

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.127-005.8

БАРБАКОВА
Антонина Андреевна

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕТАБОЛИЛА И СТРОФАНТИНА
НА ПРОТЕИНОРЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ,
ПАРАМЕТРЫ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ФОРМИРОВАНИЕ
ПОСТИНФАРКТНЫХ АНЕВРИЗМ И ДИССИНЕРГИЙ
СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

14.00.06 — кардиология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск, 1982

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БАРБАКОВА
Антонина Андреевна

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕТАБОЛИЛА И
СТРОФАНТИНА НА ПРОТЕИНОРЕПАРАТИВНЫЕ
ПРОЦЕССЫ, ПАРАМЕТРЫ
КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ФОРМИРОВАНИЕ
ПОСТИНФАРКТНЫХ АНЕВРИЗМ И ДИССИНЕРГИЙ
СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

14.00.06 — кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск, 1982

Работа выполнена в Ижевском государственном медицинском институте.

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки УАССР, доктор медицинских наук, профессор **Л. А. Лещинский** (Ижевск).

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **И. Е. Оранский**;
доктор медицинских наук, профессор **Я. И. Коц**.

Ведущее учреждение: Московский стоматологический институт.

Защита состоится «_____» _____ 198__ г. в _____ час. на заседании специализированного Ученого Совета (К 084.10.02) при Свердловском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте (г. Свердловск, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Свердловского медицинского института (г. Свердловск, ул. Ермакова, 17).

Автореферат разослан «_____» _____ ——— 198__ г.

Ученый секретарь специализированного
совета, профессор **Е. Д. РОЖДЕСТВЕНСКАЯ**.

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время, особенно в последнее десятилетие, как известно, все еще происходит повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которая составляет 50,3% от общей смертности. Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по статистическим данным вырос в 1979 году до 484,8 на 100 тыс. населения. Обращает на себя внимание факт роста заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда (ИМ) среди лиц молодого возраста (В. В. Парин, 1974; П. М. Злочевский, 1979; Е. И. Чазов, 1980; Л. Т. Малая и соавт., 1981), а это обуславливает значительный выход на инвалидность людей наиболее работоспособного периода, в связи с чем изучению вопросов ранней диагностики, профилактики осложнений и оптимизации методов лечения ИМ придается первостепенное значение.

Фундаментальные совместные советско-американские исследования в области метаболизма миокарда создали предпосылки для поиска путей и методов ограничения зоны ИМ и метаболической защиты миоцитов (Л. Ф. Николаева и соавт., 1975; Е. И. Чазов, О. М. Елисеев, 1981; R. Bing, 1972; E. Braunwald, 1975), что, как ожидается, позволит в перспективе значительно снизить показатели смертности от этого заболевания и частоту возникновения ряда осложнений, в т. ч. постинфарктных аневризм сердца (ПАС), которые, являясь одним из частых и тяжелых осложнений острой коронарной патологии, крайне неблагоприятно влияют на течение и исход ИМ (В. С. Нестеров и соавт., 1963; Б. В. Петровский и соавт., 1975; 1978; В. Ю. Мареев, 1980; R. Gorlin, 1980).

Одним из методов воздействия на ишемизированный миокард с целью усиления в нем репаративных процессов (а также и коррекции гемодинамических сдвигов) является применение при ИМ анаболических стероидов (АС), а также со-

четания АС и сердечных гликозидов (СГ) (Л. А. Лещинский и соавт., 1973; 1976; 1977; 1978; 1980; А. А. Дубинский и соавт., 1970; П. Д. Сеницын и соавт., 1974; 1977; И. П. Бондаренко, 1977; Е. И. Чазов, 1980). АС, обладающие антикатаболическим и белковосинтетическим эффектами, широко используются при лечении больных ИМ, с целью усиления протеинорепаративных процессов в миокарде, более быстрого формирования постинфарктного рубца (Б. И. Гороховский и соавт., 1971; Л. Ф. Николаева и соавт., 1975). В настоящее время еще не раскрыт до конца механизм и степень влияния АС на обмен белка при ИМ. С этой точки зрения весьма перспективным в изучении белкового метаболизма при ИМ является количественная оценка воздействия АС на обмен белка с помощью радионуклидного метода, позволяющего отдельно изучать процессы синтеза и распада белка, а также трансвального транспорта протеина.

Учитывая анаболизирующее действие (хотя и менее выраженное, чем при назначении АС) сердечных гликозидов (СГ) при их положительном влиянии на центральную гемодинамику, ряд авторов (А. А. Дубинский и соавт., 1970; Л. А. Лещинский, 1971; И. И. Сивков и соавт., 1978; E. Marcus, 1980 и др.) рекомендуют довольно широко при наличии недостаточности кровообращения применять СГ при ИМ, однако, ряд авторов (Е. И. Чазов, 1977; А. П. Голиков и соавт., 1981; А. М. Закин и соавт., 1981) отмечают и негативные следствия применения СГ при ИМ, главным образом, в связи с особенностями гемодинамики (гипердинамический тип кровообращения) в первые дни ИМ. Вместе с тем, негативный клинический эффект СГ ранее совершенно не исследовался в аспекте вызываемых ими дисметаболических изменений в обмене протеинов (что возможно количественно исследовать с помощью современных радионуклидных методик). Количественная оценка, с помощью радионуклидного метода, влияния СГ на обмен белка при ИМ, вероятно позволит раскрыть некоторые механизмы побочных эффектов, вызываемых СГ у больных ИМ.

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилось количественное исследование параметров обмена протеинов у больных ИМ и оценка влияния ретаболила и строфантина на протеинорепаративные и катаболические процессы,

показатели центральной гемодинамики, формирование постинфарктных аневризм сердца у больных ИМ.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести количественное исследование ряда параметров обмена протеинов у больных ИМ в исходном состоянии (в первые дни ИМ, до курсового лечения АС или СГ).

2. Количественно изучить влияние ретаболила и строфантина, как изолированно, так и в комбинации, у больных ИМ на некоторые параметры белкового обмена, в частности, на процессы синтеза и распада протеина.

