

Влияние тромболитической терапии стрептокиназой на состояние полиморфно-ядерных лейкоцитов у больных острым инфарктом миокарда

Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Петрашевская Т.Г., Струихин Г.А., Шалаев С.В.

Отделение неотложной кардиологии филиала ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН "Тюменский кардиологический центр", г. Тюмень

Резюме. Цель исследования - изучить влияние миокардиальной реперфузии при тромболитической терапии стрептокиназой на состояние полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) у больных инфарктом миокарда.

В исследование включали мужчин в возрасте от 35 до 65 лет с клиническими симптомами ИМ, сопровождавшимися подъемом сегмента ST на ЭКГ и длительностью заболевания менее 12 часов. Проводили внутривенную инфузию стрептокиназы в дозе 1500000 Ед в течение 30 минут. Реперфузию окклюзированной сосуда считали наступившей при снижении сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ на 50% и более от исходного через 90 минут от начала тромболитической терапии. Состояние ПМЯЛ оценивали исходно и через 90 мин от начала введения стрептокиназы по содержанию миелопероксидазы, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, калия, кальция, активности супероксиддисмутазы, каталазы.

Больных с неэффективным тромболитизисом было 32, миокардиальной реперфузией - 18. При неэффективной тромболитической терапии состояние ПМЯЛ не изменялось. У больных с эффективным тромболитизисом в период миокардиальной реперфузии в сравнении с состоянием ПМЯЛ в фазу ишемии происходило увеличение содержания в клетках диеновых конъюгатов, кальция, повышение активности супероксиддисмутазы, снижение миелопероксидазы. Таким образом, восстановление коронарного кровотока в результате тромболитической терапии стрептокиназой у больных инфарктом миокарда ассоциируется с активированием ПМЯЛ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, полиморфно-ядерные лейкоциты.

Применение тромболитических средств у больных инфарктом миокарда (ИМ) существенно снижает госпитальную летальность [1, 2, 3, 4]. Возобновление коронарного кровотока в результате тромболитической терапии ассоциируется с меньшей величиной некроза и более высокой сократительной способностью миокарда [2, 5]. Однако восстановление коронарного

кровотока сопровождается постреперфузионным повреждением миокарда, обусловленным интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) в кардиомиоцитах вследствие постишемической гипероксии миокарда и притока прооксидантов [6, 7]. Одной из причин интенсификации ПОЛ в период реперфузии может быть аккумуляция в тканях сердца активированных полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), секретирующих свободные формы кислорода и миелопероксидазу (МПО) [8].

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния ПМЯЛ у больных острым ИМ при тромболитической терапии стрептокиназой.

Материал и методы исследования

Тромболитические средства (стрептокиназу) назначали с учетом показаний и противопоказаний рабочей группы по лечению

Шалаев Сергей Васильевич - д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отделения неотложной кардиологии;

Абатурова Ольга Викторовна - д.м.н., научный сотрудник;

Петрашевская Татьяна Григорьевна - врач;

Струихин Глеб Александрович - врач, аспирант;

Кремнева Людмила Викторовна - д.м.н., старший научный сотрудник

ИМ Европейского общества кардиологов [9]. В соответствии с указанными рекомендациями, критериями включения больных в исследование были: клинические симптомы ИМ, сопровождающиеся подъемом сегмента ST на ЭКГ (по крайней мере в двух последовательных отведениях) на 1 мм и более в стандартных и 2 и более мм в грудных отведениях, либо вновь появившаяся полная блокада левой ножки пучка Гиса, длительность от начала заболевания - не более 12 часов. Из исследования исключали больных, имеющих противопоказания к тромболитической терапии, а также пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых изменяется функциональная активность лейкоцитов: заболевания крови, легких, почек, печени, сахарный диабет, язвенная болезнь.

Оценку эффективности тромболитической терапии проводили по динамике сегмента ST на ЭКГ. При этом реперфузию окклюзированного коронарного сосуда считали наступившей при снижении сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ на 50% и более от исходного через 90 минут от начала тромболитической терапии [10].

В исследование включено 50 больных ИМ мужского пола в возрасте от 35 до 65 лет ($55,8 \pm 2,2$ года). Передний ИМ был у 32, нижний - у 18 пациентов. Средняя длительность заболевания составила $8,4 \pm 1,6$ лет, срок от начала болей в грудной клетке до введения тромболитического средств - от 1 до 10 часов ($3,2 \pm 0,5$ часа). При поступлении в клинику пациентам записывали ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, исследовали анализ крови общий, состояние ПМЯЛ. Вводили внутривенно стрептокиназу в дозе 1500000 Ед, длительность инфузии составляла 30 минут. Через 90 минут от начала инфузии записывали ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, забирали кровь для исследования характеристик ПМЯЛ.

