

**Л. Б. Ким, А. Н. Путятина**

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
ул. Академика Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия  
E-mail: lenkim@soramn.ru

## **ПОСТИНФАРКТНЫЙ РЕПАРАТИВНЫЙ ФИБРОЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА\***

Изучены особенности течения репаративного фиброза (РФ) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) при раннем применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Обследовали две группы больных: в 1-й пациенты получали в составе базовой терапии с первых суток заболевания ИАПФ, во 2-й – только препараты базового комплекса. Изучали в разные фазы РФ в сыворотке крови содержание гликозаминогликанов и фибронектина, в моче – формы оксипролина. У больных 1-й группы отмечено сниженное содержание общего оксипролина преимущественно за счет пептидосвязанного оксипролина в 1-й фазе РФ, высокое содержание гликозаминогликанов в его 3-й фазе по сравнению с данными у пациентов из 2-й группы. У лиц 1-й группы наблюдали более частое развитие острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока и нарушений ритма. Следовательно, раннее применение ИАПФ в комплексной терапии больных с ИМ влияет на течение РФ, проявляясь подавлением 1-й фазы РФ и пролонгированием деструктивного компонента РФ, более частым развитием осложнений инфаркта миокарда.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, репаративный фиброз.

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при инфаркте миокарда (ИМ) может рассматриваться как патогенетическая терапия, так как в остром периоде заболевания происходит активация нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензиновая система) [1; 2] с частым развитием сердечной недостаточности [3]. Не менее грозным осложнением ИМ является патологическое ремоделирование сердца, которое в итоге приводит к снижению сократительной способности миокарда и дилатации полостей сердца, развитию сердечной недостаточности.

Несмотря на вполне очевидную необходимость раннего применения ИАПФ при ИМ, эти препараты могут вызывать и осложнения, в частности гипотензию, и способствовать ухудшению коронарной перфузии [4; 5]. Об этом свидетельствуют данные крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (CONSENSUS II, 1992; ISIS-4, 1995; GISSI-3, 1997), в которых при раннем назначении больным ИАПФ (с первых часов и

суток ИМ) было выявлено отсутствие эффекта или недостоверное увеличение смертности вследствие нестабильности гемодинамики, высокого риска развития и усугубления гипотензии [4]. В то же время при позднем назначении ИАПФ (с третьих и более суток от начала заболевания) в ряде других многоцентровых исследований (SAVE, 1992; AIRE, 1994; TRACE, 1995; AIREX, 1997) показана их безопасность и клиническая эффективность.

Полученные разноречивые данные многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что механизмы действия ИАПФ, назначенных в разные сроки ИМ, не изучены. Недостаточно данных о возможности влияния ИАПФ на метаболизм основных компонентов внеклеточного матрикса, которые принимают непосредственное участие в рубцевании очага некроза (заместительном репаративном фиброзе).

**Цель** исследования: изучить влияние ИАПФ на течение репаративного фиброза у больных с инфарктом миокарда при раннем их назначении.

\* Авторы выражают глубокую признательность за консультативную помощь и сотрудничество заведующей отделением Л. П. Цыба и врачам МУЗ НМК БСМП № 2, Новосибирск.

## Материал и методы

Обследованы 94 больных с ИМ. Первая группа больных ( $n = 52$ , средний возраст –  $60,54 \pm 1,80$  лет) с первых суток пребывания в стационаре получала базовый терапевтический комплекс, в котором были представлены ИАПФ. Из этой группы по 16 человек получали ренитек («MSD») и энап («КРКА»), 9 – диротон («Gedeon Richter»), 4 – эналаприл («Немофарм», «Верофарм»), 1 – эднит («Gedeon Richter»), остальные начинали лечение энапом, затем переводились на другие ИАПФ (диротон, ренитек, эналаприл). Препараты назначались внутрь в среднетерапевтической дозе.

При поступлении в стационар у 3 больных диагностировали нестабильную стенокардию, у 12 – мелкоочаговый ИМ, у 27 – крупноочаговый ИМ, у 10 – трансмуральный ИМ. У 44 человек выявлена артериальная гипертензия в качестве сопутствующего заболевания.

