

УДК 616.124:616.127-005.8-085.355

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

О.В. Мельниченко, А.А. Некрасов, Н.Ю. Лобанова, А.И. Эгамов, Е.А. Баранов,
 ГОУ ВПО НижГМА РосЗдрава, МЛПУ «ГКБ № 5», ННГУ, г. Н. Новгород.

Имеются данные о важной роли в патогенезе острых форм ИБС системной воспалительной реакции и окислительного стресса, что делает перспективными попытки медикаментозной коррекции некоторых из этих факторов у пациентов с перенесенным ИМ. С этих позиций имеются предпосылки и для более широкого применения системной энзимотерапии, которая характеризуется противовоспалительным действием. В настоящей работе изучено влияние системной энзимотерапии на динамику постинфарктного ремоделирования в сочетании с функциональными возможностями пациентов.

There is information about an important role of systemic inflammatory reaction and oxidizing stress in pathogenesis of acute forms of ischemic heart disease. This fact makes the attempts of medicamentous correction of some of these facts of patients with old myocardial infarction very perspective. From this point there are grounds for a wider usage of systemic enzymotherapy which is characterized by antiinflammatory effect. The influence of systemic enzymotherapy on dynamics of post-infarction remodeling together with functional resources of patients are given in the article.

Проблема совершенствования лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и особенно фармакотерапии острого инфаркта миокарда (ИМ) остается одной из самых актуальных в современной медицине. Структурно-геометрическая перестройка левого желудочка (ЛЖ) развива-

ется уже в первые часы после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), может вести к прогрессирующему расширению, изменению формы и массы ЛЖ и рассматривается как основа для развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в будущем [1-4]. В то же время известно, что выраженность кли-

нических проявлений ХСН у больных с дисфункцией ЛЖ широко варьируется. Роль структурных изменений правого желудочка (ПЖ) в процессе постинфарктного ремоделирования изучена меньше [5], хотя есть данные о возможности структурно-геометрической перестройки правых отделов сердца после перенесенного ИМ и о влиянии состояния ПЖ на функциональные возможности и прогноз у больных с ХСН [6-8]. Фармакологическое воздействие на динамику постинфарктного ремоделирования и лежащие в его основе механизмы, напротив, могут существенно улучшить клиническое течение заболевания [9]. Имеются данные о важной роли в патогенезе острых форм ИБС системной воспалительной реакции и окислительного стресса, что делает перспективными попытки медикаментозной коррекции некоторых из этих факторов у пациентов с перенесенным ИМ. С этих позиций имеются предпосылки и для более широкого применения системной энзимотерапии, которая характеризуется противовоспалительным действием [10].

Цель работы. Проследить влияние системной энзимотерапии на динамику постинфарктного ремоделирования в сочетании с функциональными возможностями пациентов.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 63 пациента в возрасте 27-75 лет с острым ИМ. Критерии исключения из исследования: больные с тяжелой сопутствующей патологией печени, почек, органов дыхания и с нарушением их функции, сахарным диабетом (СД) 1-го типа, нарушениями мозгового кровообращения в последние полгода, онкологическими заболеваниями, пороками сердца, кардиомиопатиями, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ). Все больные получали стандартную терапию, включающую нитраты, β -блокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, ингибиторы АПФ, тромболитики, диуретики и седативные препараты по показаниям. 25 человек, лечившихся с применением только стандартной терапии, составили контрольную группу (1-я группа наблюдения). Кроме того, 38 пациентам (2-я группа) дополнительно назначали «Флогэнзим» (Mucos Pharma GmbH & Co, Германия) с момента поступления по 2 драже 3 раза в сутки и в дальнейшем на протяжении 4-6 недель. Исходно обе группы были близки по среднему возрасту пациентов ($58,4 \pm 2,07$ и $54,8 \pm 2,51$; $p=0,27$), по индексу массы тела ($27,1 \pm 0,79$ и $28,1 \pm 0,68$; $p=0,068$), по половому составу (мужчин и женщин в 1-й группе 19 (76%) и 6 (24%), во 2-й – 27 (71%) и 11 (29%), $p=0,66$), по частоте выявления Q-ИМ (16 (64%) и 21 (55,3%), $p=0,49$), по локализации ИМ (передний и нижний в 1-й группе у 14 (56%) и 11 (44%), во 2-й – оба варианта встречались с одинаковой частотой (по 19 человек, или по 50%), $p=0,64$), по частоте выявления артериальной гипертензии (по 11 больных в каждой из групп, 44% и 30%, $p=0,23$), СД 2 типа (4 (16%) и 3 (7,9%), $p=0,32$), а также по доле больных, которым назначалась тромболитическая терапия (6 (24%) и 14 (36,8%), $p=0,30$).