ПМЯЛ выделяли из цельной венозной гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) центрифугированием в двойном градиенте плотности фикоколл - верографина 1.077 и 1.092 г/см³. Отбирали клетки нижней интерфазы. Содержание ПМЯЛ среди клеток нижнего кольца составляло около 98%, а их жизнеспособность, оцененная в тесте с трипановым синим - около 97-98%. ПМЯЛ трижды отмывали средой Хенкса. Количество клеток во взвеси доводили до 2 млн в 1 мл, подсчет клеток проводили на автоматическом счетчике частиц "Пикоскель" (Венгрия).

В работе использовали следующие методы оценки состояния ПМЯЛ: содержание миелопероксидазы (МПО) [11], продуктов ПОЛ-диеновых конъюгатов (ДК) [12], малонового

диальдегида (МДА) [13], электролитов - калия (К) методом пламенной фотометрии и кальция (Са) с помощью стандартных наборов реактивов. Исследовали активность в ПМЯЛ антиоксидантных энзимов: каталазы [14], супероксиддисмутазы (СОД) [15]. Методические аспекты этих исследований представлены нами ранее [16].

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ "Statgrafics" Plus for Windows. Рассчитывали средние величины исследованных тестов, ошибку средней величины. Достоверность различий между показателями состояния ПМЯЛ до и после тромболитической терапии оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при $P < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно динамике сегмента ST на ЭКГ, больных с неэффективным тромболитизмом было 32, восстановленной коронарной перфузией - 18 человек.

Как следует из таблицы 1, в группе пациентов с неэффективным тромболитизмом существенной динамики показателей ПМЯЛ при введении стрептокиназы не выявлено. У пациентов с эффективным тромболитизмом в период реперфузии в сравнении с состоянием ПМЯЛ в фазу ишемии происходило увеличение содержания в клетках ДК, Са, повышение активности СОД, снижение МПО. Отмечена тенденция к повышению уровня МДА в ПМЯЛ.

Нарастание содержания ДК в ПМЯЛ при восстановлении коронарного кровотока в результате тромболитической терапии является отражением интенсификации в клетках процессов ПОЛ. Увеличение активности СОД, очевидно, имеет компенсаторный характер и направлено на нейтрализацию продуктов ПОЛ. Снижение МПО в ПМЯЛ расценено нами как повышение функциональной активности клеток. Известно, что ПМЯЛ способны не только к поглощению и "перевариванию" чужеродных частиц внутри клетки, но и к экзоцитозу энзимов во внеклеточную среду [17]. По данным некоторых авторов [18], имеется обратная зависимость между содержанием МПО в ПМЯЛ и в плазме крови. Снижение уровня МПО в ПМЯЛ в таком случае является отражением "истраченного" функционального резерва клеток. Поэтому снижение уровня МПО, а также накопление ДК и Са в ПМЯЛ при восстановлении коронарного кровотока в результате тромболитической терапии, на наш взгляд, являются отражением более высокой функциональной активности клеток в период реперфузии в сравнении с их состоянием в фазу ишемии.

Таблица 1. Состояние ПМЯЛ у больных ИМ при тромболитической терапии стрептокиназой

Показатели	При неэффективном тромболлизисе		При эффективном тромболлизисе	
	Исходно (n= 32)	Через 90 мин (n=32)	Исходно (n=18)	Через 90 мин (n=18)
СОД у.е.т./10 ⁶ кл	3.1 ± 0.28	3.2 ± 0.92	3.3±0.46	5.4±0.63*
Каталаза мкМ/мин/мг	3.1 ± 0.22	3.4 ± 0.63	3.2±1.02	3.1±0.79
ДК нМ/10 ⁶ кл	15.9 ± 1.65	14.8 ± 1.49	19.6±1.33	24.9±2.30*
МДА нМ/10 ⁶ кл	2.1 ± 0.46	1.7 ± 0.68	1.8±0.48	2.4±0.79
МПО у.е./10 ⁶ кл	0.026±0.001	0.026±0.002	0.029±0.001	0.026±0.001*
К мкМ/10 ⁶ кл	0.065±0.002	0.064±0.002	0.047±0.008	0.026±0.007
Са мкМ/10 ⁶ кл	0.021±0.004	0.015±0.002	0.015±0.002	0.028±0.006*

Следовательно, у пациентов с неэффективным тромболлизисом состояние ПМЯЛ в течение наблюдаемого периода времени не менялось. Восстановление коронарного кровотока в результате тромболитической терапии ассоциировалось с более высокой функциональной активностью ПМЯЛ.