По этическим причинам 2-ю группу (сравнения) пациентов, не получавших ИАПФ, отдельно не формировали. Ее составили больные ( $n = 42$ , средний возраст  $58,76 \pm 1,62$  года), у которых из базового лечебного комплекса были исключены ИАПФ из-за противопоказаний (артериальная гипотония, индивидуальная непереносимость, нестабильность гемодинамики). В этой группе у 12 больных диагностировали мелкоочаговый ИМ, у 20 – крупноочаговый ИМ, у 5 – трансмуральный ИМ, у 5 – нестабильную стенокардию. Во 2-й группе у 19 лиц отмечена артериальная гипертензия в качестве сопутствующего заболевания.

Верификация клинического диагноза проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

У 27 пациентов 1-й группы (51,9 %) и 14 больных 2-й группы (33,3 %) проводили оценку содержания основных компонентов внеклеточного матрикса в биологических жидкостях. Из 27 больных 15 человек получали ренитек, 8 – энап, 4 – диротон. Кровь для исследования забирали из локтевой вены в три этапа в соответствии с описанными нами ранее [6] фазами репаративного фиброза. Первый забор крови осуществляли при поступлении (первые двое суток), вто-

рой – на 10–12 сут. госпитализации, третий – перед выпиской больного из стационара, на 20–23 сут.

Оценивали суммарное содержание гликозаминогликанов (ГАГ, ммоль галактозы/л) орциновым методом [7]; качественный состав ГАГ в настоящем исследовании не изучали. Концентрацию фибронектина (ФН, нг/мл) определяли методом ИФА с помощью набора реактивов отечественного производства («Имтек», Россия). Измерение проводили на плащечном ридере Multiscan MCC/340 («Labsystems», Финляндия). Учитывая высокое содержание оксипролина в коллагене по сравнению с другими белками, устойчивость коллагена к неспецифическим протеазам, его определяли в качестве маркера коллагена для изучения метаболизма коллагена. В настоящем исследовании концентрацию оксипролина (ОП, мкг/мл) измеряли по методике, описанной П. Н. Шаревым и соавт. [8]. Ее выбор связан с тем, что она позволяет получить информацию о соотношении процессов синтеза и катаболизма коллагена. Измерения проводили на спектрофотометре PD-303S Apel («Apel Co. Ltd», Япония).

Учитывая нормальность распределения, проводили вычисление средней арифметической величины и ошибки средней, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

Содержание ГАГ у больных 1-й группы практически не менялось в процессе лечения (1-я фаза –  $3,9 \pm 0,6$ ; 2-я –  $2,7 \pm 0,4$ ; 3-я фаза –  $3,78 \pm 0,60$  ммоль галактозы/л) по сравнению с лицами из 2-й группы (рис. 1).

Во 2-й группе наблюдалось постепенное снижение содержания гликозаминогликанов (от  $4,7 \pm 1,1$  в 1-й фазе до  $1,9 \pm 0,38$  ммоль галактозы/л в 3-й фазе). В результате у пациентов 1-й группы в 3-й фазе содержание ГАГ было выше по сравнению с данными 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Содержание общего ОП в моче в 1-й фазе репаративного фиброза в 1-й группе статистически значимо оказалось ниже относительно группы сравнения ( $29,8 \pm 3,8$  против  $43,9 \pm 6,0$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ) (рис. 2). Во 2-й

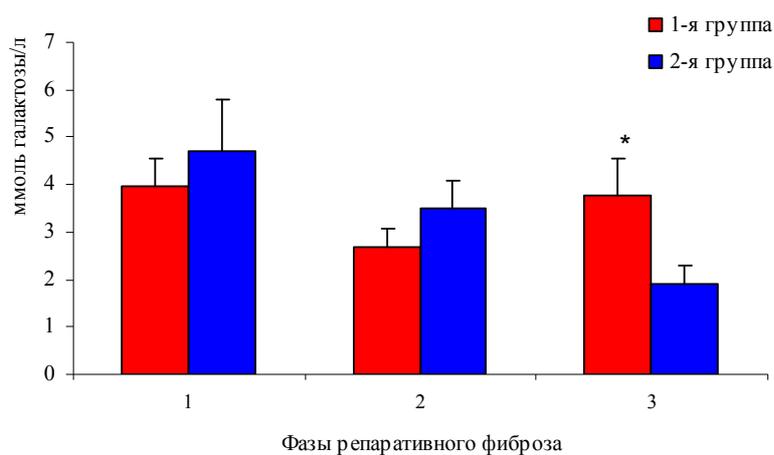


Рис. 1. Содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда при раннем назначении ИАПФ.  
\* –  $p < 0,05$