Всем больным проводилось общеклиническое и лабораторное обследование, а также ЭХО-кардиография на аппаратах LOGIQ-5 и SIM – 7000 CFM. Клинические и ЭХО-

кардиографические параметры оценивались при поступлении, через 3 недели, 3 месяца и через полгода. Анализировали следующие показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВ), конечный диастолический и конечный систолический объемы, масса миокарда ЛЖ и соответствующие индексы (ИКДО, ИКСО, ИММ), размеры левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС), миокардиальный стресс (МС), индекс нарушений локальной сократимости (ИНЛС), сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), определяли функциональный класс ХСН по тесту 6-минутной ходьбы (ФК). Отслеживалась также динамика лабораторных данных, в том числе уровня С-реактивного белка (СРБ) и показателей липидного спектра.

При статистическом анализе использовали методы Манна-Уитни для сравнения количественных показателей в основной и контрольной группах, χ^2 для сравнения качественных показателей, Friedman ANOVA при повторных измерениях в динамике, коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Исходно пациенты 1-й и 2-й групп наблюдения не обнаруживали статистически значимых различий по основным характеристикам структуры и функции ЛЖ, в том числе по ИКДО, ИКСО, ОТС, ФВ ($p>0,05$ во всех случаях), также как и по размерам ЛП ($40,5 \pm 1,58$ и $36,9 \pm 0,59$ мм; $p=0,18$) и ПЖ ($25,3 \pm 1,01$ и $24,2 \pm 0,63$ мм; $p=0,39$). Отсутствие существенных различий по этим ультразвуковым показателям в ходе первого обследования позволяет связывать дальнейшую динамику различных периодов постинфарктного ремоделирования главным образом с влиянием проводившейся фармакотерапии.

В раннем постинфарктном периоде из всех оцениваемых эхокардиографических параметров у больных 1-й группы наиболее существенно изменились показатели ИКДО, которые возросли на 25%, что сочеталось с менее выраженным ростом ИКСО (на 17%). Увеличение объемов ЛЖ, особенно диастолического, сопровождалось нарастанием насосной функции сердца и ФВ ЛЖ (на 12,8%). При этом заметно не менялись локальная кинетическая активность миокарда и выраженность миокардиального стресса. Увеличение ЛЖ сочеталось с некоторым уменьшением толщины его стенок и со снижением ОТС на 6,8%, что может указывать на преобладание процессов дилатации над гипертрофией неповрежденного миокарда. Можно предположить важную роль гемодинамических факторов в поддержании систолической функции сердца на данном этапе, причем особо значимым фактором является увеличение объемов ЛЖ.

У пациентов 2-й группы к этому времени изменения структурно-функциональных показателей сердца заключались в заметном уменьшении ИКСО (на 9,7%), при очень незначительных изменениях ИКДО (рост на 3,3%), МС (снижение на 1,6%) и сохранении прежней толщины миокарда по показателю ОТС. Уменьшение систолического объема ЛЖ сочеталось также с небольшим уменьшением регионарной асинергии стенки ЛЖ, о чем свидетельствовало снижение

ИНЛС на 6%. На этом фоне ФВ закономерно возросла (на 21,5%).

В итоге систолическая функция сердца в основной группе также улучшилась, но, в отличие от контроля, более значимо и, по-видимому, на основе других механизмов. Помимо гемодинамического фактора, в ее восстановлении может играть роль улучшение функциональных свойств миокарда. Выявляемое уменьшение ИКСО в сочетании со снижением ИНЛС позволяет думать о возможном включении в сокращение жизнеспособных сегментов миокарда и о сокращении зоны постинфарктного рубца. Тенденция к небольшому увеличению ИКДО в этом случае может быть обусловлена снижением диастолической жесткости и улучшением релаксации миокарда. Характерно, что в раннем постинфарктном периоде различия между группами по показателям ИКДО, ИКСО и ОТС достигли уровня статистической значимости.