3. Оценить влияние комбинированной терапии ретаболилом в сочетании со строфантином, а также каждого препарата отдельно, на электролитный обмен, показатели центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда.

4. Комплексно изучить влияние каждого препарата в отдельности и их комбинации на превенцию постинфарктных аневризм сердца.

Новизна научных исследований. Впервые дана с помощью радионуклидного метода раздельно количественная оценка процессов синтеза и распада белка у больных ИМ в исходном состоянии и в связи с разными вариантами применявшейся медикаментозной терапии (ретаболилом, строфантином и их комбинацией). Впервые описан феномен функционально-пластической диссоциации при использовании строфантина у больных ИМ, заключающийся в увеличении показателей сердечного выброса при одновременном значительном дисметаболизме протеинов с преобладанием катаболизма и имеющим определенные негативные клинические следствия. Терапия больных ИМ ретаболилом, а также ретаболилом в сочетании со строфантином, как показано в работе, сопровождается как антикатаболическим, так и белковосинтетическим эффектами с более выраженной блокадой катаболизма протеинов.

Практическая ценность работы. У больных ИМ, выявляемые глубокие и облигатные нарушения белкового обмена (усиление катаболизма и снижение синтеза протеинов), обосновывают необходимость широкого применения в лечебной

практике при остром ИМ корректоров метаболизма и, в особенности, средств белковосинтетического усиления и блокады повышенного катаболизма (анаболические стероиды, нестероидные анаболизаторы и др.). Рекомендуемая на основании работы комплексная терапия больных ИМ ретаболилом и строфантином (при показаниях к назначению строфантина) нивелирует выявленный диссонанс в белковом обмене (вызываемый изолированным применением строфантина), а именно, усиливает в большей мере протеинорепаративные процессы, одновременно проявляя и антикатаболический эффект. У больных ИМ с явлениями недостаточности кровообращения (в случаях, где показано применение СГ) сочетанное использование ретаболила и строфантина может обеспечить следующие эффекты: 1) устранение феномена функционально-пластической диссоциации; 2) значительные сдвиги в направлении нормализации параметров инотропизма сердца и центральной гемодинамики; 3) значительное снижение частоты формирования ПАС.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Нарушения обмена протеинов у больных ИМ, характеризующиеся усилением белкового катаболизма и блокадой протеиносинтеза, можно выявить количественно с помощью радионуклидного метода, причем, одновременно можно изучить дифференцированно как процессы протеиносинтеза, так и белкового катаболизма.

2. Строфантин, применяемый у больных ИМ с явлениями недостаточности кровообращения без протекторов белкового метаболизма, вызывает впервые анализируемый в настоящем исследовании феномен функционально-пластической диссоциации, который заключается в увеличении показателей кардиогемодинамики при одновременном значительном дисметаболизме протеинов с преобладанием катаболических процессов. Наличие этого феномена увеличивает частоту формирования диссинергий миокарда.

3. Применение ретаболила или ретаболила в сочетании со строфантином (при наличии недостаточности кровообращения у больных ИМ) дает терапевтический эффект, который заключается в ликвидации феномена функционально-пласти-

ческой диссоциации, нормализации параметров инотропизма сердца и центральной гемодинамики, значительное снижение частоты формирования диссинергий миокарда.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на I-й научной конференции молодых ученых вузов УАССР в 1977 г.; на научных конференциях профессорско-преподавательского состава, аспирантов и клинических ординаторов по итогам научных исследований в 1978, 1979, 1981 годах; на пленарном заседании Удмуртского республиканского отделения Всероссийского научного медицинского общества терапевтов (1977) и на совместном заседании кафедры госпитальной терапии и ряда городских больниц и медсанчастей города в 1976, 1978, 1979, 1981 годах.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы по теме работы, собственных наблюдений, заключения и выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 295 отечественных и 159 иностранных научных работ. Работа иллюстрирована 65 таблицами, 3 рисунками, 12 диаграммами.

Внедрение. Комбинированная терапия больных ИМ ретаболилом в сочетании со строфантином и только ретаболилом применяется в 2 специализированных инфарктных отделениях Ижевского горздраотдела на базе МСЧ № 1 и клинической кардиологической больницы. Комплексы диагностических признаков ПАС внедрены в качестве достоверного метода диагностики ПАС в кардиологических отделениях Ижевского горздраотдела.

II. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В настоящей работе проведены комплексные клинико-инструментальные исследования 300 больных (мужчин — 254, женщин — 46; в возрасте от 20 до 39 лет — 34 человека, от 40 до 49 лет — 83; от 50 до 59 лет — 99, от 60 до 69 — 74, от 70 и более — 10) крупноочаговым и трансмуральным инфарктом миокарда (ИМ), лечившихся в специализированном коронарном отделении, являющимся клинической базой кафедры госпитальной терапии № 1. Все больные ИМ были распределены на 4 группы,

в зависимости от системы лечения. Больные I группы (110 человек) получали ретаболил в сочетании со строфантином. Ретаболил назначали больным ИМ на шестой-седьмой день после проведения комплекса реанимационных мероприятий и ряда лабораторных и инструментальных исследований в суточной дозе 50 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель. Строфантин больные получали в виде курса, начиная с шестого-седьмого дня, по показаниям (наличие сердечной недостаточности, аритмического синдрома) в суточной дозе 0,25 мг в течение 10—12 дней и более (в соответствии с клиническими основаниями). Указанная выше фармакотерапия проводилась на фоне общеизвестного лечения больных ИМ (анальгетики, коронаролитики, гипотензивные препараты и др.), но исключалась другая антидистрофическая терапия.

Больные II группы (45 человек) получали ретаболил по вышеописанной схеме, а у больных III группы (105 человек) применялся только строфантин. IV группа (40 человек) являлась «контрольной» и больные этой группы не получали ни сердечные гликозиды, ни анаболические стероиды.