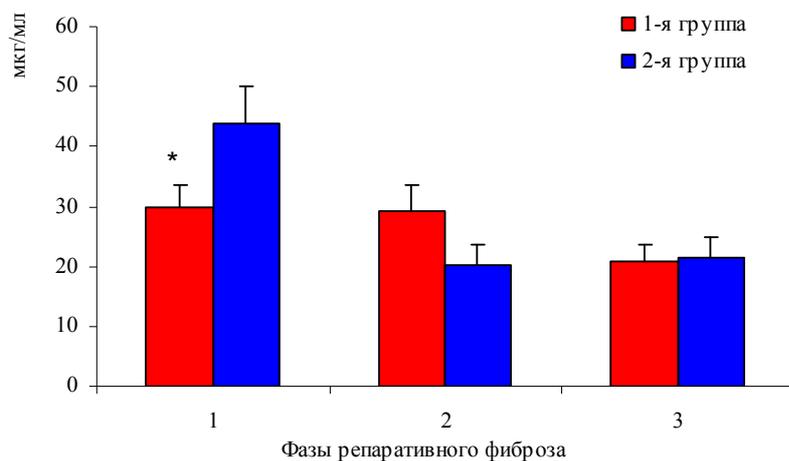


Рис. 2. Содержание общего оксипролина в моче у больных инфарктом миокарда при раннем назначении ИАПФ.  
\* –  $p < 0,05$

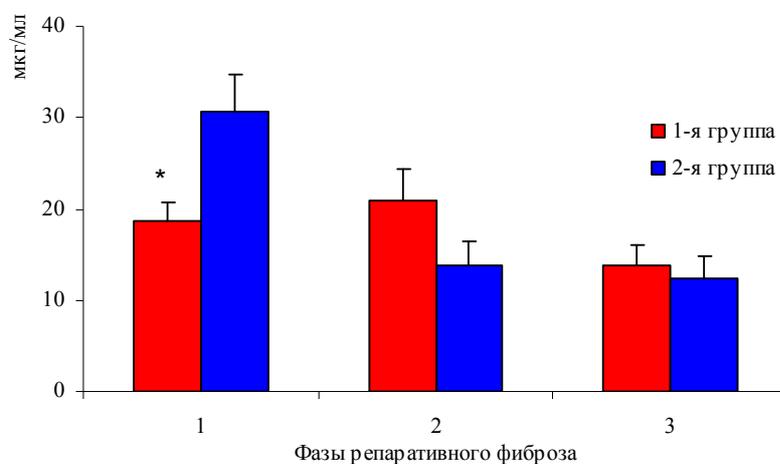


Рис. 3. Содержание пептидосвязанного оксипролина в моче у больных инфарктом миокарда при раннем назначении ИАПФ.  
\* –  $p < 0,02$

Частота развития осложнений инфаркта миокарда при раннем назначении ИАПФ

Осложнения	Больные			
	1-й группы (n = 52)		2-й группы (n = 42)	
	абс.	%	абс.	%
Острая сердечная недостаточность	27	50,9	17	40,5
Кардиогенный шок	2	3,7	1	2,3
Нарушения ритма	14	26,4	9	21,4
Перикардит	11	20,7	8	19,0
Аневризма сердца	2	3,7	1	2,3
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,8	0	0
Кардиосклероз	2	3,7	1	2,3
Хроническая сердечная недостаточность	45	84,9	27	64,2

и 3-й фазах различий в уровне общего ОП не выявлено. На рис. 3 показано, что сниженное в 1-ю фазе содержание в моче общего ОП связано с уменьшением содержания пептидносвязанного ОП ( $18,6 \pm 2,2$  против  $30,6 \pm 4,0$  мкг/мл,  $p < 0,02$ ). В результате отношение пептидносвязанного ОП к свободному ОП в 1-й фазе у больных 1-й группы ниже, чем во 2-й группе. Полученные данные по содержанию ОП в 1-й фазе свидетельствуют о снижении скорости синтеза коллагена у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. При этом содержание свободного ОП в моче и содержание ФН в сыворотке крови в анализируемых группах не отличалось в динамике репаративного фиброза.