Через 3 месяца после перенесенного ИМ изменения основных параметров постинфарктного ремоделирования по группам в целом сохраняли ту же направленность, что и в раннем постинфарктном периоде: в 1-й группе ИКСО, ИКДО и ФВ превышали исходные значения соответственно на 15,8%, 19% и 11,8%, тогда как ОТС уменьшилась на 9,1%; во 2-й группе значения ИКСО были меньше исходных на 8%, ИКДО и ФВ – больше соответственно на 8,2% и 21,5%, а ОТС снизилась на 6,2%. Сохранялись статистически значимые различия между группами по показателям ФВ и ОТС ($p < 0,05$). Можно предположить, что кардиопротективный эффект курса системной энзимотерапии сохраняется на протяжении по меньшей мере нескольких недель после его завершения.

Через 6 месяцев после развития ИМ различия между группами уменьшились и не достигали уровня статистической значимости по большинству показателей, за исключением ИНЛС, который стал больше по сравнению с исходным в 1-й группе на 6,4% и меньше во 2-й группе на 2,2% ($p_{1-2} = 0,03$). Можно заключить, что системная энзимотерапия обладает определенным антиремоделирующим действием. Оно характеризуется в первую очередь торможением процессов дилатации ЛЖ и поддержанием систолической функции сердца за счет уменьшения ИКСО и, возможно, улучшения регионарной сократимости и процессов релаксации. При этом кардиопротективный эффект системной энзимотерапии наиболее выражен в раннем постинфарктном периоде (от 3 недель до 3 месяцев после перенесенного ИМ).

Достигнутое за время наблюдения закономерное и статистически значимое улучшение функциональных возможностей пациентов по всем показателям (ФК, ШОКС и КЖ) ассоциировалось в первую очередь с ростом глобальной систолической функции ЛЖ по показателю ФВ (на 20,8%), при сохранении нарушений локальной сократимости и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, преимущественно по I типу. Устойчивый характер нарушений диастолического расслабления ЛЖ подтверждался как динамикой показателя Е/А (таблица 1), так и отсутствием заметных изменений доли больных с ДД I типа за все время наблюдения (соответственно 53 и 50 больных, или

84% и 79,4%). Структурно-геометрические сдвиги ЛЖ были выражены умеренно и представлены уменьшением ИКСО при росте ИКДО, что могло играть роль в поддержании ударного объема и насосной функции ЛЖ. Состояние ПЖ характеризовалось тенденцией к увеличению, и его размер менялся однонаправлено с ИКДО ЛЖ.

Полученные данные указывают на четкую связь тяжести ХСН и степени снижения глобальной сократительной функции ЛЖ. Отмечены и другие морфофункциональные сдвиги ЛЖ и ПЖ, которые, несмотря на умеренную выраженность, могли повлиять на функциональные возможности пациента.

Для уточнения этого вопроса был использован корреляционный анализ. При этом подтвердилась зависимость функциональных возможностей пациентов от нарушений глобальной и сегментарной систолической функции ЛЖ. ФК ХСН, сумма баллов по ШОКС через 3 недели и 6 месяцев наблюдения обратно коррелировали с ФВ ЛЖ в соответствующий период времени, и прямо – с ИНЛС, причем сила и статистическая значимость связей нарастали в динамике. Кроме того, к 6-му месяцу наблюдения проявились и приобрели статистически значимый характер связи показателей ФК и ШОКС с состоянием диастолической функции ЛЖ по соотношению Е/А (соответственно $R_{фк} = -0,33$, $p = 0,05$; $R_{шокс} = -0,37$, $p = 0,041$). Если учесть, что у большинства больных имелась ДД ЛЖ по I типу, можно заключить, что выраженность клинических проявлений ХСН нарастала и в связи с усугублением нарушений релаксации ЛЖ. Однонаправленные, но более слабые связи отмечены между ФК ХСН и ПЗРПЖ, ШОКС и ПЗРПЖ.