Диагноз ИМ ставился в клиническом специализированном отделении на основании клинико-электрокардиографической и энзимологической диагностики. Селекция больных и верификационная диагностика ИМ проводилась с использованием мониторинговых систем (Nihon Kohden), радионуклидных методов, определения в ряде случаев КФК, уровнямиоглобина в сыворотке и других современных методов исследования. Проводился также круг инструментальных исследований (электрокардиография, электрокимография сердца, тетраполярная грудная реография, поликардиография, измерение скорости кровотока и венозного давления) до и после курсовой фармакотерапии. Белковый обмен изучался с помощью радионуклидного метода с альбумином 1—131. Электрокимография служила методом прижизненной неинвазивной верификации ПАС и диссинергий и проводилась неоднократно, в том числе — через 1 месяц, 6 месяцев и 1 год от начала заболевания. В некоторых случаях из-за тяжести состояния больных, сложности выполнения некоторых методов исследования в остром периоде ИМ, технических причин, не весь комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования проводился у тех или иных конкретных больных (обяза-

тельным же у всех обследованных было, помимо клинических и рутинных лабораторно-инструментальных методов, выполнение электрокимографического исследования).

Кроме того, определялись электролиты (натрий и калий) в плазме крови, эритроцитах и в суточном объеме мочи методом пламенной фотометрии, общий белок и белковые фракции сыворотки крови — методом электрофореза на бумаге по А. Е. Гурвичу, остаточный и аминный азот крови.

Все полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением критерия достоверности по специально разработанной программе с участием инженера В. П. Петленко на ЭВМ типа «Olivetti-101».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболизм белка и параметры сократительной функции сердца у больных острым инфарктом миокарда (ИМ). Острый период ИМ характеризуется значительными нарушениями белкового метаболизма (выявляемого радионуклидным методом), причем происходит усиление скорости белкового катаболизма и блокада протеиносинтеза (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что замедленный протеиносинтез наблюдается в 67,3% случаев, а повышение скорости распада белка — в 62,3% случаев. В зависимости от исходного уровня белкового метаболизма у больных ИМ были выделены пять групп (вариантов) дисметаболических нарушений, которые представлены в таблице 2, причем ни в одном случае не наблюдалось сочетания нормальных показателей белкового синтеза и распада.

При первом варианте (гр. А) дисметаболических нарушений (в 29,7% случаев) обнаружена высокая степень распада протеинов с блокадой синтеза (т. е. двойной неблагоприятный сдвиг в обмене белка). Это была наиболее прогностически тяжелая группа больных и по общеклинической характеристике, т. к. индекс Норриса в этой группе больных составил 78%. Резкое угнетение протеинорепаративных процессов происходило и в группе больных (гр. Е) с одновременным снижением как протеиносинтеза, так и процессов катаболизма. Индекс Норриса в этой группе больных составил 61%. В группах больных (второй и четвертой — варианты белкового

дисметаболизма) наблюдалась акцентуация катаболических процессов, что также свидетельствует о преобладании деструктивных и снижении репаративных процессов. Нарушения белкового метаболизма у больных ИМ подтверждаются результатами анализа показателей распределения альбумина между интра- и экстраваскулярным пространствами. В острый период ИМ наблюдалось достоверное повышение коэффициента переноса альбумина в экстраваскулярное пространство и снижение коэффициента переноса альбумина из экстраваскулярного пространства в сосудистое русло, что указывает на снижение компенсаторных механизмов, направленных на сохранение постоянного уровня альбуминемии при сниженных протенинорепаративных процессах. Одновременно с нарушением процессов распределения альбумина наблюдалось снижение содержания интраваскулярного альбумина (до $1,58 \pm 0,07$ г/кг, норма — $1,96 \pm 0,09$ г/кг), обменного альбумина (до $3,74 \pm 0,15$ г/кг, норма — $6,12 \pm 0,14$ г/кг), общего белка крови, альбумино-глобулинового коэффициента, повышение L_1 -, L_2 -, β -глобулинов, показателей остаточного и аминного азота. Нарушение белкового метаболизма характеризовалось и дисэлектролитными сдвигами, а именно, уменьшением внутриэритроцитарного калия, повышением внутриэритроцитарного натрия с одновременным повышением калиуреза.

Таким образом, при ИМ практически во всех случаях происходят глубокие сдвиги в метаболизме белка, нарушается и уровень, и, весьма нередко, физиологический баланс процессов синтеза и распада белка, нарушаются компенсаторные механизмы, направленные на восстановление нарушенного равенства в белковом обмене. Анализ показателей центральной гемодинамики (по данным тетраполярной реографии) и сократительной функции миокарда (по данным поликардиографии и электрокимографии) показал, что у всех больных ИМ были достоверно снижены средние показатели ударного объема (до $45,80 \pm 2,7$ мл, норма — $81,7 \pm 9,26$), ударного индекса (до $27,53 \pm 1,82$ мл/м², норма — $48,0 \pm 0,91$), минутного объема крови (до $3,22 \pm 0,47$ л/мин, норма — $5,61 \pm 0,26$ л/мин) и сердечного индекса (до $1,75 \pm 0,12$ л/мин. м², норма — $3,32 \pm 0,15$ л/мин. м²). Одновременно наблюдалось повышение показателей общего ($3259,25 \pm 219,3$ дин. см⁻⁵ сек., норма —

2057,7±162,9 дин. см⁻⁵ сек.) и удельного (544,50±24,8·10⁸ дин, норма — 239,5±18,2·10⁸ дин) периферического сопротивления. Снижение показателей сердечного выброса выросло проявлением ослабления сократительной способности миокарда, которое выражено было синдромом гиподинамии, включающим в себя изменение следующих параметров фазовой структуры систолы и некоторых межфазовых показателей: удлинение фазы изометрического сокращения (0,057±0,002 сек, норма — 0,032±0,001 сек), укорочение периода изгнания (0,209±0,006 сек, норма — 0,258±0,002 сек), уменьшение скорости повышения внутрижелудочкового давления (1378,±75,1 мм рт. ст/сек, норма — 1500—4500 мм рт. ст/сек), внутрисистолического показателя (77,0±1,02%, норма — 85—94%) и увеличение индекса напряжения миокарда (39,1±0,7%, норма — 20—29%). Фазовый анализ по данным электрокимографического метода исследования также показал удлинение фазы изометрического сокращения, укорочение периода изгнания, а также фазы быстрого наполнения. Уменьшение фазы быстрого наполнения указывает на снижение тонуса миокарда. О слабости левого желудочка свидетельствовало увеличение показателей скорости кровотока на участке «легкие—ухо» (11,4±0,2 сек, норма — 4,8±0,6 сек).