Таким образом, раннее применение ИАПФ в комплексной терапии больных с ИМ приводило к замедлению (ингибированию) 1-й фазы репаративного фиброза относительно лиц, которым проводилось лечение без ИАПФ. Изменение интенсивности заместительного фиброза при ИМ может модифицировать клиническую картину заболевания и влиять на течение ИМ. Для изучения наличия связи влияния ИАПФ на клиническое течение заболевания проведен анализ развития осложнений в зависимости от наличия ИАПФ в комплексной терапии больных с ИМ (табл.). Отмечено, что частота развития ОСН, нарушений ритма была выше у больных 1-й группы. Зарегистрирован один случай тромбоэмболии легочной артерии в 1-й группе пациентов.

Частота развития осложнений ИМ оказалась выше в 1-й группе, в которой больным

с 1-х суток заболевания назначали ИАПФ. Полученные данные согласуются с результатами многоцентровых исследований при раннем применении этой группы лекарственных препаратов.

Теоретически терапия ИАПФ, начатая в первые часы ИМ, должна быть более эффективной, поскольку она может оказать влияние на постинфарктное ремоделирование сердца на более ранних этапах ее возникновения и даже предупредить ее развитие [3]. Однако результаты ряда исследований не подтвердили эту гипотезу и/или свидетельствовали об обратном эффекте. Так, в CONSENSUS II лечение эналаприлом начинали в первые 24 ч после возникновения ИМ [9]. Исследование было завершено досрочно в связи с недостоверным увеличением смертности. Особенно заметное увеличение летальности отмечалось в группе женщин (на 21 %) и пожилых больных (на 18 %). По всей вероятности, резкое уменьшение АД приводило к снижению коронарного кровотока и усугублению ишемии в миокарде. В ISIS-4 [10] изучали эффективность раннего использования каптоприла. Применение препарата лимитировалось частым развитием гипотонии (20 против 11 % в контрольной группе). В плацебо-контролируемом исследовании GISSI-3 изучали эффективность и безопасность лизиноприла вместе с нитратами. Лечение начинали также в первые 24 ч ИМ [11]. Было показано, что лизиноприл эффективен у больных с ИМ и сопутствующим сахарным диабетом (снижение смертности на 32 %), но был не только неэффективным (сниже-

ние на 5 %), но и чаще вызывал развитие стойкой гипотонии у больных с ИМ без сахарного диабета. В исследованиях, где наряду с ранним назначением ИАПФ больные получали тромболитическую терапию, установлено повышение летальности [12]. Таким образом, результаты этих научных работ показали, что раннее назначение ИАПФ влияло на частоту развития осложнений и смертельных исходов у больных с ИМ. По всей видимости, развитие осложнений ИМ связано с плейотропным эффектом ИАПФ на метаболизм основных компонентов внеклеточного матрикса.

Существует мнение, что применение ИАПФ при ИМ обоснованно, поскольку в остром периоде болезни предполагают активацию ренин-ангиотензиновой системы, которая обеспечивает регуляцию АД и водно-электролитного баланса [1]. В то же время получены данные о том, что концентрация АПФ в сыворотке крови достоверно снижена у больных с острыми коронарными синдромами (ИМ и нестабильная стенокардия) по сравнению с группой больных со стабильной стенокардией и практически здоровыми людьми [2]. При этом общая активность АПФ во всех группах не отличалась. Тем не менее удельная активность АПФ оказалась статистически значимо повышенной в группах больных ИМ и нестабильной стенокардией по сравнению со стабильной стенокардией и контрольной группой (практически здоровые лица).