Можно заключить, что выраженность клинических проявлений ХСН при постинфарктном ремоделировании сердца четко связана с морфофункциональным состоянием не только левого, но и правого желудочков. Это может объясняться одновременным ремоделированием ЛЖ и ПЖ в силу межжелудочковых взаимодействий, возможной ишемии обоих желудочков, нейрогормональных влияний, а также возрастанием гемодинамической роли ПЖ в условиях дисфункции ЛЖ. В итоге состояние ПЖ имеет самостоятельное значение и во многом определяет функциональные возможности пациента с перенесенным ИМ.

При оценке лабораторных и биохимических показателей наиболее существенные различия между группами касались уровня СРБ и отражали активацию системных воспалительных процессов в начале заболевания у всех больных с последующим их торможением, заметно более выраженным во 2-й группе. У пациентов основной группы исходный уровень СРБ составил $35,8 \pm 6,03$, а по окончании курса системной энзимотерапии он снизился до $2,91 \pm 0,83$ мг/л ($p < 0,000000$). В контроле эти показатели в соответствующие сроки составили $39,8 \pm 8,94$ и $16,8 \pm 10,23$ ($p < 0,000000$). Кроме того, для всех больных имелась корреляционная взаимосвязь между ИКДО через 6 месяцев после ИМ и уровнями СРБ после поступления ($R = 0,26$; $p = 0,049$) и в сроки, соответствующие завершению системной энзимотерапии ($R = 0,43$; $p = 0,018$). Это дает основания предположить, что одним из возможных механизмов

реализации кардиопротективного действия системной энзимотерапии является торможение системной воспалительной реакции.

Выводы

1. Морфофункциональное состояние сердца через полгода после перенесенного ИМ характеризуется ростом глобальной систолической функции левого желудочка, при сохранении нарушений его локальной сократимости и диастолической дисфункции, преимущественно по I типу, а также умеренно выраженными признаками структурно-геометрической перестройки обоих желудочков.

2. Выраженность клинических проявлений ХСН при постинфарктном ремоделировании тесно связана со степенью нарушения глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции ЛЖ, а также со структурными сдвигами в сторону дилатации обоих желудочков.

3. Состояние ПЖ имеет самостоятельное значение и во многом определяет функциональные возможности пациента с перенесенным ИМ. Его перестройка происходит одновременно с ремоделированием ЛЖ и может быть связана с межжелудочковыми взаимодействиями, возможной ишемией обоих желудочков, нейрогормональными влияниями, а также с возрастанием гемодинамической роли ПЖ в условиях дисфункции ЛЖ.

4. Системная энзимотерапия благоприятно влияет на динамику постинфарктного ремоделирования сердца, что выражается в торможении дилатации ЛЖ и поддержании систолической функции ЛЖ за счет уменьшения ИКСО и, возможно, улучшения регионарной сократимости и процессов релаксации миокарда.

При этом кардиопротективный эффект наиболее выражен в период раннего постинфарктного ремоделирования.



ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю.В., Варакин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. М.: Де-Ново, 2002; 194.
2. Калюжин В.В., Соловцов М.А., Тепляков А.Т., Калюжина Е.В., Малеева М.А., Пушников Е.Ю., Камаев Д.Ю. Влияние длительной терапии эналаприлом на позднее постинфарктное ремоделирование и состояние левого желудочка у больных диастолической сердечной недостаточностью. Кардиология, 2006; 5:46-51.
3. Мазур В.В., Мазур Е.С., Пун Ч.Б. Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией. Кардиология, 2004; 7:53-56.
4. Marcassa C., Galli M., Bolli R. Heterogeneous fate of perfusion and contraction after anterior wall acute myocardial infarction and effects on left ventricular remodeling. Am J Cardiol 1998; 82: 1457-1462.
5. Сереева Л.И. Структурно-функциональное состояние всех камер сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Сердечная недостаточность, 2007; 3:131-133.
6. Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Э.У., Шерстянникова О.М. Взаимосвязь между функциональным состоянием правого желудочка и степенью сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка. Кардиология, 2005; 12:25-30.
7. Zornoff L.A.M., Skali H., Pfeffer M.A. et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1450-1455.
8. Salvo T.G.D., Mathier M. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 25:1143-1153.
9. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Клычкова Е.В., Быкова Н.С., Рябинин В.А., Полумисков В.Ю., Николаева Н.Ю., Голиков П.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда. Кардиология, 2005; 7:21-26.
10. Рансбергер К., Ной С. Энзимы и энзимотерапия. Санкт – Петербург, 1997; 222 с.