Влияние терапии строфантином на протеинорепаративные процессы и гемодинамику у больных инфарктом миокарда.

Анализ влияния строфантинотерапии на белковый метаболизм показал, что строфантин оказывает слабый белковосинтетический эффект, имевший место в двух третях наблюдений (65,8%), причем ни у одного больного в итоге курса терапии не было достигнуто нормальных показателей синтеза белка, т. е. белковосинтетическая функция оставалась на недостаточном уровне, в то же время процессы катаболизма белка протекали с повышенной скоростью (диаграмма 1). Лечение больных ИМ строфантином сопровождалось снижением содержания общего белка сыворотки крови, лишь незначительным повышением альбумино-глобулинового коэффициента, что еще раз подтверждает отсутствие выраженного позитивного влияния СГ на синтез белка. Сравнительный анализ показателей метаболизма белка в контрольной группе больных (в терапию которых не включались АС и СГ) и у больных, получавших строфантин, показал, что интенсивность распа-

да белка была аналогична в обеих группах, а процессы синтеза имели тенденцию к увеличению в контрольной группе больных (57,6% случаев), но в несколько меньшей степени, чем при лечении СГ (диаграмма 2). На основании этого можно сделать вывод, что СГ у больных ИМ оказывают весьма слабый анаболизующий эффект и в то же время никак не снижают (не смягчают) высокий уровень распада белка, который остается весьма значительным и практически одинаковым в силу общих закономерностей и при использовании СГ, и при лекарственном лечении ИМ без СГ (и АС). Изолированное применение строфантина оказывало, по нашим наблюдениям, у больных ИМ кардиотонический эффект (диаграммы 3, 4), увеличивало показатели сердечного выброса (ударный и минутный объем крови, ударный индекс), снижало общее периферическое сопротивление и венозное давление, улучшало показатели фазовой структуры систолы. Вместе с тем, кардиотонический эффект при лечении строфантином был выражен в целом слабее, чем при других видах применявшейся нами фармакотерапии больных ИМ.

Выявляемая при строфантинотерапии своеобразная функционально-пластическая диссоциация, т. е. увеличение показателей сердечного выброса без одновременной нормализации протеннорепаративных процессов с сохранением высокого уровня катаболизма протеннов обуславливает нередко неблагоприятное в целом воздействие строфантина на течение ИМ, что подтверждается наблюдениями за клиническими проявлениями ИМ. Так, было выявлено, что частота формирования ПАС у больных, получавших строфантин (без сочетания с ретаболилом), составила 62,8%, что даже выше аналогичного показателя в контрольной группе больных (52,5%) (диаграмма 5).

Влияние комбинированной терапии ретаболилом в сочетании со строфантином и только ретаболилом на белковый обмен, состояние гемодинамики и формирование диссинергий у больных ИМ. Комбинированная терапия больных ИМ ретаболилом и сочетанием его со строфантином нивелирует выявленный диссонанс в белковом метаболизме, оказывает как белковосинтетическое, так и, в особенности, антикатаболическое действие (диаграмма 6). При анализе изолированного влияния ретаболила на процессы синтеза и распада бел-

ка было обнаружено, что ретаболил проявляет себя как агент, обладающий значительным антикатаболическим действием (во всех случаях у больных происходила нормализация процессов распада) и анаболизирующим эффектом, но несколько менее выраженным. При лечении больных ИМ ретаболилом происходило во всех случаях повышение показателей белковосинтетической функции, не достигающих, однако, нормативных значений (диаграмма 7). Улучшение протеинорепаративных процессов при ИМ под влиянием ретаболила оказывает положительное влияние на кардиогемодинамику и инотропную функцию миокарда, что согласуется с клиническими данными.

Частота формирования ПАС при использовании ретаболила в лечении больных ИМ составила 31,1% и была достоверно меньшей, чем в контрольной группе, а также в группе больных, где применялся строфантин (без АС). При сочетанном применении ретаболила и строфантина происходила суммация наблюдаемых эффектов влияния на метаболизм белка и кардиогемодинамику изучаемых препаратов, выраженная коррекция ретаболилом ряда параметров белкового обмена. При изучении динамики показателей скорости распада и синтеза альбумина у больных ИМ под влиянием комплексной терапии было получено, что данная терапия оказывает также выраженный антикатаболический эффект (в 71,5% случаях), но несколько уступающий по частоте подобному эффекту, наблюдаемому при изолированной терапии ретаболилом (в 100% случаев). В то же время анаболизирующий эффект был более выражен при комбинированной терапии АС и СГ, нежели при лечении только ретаболилом (в 30% случаев после курса лечения в этой группе были достигнуты нормальные показатели синтеза белка). Эти позитивные сдвиги в показателях белкового метаболизма, а также суммация кардиотонического эффекта обоих препаратов, очевидно, отразились и на показателях сократительной функции сердца и гемодинамики, которые в этой группе нормализовались значительно полнее, чем при других видах терапии.

Частота формирования ПАС в группе больных, получавших ретаболил в сочетании со строфантином, составила 25,4% случаев, т. е. была значительно ниже, чем во всех других группах.

Усиление внутриклеточного синтеза белка под влиянием комбинированной терапии АС и СГ косвенно подтверждается и «калийфиксирующим действием» ретаболила. Кроме того, происходило одновременное увеличение содержания общего белка и альбуминов сыворотки крови, нормализация белкового спектра сыворотки, восстановление процессов перераспределения альбумина между интра- и экстраваскулярными пространствами.

