № 1.— P. 69—81.

Поступила 26.01.93

THE INFLUENCE OF THROMBOLYTIC APSAC THERAPY ON THE COURSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

S. A. Urazgildeeva, Kh. K. Amineva, S. Yu. Varshavsky

Summary

To evaluate the influence of thrombolytic therapy (TT) on the course of acute myocardial infarction (AMI), a comparative analysis of clinical and pathological findings was conducted. The latter included post mortem examination of 35 myocardial samples from patients treated with APSAC in the acute phase of the infarction. The analysis indicated the predominance of cases with unfavourable coronary heart disease, severe myocardial damage and severe AMI complications in the group of the deceased patients. The following beneficial effects of TT were reported: relatively safe stromal and parenchymal myocardial components, earlier regeneration of the connective tissue. Late TT had a negative effect on MI because more hemorrhagic infarctions occurred. The combination of TT and myocardial repair modulators is proposed.

ISSN 0040-3660

• ТОМ 66 •

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

• №9 1994 •



МОСКВА
• МЕДИЦИНА •