Полученные нами данные об особенностях течения репаративного фиброза при раннем применении ИАПФ в комплексной терапии больных с ИМ могут быть объяснены участием ангиотензина II в механизмах регуляции репаративных и регенераторных процессов. Так, известно, что ангиотензин II, наряду с другими влияниями, активизирует синтез ДНК и коллагена [13; 14], активизирует миофиброз и образование фибронектина (экспрессия мРНК в фибробластах), стимулирует ряд ростовых факторов (FGF – фактор роста фибробластов, TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста) [15], вызывая модуляцию внеклеточного матрикса [13]. В таком случае можно полагать, что применение ИАПФ должно сопровождаться блокированием всех описанных

процессов с восстановлением нормальной функции эндотелия, но одновременно с ингибированием синтеза ДНК и коллагена, фибронектина, ряда факторов роста, участвующих в регуляции репаративного фиброза при ИМ. Предположение усиливают данные, полученные на экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс, о снижении содержания коллагена, синтеза ДНК и массы сердца при введении каптоприла [16; 17], уменьшении степени фиброза миокарда при введении рамиприла [18].

Нельзя исключить, что одной из причин получения неоднозначных результатов многоцентровых исследований по раннему применению ИАПФ в комплексной терапии больных с ИМ является ингибирование заместительного репаративного фиброза, а также применение ИАПФ, обладающих принципиально различными физико-химическими, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Принято считать, что развитие ранних осложнений связано с наличием очага некроза миокарда, развитие поздних – с воспалением и процессами замещения некротической ткани в миокарде, постинфарктным заместительным фиброзом [19], хотя воспалительный компонент, механические и электрические нарушения, возникающие в зоне некроза миокарда, присутствуют с самого начала заболевания. Экспансия очага некроза и нейтрофильная инфильтрация на эпи- и перикард вызывают развитие перикардита, нарушения ритма чаще всего обуславливают клеточный ацидоз, прекращение перфузии различных отделов проводящей системы и нарушения проницаемости мембран. Такие факторы, как замедленный кровоток в зонах нарушенной сократимости и вихревые потоки крови могут привести к тромбообразованию в полости желудочка и тромбоэмболии сосудов других органов с последующим развитием инфаркта в них. Раннее применение ИАПФ, препаратов с сосудорасширяющим действием, может усугубить нестабильность гемодинамики, привести к резкому снижению артериального давления, уменьшить коронарный кровоток и тем самым усилить ишемию миокарда, клеточный ацидоз, нарушение трофической функции внеклеточного матрикса.

Можно заключить, что замедление репаративного фиброза при раннем применении ИАПФ является одной из причин более быстрого развития осложнений ИМ. В основе постинфарктного ремоделирования сердца лежит заместительный репаративный фиброз, поскольку на месте очага некроза и вокруг него формируется рубцовая ткань. Образование рубцовой ткани на месте очага некроза – это физиологическая (адаптивная) реакция внеклеточного матрикса сердца, безусловно, влияющая на структурно-функциональные характеристики сердца [6]. В связи с этим изучение влияния отдельных групп лекарственных препаратов из базового лечебного комплекса для больных ИМ на течение репаративного фиброза позволит выделить их вклад в развитие патологического варианта ремоделирования сердца и связанных с ним осложнений.

#### Выводы

1. При раннем применении ингибиторов АПФ в комплексной терапии больных с ИМ отмечалось снижение содержания общего оксипролина и пептидносвязанного оксипролина в 1-й фазе и повышение концентрации гликозаминогликанов в 3-й фазе репаративного фиброза.

2. При раннем назначении ИАПФ частота развития осложнений ИМ была выше, чем при лечении без этих препаратов.