В ходе исследования были разработаны три комплексных диагностических критерия (КДК), которые являются хотя и не абсолютными в диагностике ПАС, но позволяют при отсутствии классических симптомов аневризм сердца (симптом Казем-Бека, симптом «коромысла», прекардиальная пульсация), диагностировать ПАС с определенной степенью точности (глава 3). Наиболее информативными (по данным верификации с электрокардиографическими данными) оказались следующие КДК: первый, включающий в себя тахикардию, выраженную недостаточность кровообращения, стойкое смещение интервала «СТ» вверх по ЭКГ, и третий, в который вошли тахикардия, выраженная недостаточность кровообращения, стойкое смещение интервала «СТ» вверх по ЭКГ и наличие систолического шума в области сердца.

При использовании в диагностике аневризм сердца у больных ИМ классических клинических симптомов и КДК (во всех случаях методом верификации служила электрокардиография) было получено, что частота формирования аневризм сердца в остром периоде ИМ (включающих как истинные аневризмы сердца, так и динамические — дискинезии и акинезии миокарда), составила 56%; хронических (при оценке через 45—60 дней после начала ИМ) — 43,3%. Надо отметить, что группа наблюдений с хроническими ПАС также включала в себя динамические аневризмы сердца (дискинезии и акинезии), поэтому мы отдаем себе отчет в том, что полученная частота формирования аневризм как в остром, так и подостром периодах ИМ в наших наблюдениях является несколько завышенной. Вместе с тем, статистики многих авторов, устанавливавших частоту ПАС по клинико-инструментальным данным (Ю. Н. Успенский и соавт., 1974; Н. Д. Черкинская и соавт., 1974; Б. В. Петровский и соавт., 1979; М. Г. Ильеш и соавт., 1980; M. Furman e. a., 1975; R. Soyer e. a.,

1975), фиксируют близкую к отмеченной в наших исследованиях частоту ПАС. С другой стороны, некоторое превышение истинной частоты ПАС в разные сроки от начала ИМ (за счет включения в их число и, так называемых, динамических аневризм) было, очевидно, в наших исследованиях одинаковым в различных, сравниваемых между собой, группах больных, что обеспечивало достаточную правомерность такого сравнения. Как и ожидалось, в наших наблюдениях отмечалось определенное несовпадение клинического и патологоанатомического диагнозов ПАС с некоторой, отмеченной выше, клинической гипердиагностикой ПАС. Так, среди изучавшейся группы больных ИМ в течение 4 лет умерло 37 больных, что составило 12,3%, из них у 15 человек (40,5% от всех умерших) были обнаружены ПАС (клинически во всех этих случаях диагностированные). Несовпадение клинического диагноза ПАС с патологоанатомическим было, однако, выявлено в 7 случаях, причем в 5 случаях клинический диагноз ПАС не был подтвержден на секции (т. е. имела место клиническая гипердиагностика ПАС). Это было расценено как следствие наличия в этих случаях динамических аневризм сердца (так называемых асинергий). Лишь две ПАС, отмеченные на секции, не были распознаны прижизненно, т. е. при патологоанатомическом вскрытии в обоих случаях аневризмы были полностью заполнены тромбами. Кроме того, это были аневризмы, локализованные в области задне-боковой стенки левого желудочка, клиническая диагностика которых бывает затруднена даже при электрокардиографическом исследовании.

Разницу в частоте формирования аневризм сердца (13%) в разные периоды ИМ можно объяснить наличием динамических аневризм сердца или асинергий, которые появляются в большей степени в острую стадию инфаркта миокарда в силу развивающихся в этот период метаболических и гемодинамических сдвигов, создающих условия для формирования таких изменений. В острый и подострый периоды ИМ подразделение аневризм сердца на истинные и динамические трудно осуществимо, а главное, не имеет принципиального или решающего клинического значения. В данном случае важен сам факт выявления у больных ИМ асинергий (которые неблагоприятно влияют на течение ИМ, отдаленный прогноз

и исходы у больных ИМ), позволяющий выделить среди больных ИМ группу лиц, важную уже саму по себе и являющуюся группой повышенного риска по отношению к истинным аневризмам сердца. Выделение групп повышенного риска по аневризме сердца позволяет более целенаправленно проводить дальнейшие реабилитационные мероприятия. Среди наших наблюдений, как указывалось, были диагностированы аневризмы сердца в остром периоде ИМ более, чем у половины больных (с включением в это число и динамических аневризм). Это представляет, с нашей точки зрения, немалый практический интерес и является основанием для специальных мер предупреждения формирования истинных ПАС у этих больных и для оптимизации реабилитации.

Выше уже отмечалось, что наиболее выраженный «превентивный» ПАС эффект по наблюдениям на госпитальном этапе лечения обеспечивает применение ретаболила в сочетании со строфантином.

Повторное электрокардиографическое обследование больных инфарктом миокарда (всего 214 обследований, в т. ч. через 6 месяцев проведено 112 (37,3%) от общего числа больных; через 1 год и более — 102 (34%) позволило судить об отдаленных результатах лечения больных комбинированной терапией ретаболилом в сочетании со строфантином, а также только ретаболилом или строфантином, в частности, в отношении ПАС. В результате анализа полученных данных было выявлено, что комбинированная терапия ретаболилом, а также ретаболилом в сочетании со строфантином, благоприятно влияет на частоту ПАС в постгоспитальном периоде.

ВЫВОДЫ

1. У больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в исходном состоянии (до лечения) в первые дни болезни по данным специального радионуклидного исследования выявляется резкое нарушение белкового метаболизма с выраженной тенденцией к повышению катаболических процессов. В зависимости от исходного уровня скорости распада и синтеза альбумина выделено 5 типов нарушений белкового метаболизма. В 62,7% случаев среди обследованных в этом направлении больных (138 человек) наблюдалось повышение процессов распада белка, причем, в 29,7% случаев (из общего числа обследованных) повышенный катаболизм сочетался с низкой скоростью синтеза альбумина (1 тип белкового дисметаболизма, характеризующийся двойным неблагоприятным сдвигом в обмене протенинов и сочетающийся с наиболее тяжелой клинической симптоматикой). Принципиально важно, что нарушения параметров обмена белка констатированы практически у всех больных ИМ. Это является основанием для применения в остром периоде ИМ направленных средств белковосинтетического и антикатаболического действия.