Итак, согласно результатам нашего исследования, восстановление коронарного кровотока в результате тромболитической терапии ассоциируется с активированием ПМЯЛ, повышенной секрецией клетками МПО-энзима, обладающего сильным цитотоксическим действием [8]. Полученные результаты соответствуют данным исследований [8, 19], в которых показано, что в период миокардиальной реперфузии происходит активация ПМЯЛ и их миграция из периферического кровотока в ткани сердца. Активированные ПМЯЛ секретируют факторы, вызывающие миокардиальное повреждение: активные формы кислорода, образующуюся при участии МПО гипохлорную кислоту (сильный оксидант), тромбоксан А₂, лейкотриены и другие эйкозаноиды. Экскретируемые ПМЯЛ факторы могут вызывать интенсификацию процессов перекисного окисления липидов в кардиомиоцитах [7], нарушения трансмембранного транспорта кальция, и, как следствие, констрикцию коронарных сосудов и депрессию

сократительной способности миокарда [20,21]. Таким образом, у больных с острым ИМ при неэффективной тромболитической терапии состояние ПМЯЛ в течение наблюдаемого периода времени не меняется в сравнении с исходным, что, вероятно, связано с непродолжительным сроком наблюдения пациентов (90 минут). Восстановление коронарного кровотока в результате тромболитической терапии сопровождается активированием ПМЯЛ, повышенной секрецией последними свободных форм кислорода, МПО и других эйкозаноидов, являющихся факторами дополнительного повреждения миокарда. Поэтому проводится поиск и оценка эффективности препаратов, которые могут ингибировать активность ПМЯЛ при тромболитической терапии и тем самым уменьшать реперфузионное повреждение миокарда. По данным [22, 23, 24, 25], способностью уменьшать реперфузионное повреждение миокарда в определенной степени обладают антиоксиданты, триметазидин, антагонисты эйкозаноидов, ингибиторы простаноидов и некоторые другие средства.

Тем не менее, до сих пор неизвестны лекарственные средства, которые бы эффективно предупреждали реперфузионное повреждение миокарда, обусловленное повышенной активностью ПМЯЛ.

Литература

1. ISSI-3 Collaborative Group. ISSI -3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen

activator vs antistreptase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected

- acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-71
2. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 22: 1615-22.
 3. Fibrinolytic therapy trials (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trial of more than 1000 pts. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
 4. Hasai B, Begar S, Wallentin L. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 15(1): 1190-01.
 5. Куприна А.А., Упицкий А.А., Белоусов Ю.Б. Современные тромболитические средства. Альтеплаза: клиническая фармакология, результаты применения в клинической практике с позиций медицины, основанной на доказанном, фармакоэкономические аспекты. *Кардиолог* 2005; 1: 36-46.
 6. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина, 1986: 272.
 7. Jordan J.E., Zhao Z.O., Vinter-Johansen J. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Research* 1999; 43: 860-78.
 8. Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда. *Тер Архив* 2001; 12: 84-88.
 9. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
 10. Laperche T., Steg P.G., Dehonx M. A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2079-86.
 11. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках. *Лаб дело* 1991; 8: 56-8.
 12. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. В кн: *Современные методы в биохимии*. М., 1977: 63-4.
 13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн: *Современные методы в биохимии*. М., 1977: 66-8.
 14. Королюк М.А., Шанова Л.И., Майорова И.Г. Методы определения активности каталазы. *Лаб. дело* 1988; 1: 16-8.
 15. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале. *Вопр мед химии* 1977; 5: 712-3.
 16. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В. Нарушения функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов при гиперлипидемии у больных ИБС и возможности их коррекции фенофибратом. *Кардиология* 1998; 5: 42-4.
 17. Пигаревский Е.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М., 1978: 128.
 18. Нагоев Б.С. Очерки о нейтрофильном гранулоците. *Нальчик*, 1986: 98.
 19. Hansen P.R. Role of neutrophils in myocardial ischaemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1872-85.
 20. Rowe G.T., Nanson N.H., Caplan M., Jless M.L. Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leukocyte depression of cardiac sarcoplasmic reticulum participation of the cyclooxygenase pathway. *Circ Res* 1983; 53: 584-91.
 21. Ezra D., Boyd L.M., Feuerstein G., Goldstein B.E. Coronary constriction by leukotrienes C4, D4 and E4 in the intact pig heart. *Amer J Cardiol* 1983; 51: 1451-4.
 22. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии. Новосибирск, 1997.
 23. Mullane K.M., Hatala M.A., Kraemer R. Myocardial salvage induced by REV-5901: an inhibitor and antagonist of leukotrienes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 398-06.
 24. Kerttula T., Riutta A., Kaukinen S. Noradrenaline and dopamine infusions modulate arachidonic acid cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways *in vivo* in man. *Prostaglandin Leuk Essent Fatty* 1995; 53: 47-52.
 25. Marc Pini. Кардиопротекция: многообещающая роль цитопротекторных препаратов. *Сердце и метаболизм* 2005; 15: 13-5.