#### Список литературы

1. Полонецкий Л. З., Полонецкий И. Л., Лаханько Л. Н. Влияние эналаприла на динамику латентной сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. 2001. № 11. С. 40–42.
2. Шахнович Р. М., Ефремов Е. Е., Игнашенкова Г. В., Кузнецова И. Б., Ноева Е. А., Руда М. Я. Фенотип ангиотензин-превращающего фермента при различных формах ишемической болезни сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 18–22.
3. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Патарая С. А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зофеноприла // Кардиология. 2006. № 5. С. 89–95.
4. Задионченко В. С., Шехян Г. Г., Ромашкин А. В. Безопасность и эффективность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн. 1998. № 1–2. С. 13–16.
5. Smits J. F. M., Daemen Mat J. A. P. Insights from animal models of myocardial infarction: do ACE inhibitors limit the structural response? // Br. Heart J. 1994. Vol. 72, suppl. P. 61–64.
6. Ким Л. Б., Куликов В. Ю., Минина Н. Г., Верба О. Ю. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2005. Т. 3, вып. 3. С. 53–63.
7. Кляцкин С. А., Лифшиц Р. И. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных // Лаб. дело. 1989. № 10. С. 51–53.
8. Шараев П. Н., Ботникова Е. А., Иванов В. М., Зубарев О. Н., Малинин О. В., Зубкова С. В. Определение свободного и связанного оксипролина в моче // Лаб. дело. 1990. № 12. С. 23–25.
9. Swedberg K., Held P., Kjerkhus J., Rasmussen K., Ryden L., Wedel H. For the CONSENSUS II study group. Effects of an early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327, № 10. P. 678–684.
10. ISIS-4 (Collaborative Groups). ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected myocardial infarction // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 669–685.
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Soprawivenza nell'infarto miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet. 1994. Vol. 343. P. 1115–1122.
12. Kingma J. H., Gilst W. H. van. ACE inhibition during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) // Herz. 1993. Vol. 18, № 1. P. 416–423.

13. Brilla C. G., Scheer C., Rupp H. Renin-angiotensin system and myocardial collagen matrix: modulation of cardiac fibroblast function by Angiotensin II type I receptor antagonism // *J. Hypertens.* 1997. Vol. 15, suppl. P. S13–S19.
14. Hsueh W. A., Law R. E., Do Y. S. Integrins, adhesion, and cardiac remodeling // *Hypertension.* 1998. Vol. 31. P. 176–180.
15. Campbell S. E., Katwa L. C. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997. Vol. 29, № 7. P. 1947–1958.
16. Schoemaker R. G., Debets J. J. M., Struyker-Boudier H. A. J., Smits J. F. M. Delayed but not immediate captopril therapy improves cardiac function in conscious rats, following myocardial infarction // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1991. Vol. 23. P. 187–197.
17. Smits J. F. M., Krimpen C. van, Schoemaker R. G., Daemen Mat J. A. P. Angiotensin II receptor blockade after myocardial infarction in the rats: effects on hemodynamics, myocardial DNA synthesis, interstitial collagen content // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20. P. 772–778.
18. Dixon I. M., Ju H., Jassal D. S., Peterson D. J. Effect of ramipril and losartan on collagen expression in right and left heart after infarction // *Mol. Cell. Biochem.* 1996. Vol. 165, № 1. P. 31–45.
19. *Кардиология* / Под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. М., 2004.

Материал поступил в редколлегию 28.09.2009

L. B. Kim, A. N. Putyatina

#### Dynamics of Markers of Postinfarction Reparative Fibrosis in Early Treatment with ACE Inhibitors

Purpose of the work is to study the features of reparative fibrosis (RF) among the patients with myocardial infarction (IM) treated with inhibitors of angiotensin converting enzyme (IACE). Two groups of patients with myocardial infarction (IM) were examined. The 1st group were treated with inhibitors of IACE along with basic therapy from the first day of illness while the 2nd group received basic therapy only. During various phases of RF the content of glycosaminoglycane and fibronectine in blood and forms of oxyproline in urine were studied. In the 1st group of patients there has been noticed low content of oxyproline mostly at the expense of peptide-fixed oxyproline during the 1st phase and high level of glycosaminoglycane during the 3rd phase compared to the patients of the 2nd group. In the 1st group of patients development of acute cardiac failure, cardiogenic shock and rate disorder were more frequent. Early application of IACE influences the disease activity. It suppresses the 1st phase of RF and prolongates the destructive component of RF. IM complications are more frequent to develop.

*Keywords:* myocardial infarction, inhibitors of angiotensin converting enzyme, reparative fibrosis.