2. Строфантинотерапия больных ИМ сопряжена лишь со слабым белковосинтетическим эффектом при одновременно сохраняющемся высоком уровне катаболизма протенинов. Описанный в работе феномен функционально-пластической диссоциации при строфантинотерапии у больных ИМ (увеличение показателей сердечного выброса при одновременном значительном дисметаболизме протенинов с преобладанием катаболических процессов) обуславливает в ряде случаев обший негативный результат курсовой терапии.

Терапия больных ИМ, включающая строфантин в остром периоде заболевания (без анаболических средств), связана с увеличением частоты формирования постинфарктных анев-

ризм сердца (ПАС) по сравнению с результатами, в так называемой, контрольной группе больных.

3. Включение в комплексную терапию больных ИМ только ретаболила (без сочетания его со строфантином) сопровождается как антикатаболическим, так и белковосинтетическим эффектом с более выраженной блокадой катаболизма протеинов. Это прямо коррелирует с улучшением функциональных характеристик сократительной способности миокарда и центральной гемодинамики, а также — с уменьшением частоты формирования постинфарктных аневризм сердца.

4. Комплексная терапия больных ИМ ретаболилом в сочетании со строфантином оказывает достоверно отличающееся от уровня в контроле и в группе, где применялся только строфантин, положительное влияние на параметры обмена протеина, нивелирует выявленный диссонанс в белковом обмене, а именно, усиливает в большей мере протеинорепаративные процессы, одновременно проявляя и антикатаболический эффект.

Таким образом, под влиянием ретаболила устраняется негативное действие строфантина на белковый обмен, что проявляется в более рельефном и значительном клиническом эффекте (снижение частоты формирования ПАС), улучшение показателей инотропизма сердца и параметров центральной гемодинамики в достоверно большей степени, чем при лечении только строфантином.

5. Выявленные радионуклидным методом нарушения белкового обмена у больных ИМ сопровождалось явлениями электролитного дисбаланса (уменьшением внутриклеточного калия и повышением натрия, увеличением суточного калиуреза), гипо- и диспротеинемией, повышением содержания остаточного и аминного азота крови. Белковосинтетический эффект комплексной терапии ретаболилом со строфантином и только ретаболилом подтверждается нормализацией ряда контролировавшихся биохимическими методами показателей обмена белка, а также косвенно подтверждается достоверным повышением внутриклеточного калия и снижением уровня калиуреза.

6. У больных ИМ с явлениями недостаточности кровообращения на основании полученных данных рекомендуется (в случаях, где показано применение сердечных гликозидов) со-

четанное использование ретаболила и строфантина, что может обеспечить следующие эффекты: 1) устранение феномена функционально-пластической диссоциации, которая развивается при изолированном применении строфантина и может обусловить побочные эффекты гликозидотерапии; 2) особенно значительные сдвиги в направлении нормализации параметров инотропизма сердца и центральной гемодинамики; 3) значительное снижение частоты формирования постинфарктных аневризм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Значительные нарушения обмена протеннов при ИМ, характеризующиеся усилением катаболизма белка и блокадой синтеза, дают основание для применения у больных острым ИМ препаратов, направленных на нормализацию белкового дисметаболизма, в частности, анаболического стероида ретаболила. У больных ИМ с явлениями недостаточности кровообращения рекомендуется сочетанное использование ретаболила и строфантина, что обеспечит устранение феномена функционально-пластической диссоциации (развивающейся при изолированном применении строфантина), нормализацию параметров кардиогемодинамики и снижение частоты формирования постинфарктных аневризм сердца.

ПЕЧАТНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о профилактике постинфарктных аневризм сердца. «Вторичная профилактика при хронических внутренних заболеваниях», Горький, 1978, 112—116, (в соавторстве с И. А. Шинкаревой, Б. Н. Сапрановым, М. Ю. Гагариной).

2. Диагностика постинфарктных аневризм сердца. «Казанский медицинский журнал», 1981, 6, 34—36.

3. К вопросу о медикаментозной превенции постинфарктных аневризм сердца. «Клиника и лечение сердечно-сосудистых заболеваний». Тезисы докладов конференции терапевтов. Челябинск, 1981, 40—41.

4. Радиокардиография в оценке центральной гемодинамики. «Функциональная диагностика в пульмонологии и кардиологии». Тезисы докладов 6-й Поволжской конференции терапевтов. Казань, 1981, 97—98, ч. II, (в соавторстве с Л. А. Лещинским, Л. В. Анисимовой, А. А. Васильковой, О. М. Забелян, А. С. Димовым).

5. Электрокардиография в диагностике диссинергий миокарда у больных ишемической болезнью сердца. «Функциональная диагностика в пульмонологии и кардиологии». Тезисы докладов 6-й Поволжской конференции терапевтов. Казань, 1981, ч. II, 203—205 (в соавторстве с И. А. Шинкаревой, Б. Н. Сапрановым).

Таблица 1
 Типы распада (K_3) и синтеза (S)
 альбумина у больных ИМ в исход-
 ном состоянии (до лечения)

Замедленный		Нормальный		Ускоренный	
S	K_3	S	K_3	S	K_3
167 мг/кг	6%	196 мг/кг	7%	225 мг/кг	7%
67,3%	25,3%	23,1%	12,4%	9,6%	62,3%

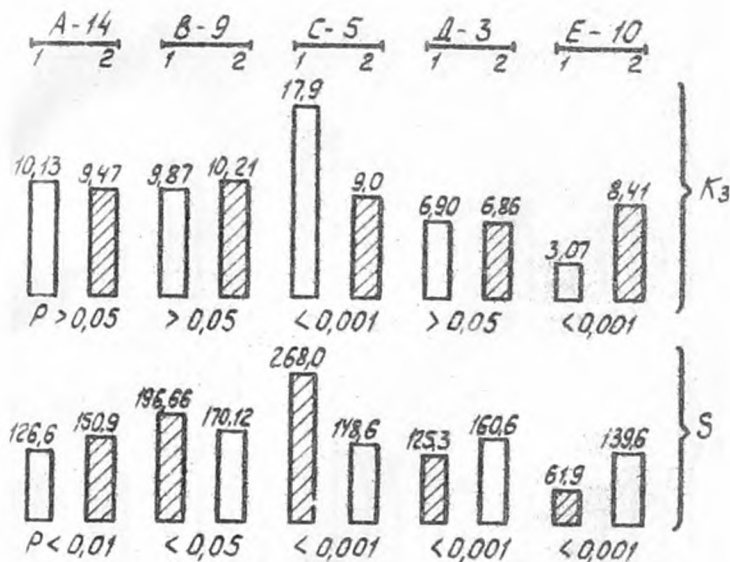
Таблица 2
 Группы больных ИМ в зависи-
 мости от исходного уровня белко-
 вого метаболизма.

Группы больных	Число больных
Группа А ($>K_3$) + ($<S$)	41 чел. - 29,7%
Группа В ($>K_3$) + ($N S$)	32 чел. - 23,1%
Группа С ($>K_3$) + ($>S$)	13 чел. - 9,6%
Группа D ($N K_3$) + ($<S$)	17 чел. - 12,4%
Группа Е ($<K_3$) + ($<S$)	35 чел. - 25,3%

Примечание: K_3 - скорость распада альбу-
 мина; S - скорость синтеза альбумина;
 $>$ - скорость распада или синтеза повышена;
 $<$ - скорость понижена; N - скорость нормальная.

Диаграмма 1

Динамика показателей скорости распада (Кз в %/%) и синтеза (S в мг/кг) альбумина у больных им под влиянием лечения строфантином в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма



Примечание: А, В, С, Д, Е-группы больных в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма, цифры после букв обозначают число больных;

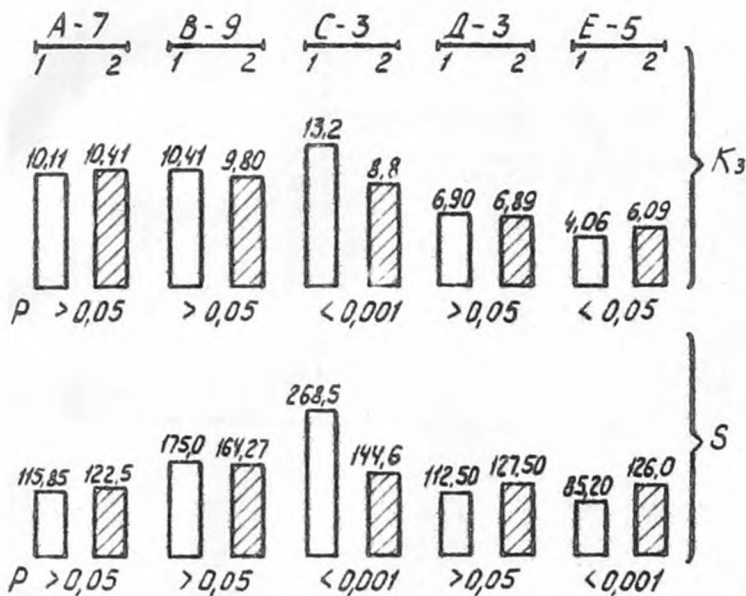
1-период до лечения;

2-период после лечения;

P- достоверность различий.

Диаграмма 2

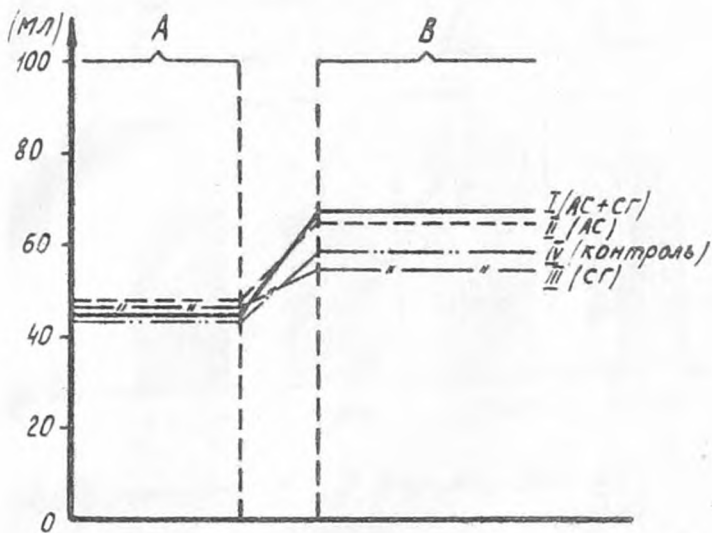
Динамика показателей скорости распада (K_3 5%/) и синтеза (S в мг/кг) альбумина у больных и контрольной группы в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма.



Примечание: А, В, С, Д, Е-группы больных в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма, цифры после букв обозначают число больных; 1-период до лечения; 2-период после лечения; Р-достоверность различий.

Диаграмма 3

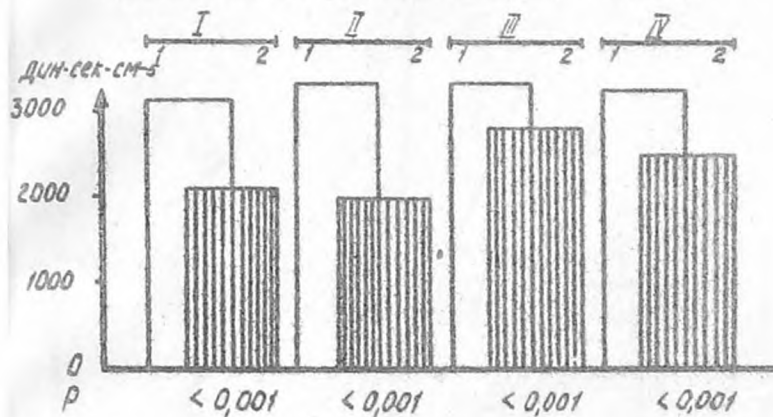
Динамика средних величин ударного объема сердца (в мл) у больных им до и после курсовой терапии ретаболилом и строфантином



Примечание: I, II, III, IV - группы больных; АС - анаболические стероиды; СГ - сердечные гликозиды; А - период до лечения; В - период после лечения.

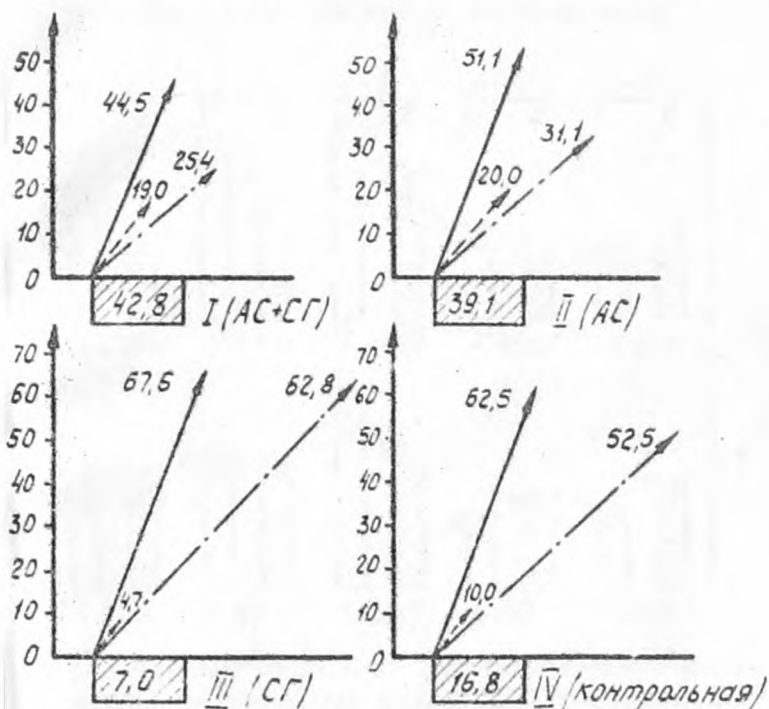
Диаграмма 4

Динамика средних величин общего периферического сопротивления (дин.сек.см⁻⁵) у больных ив в зависимости от системы лечения.



Примечание: I, II, III, IV - группы больных;
 1 - период до лечения;
 2 - период после лечения.

Частота формирования аневризм сердца у
 больных им в зависимости от системы
 лечения (в %)



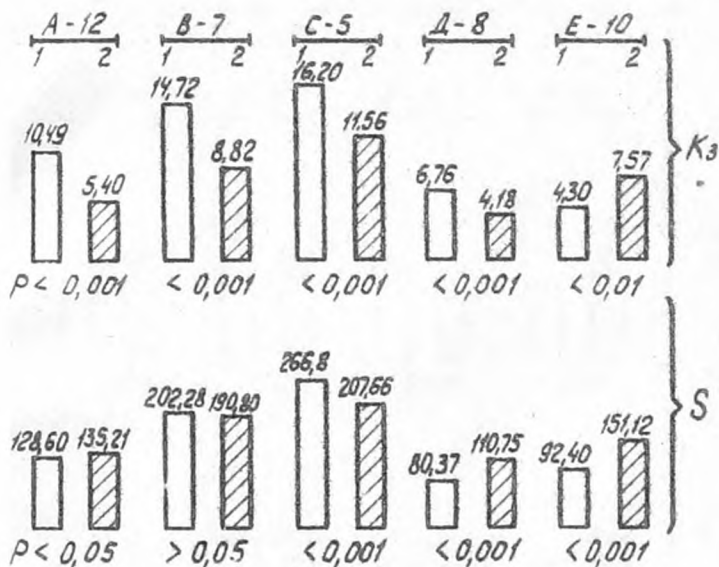
Примечание: I-II-III-IV - группы больных,
 АС - анаболические стероиды, СГ - сердечные гликозиды;

- острые аневризмы сердца;
- - - хронические аневризмы сердца;
- · - динамические аневризмы сердца;

▨ условный показатель эффективности лечения.

Диаграмма Б

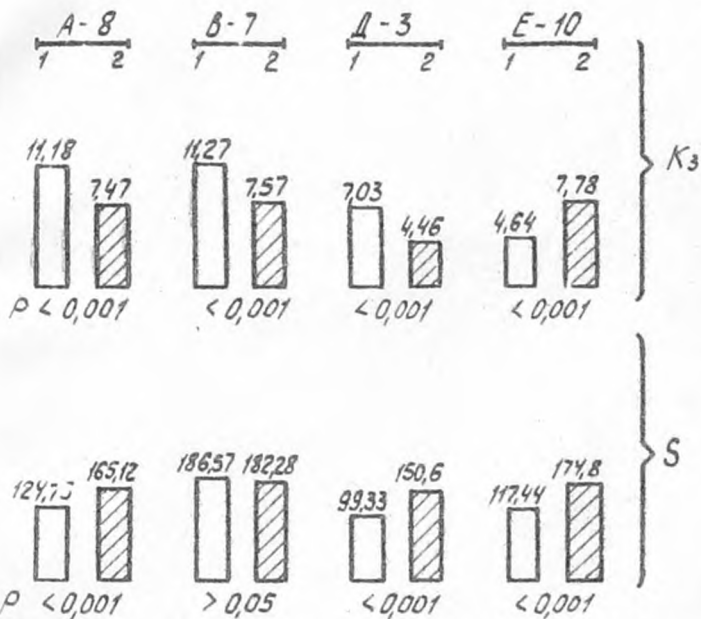
Динамика показателей скорости распада (K_3 в %/%) и синтеза (S в мг/кг) альбумина у больных им под влиянием терапии ретаболилом в сочетании со строфантоном в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма.



Примечание: А, В, С, Д, Е - группы больных в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма, цифры после букв обозначают число больных; 1 - период до лечения; 2 - период после лечения; P - достоверность различий.

Диаграмма 7

Динамика показателей скорости распада (Кз 8%) и синтеза (S в мг/кг) альбумина у больных им под влиянием терапии ретаболилом в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма.



Примечание: А, В, Д, Е - группы больных в зависимости от исходного уровня белкового метаболизма, цифры после букв обозначают число больных; 1 - период до лечения; 2 - период после лечения; P - достоверность различий.