

УДК 616.127-005.8:616.15-008.6-036

ПАРХОМЕНКО А.Н., ИРКИН О.И., ЛУТАЙ Я.М., СТЕПУРА А.А., КУШНИР С.П., БЕЛЫЙ Д.А.  
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины,  
отдел реанимации и интенсивной терапии, г. Киев

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Резюме.** В данной работе были обследованы пациенты, которые поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Все пациенты получали современную терапию согласно заболеванию. В первые сутки пациенту проводилась эхокардиография на аппарате Kontron Medical, а также манжеточная проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД). В работе было показано, что пациенты с ОИМ при поступлении имеют снижение показателей ЭЗВД и улучшение этих показателей на 7-е и 90-е сутки от начала заболевания. У пациентов с приростом диаметра сосуда менее 5 % чаще возникают признаки сердечной недостаточности (острая левожелудочковая недостаточность), но значительно реже развиваются ишемические осложнения (ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив инфаркта миокарда), у этих же пациентов более низкая фракция выброса левого желудочка. Больные, у которых проба с ЭЗВД в динамике ухудшается, чаще имеют осложнения как в госпитальном, так и в раннем постгоспитальном периоде. У пациентов с 3-сосудистым поражением коронарных артерий отмечается снижение функции эндотелия как при поступлении, так и на 7-е сутки, а у пациентов с 1–2-сосудистым поражением коронарных артерий проба с ЭЗВД улучшается уже к 7-м суткам.

Стенку сосудов выстилает один слой эндотелиальных клеток, численность которых достигает  $1 \cdot 10^{13}$  [1]. Эндотелиальные клетки сосудистой стенки являются важным эндокринным органом, который выполняет множество жизненно важных функций (провоспалительная и противовоспалительная активность, тромбогенная и антитромбогенная, регуляция адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, регуляция тонуса сосудов) [2, 3]. В формировании атеросклеротических процессов в сосудистой стенке эндотелий играет ключевую роль, а нарушение баланса функции эндотелия приводит к эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Эндотелиальная дисфункция — это нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, между факторами роста и их ингибиторами, нарушение регуляции гемостаза, воспалительных реакций [6]. Методы для изучения функции эндотелия базируются на определении биохимических маркеров с использованием инвазивных и неинвазивных методов исследования. Один из неинвазивных методов исследования состояния эндотелия — манжеточная проба с использованием ультразвукового датчика высокого разрешения (7 МГц) и оценкой диаметра сосуда до и после пережатия манжеткой. Динамика пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) является очень информативной,

малозатратной и прогностически ценной информацией как для врача, так и для пациента [7–9]. Во Фремингемском исследовании было показано, что дисфункция эндотелия — независимый предиктор развития острого инфаркта миокарда и инсульта. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом является высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий, по данным коронарографии, с наличием дисфункции эндотелия имеют больший риск сердечно-сосудистых осложнений [10]. Однако функция эндотелия в первые сутки острого инфаркта миокарда, особенно в динамике, изучена недостаточно.

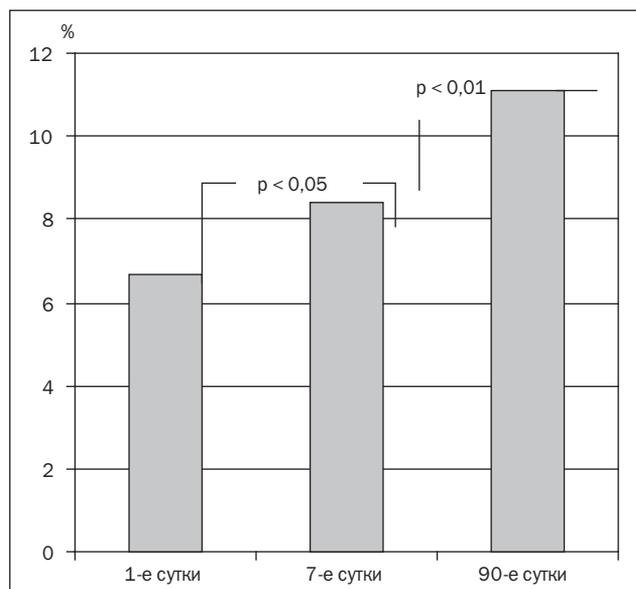
### Материалы и методы

В исследование включен 71 пациент (57 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 30 до 85 лет (в среднем  $57,0 \pm 0,9$  года). Больные госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика

© Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М.,  
Степура А.А., Кушнир С.П., Белый Д.А., 2016  
© «Медицина неотложных состояний», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

Н.Д. Стражеско» с диагнозом острого инфаркта миокарда в течение первых 24 ч (в среднем —  $5,2 \pm 1,0$  ч) от развития симптоматики заболевания. ОИМ диагностировали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических обследований в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов Украины. При поступлении на электрокардиограмме у 46 (65,7 %) пациентов отмечена элевация сегмента ST, у 32 (45,7 %) — передняя локализация инфаркта миокарда. Исключались пациенты с истинным кардиогенным шоком, острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН) (Killip III–VI), острыми воспалительными заболеваниями, острым инсультом, а также с тяжелыми нарушениями жизненно важных органов. Большая часть пациентов была мужского пола с артериальной гипертензией в анамнезе — 52 (77 %) пациента, и 28 (41 %) имели вредные привычки в виде курения (табл. 1).

Все пациенты получали современную терапию: аспирин, клопидогрель, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, статины, у пациентов с элевацией сегмента ST проводилась фармакологическая реваскуляризация миокарда (фибринолитическая терапия) либо механическая реваскуляризация (баллонная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий).

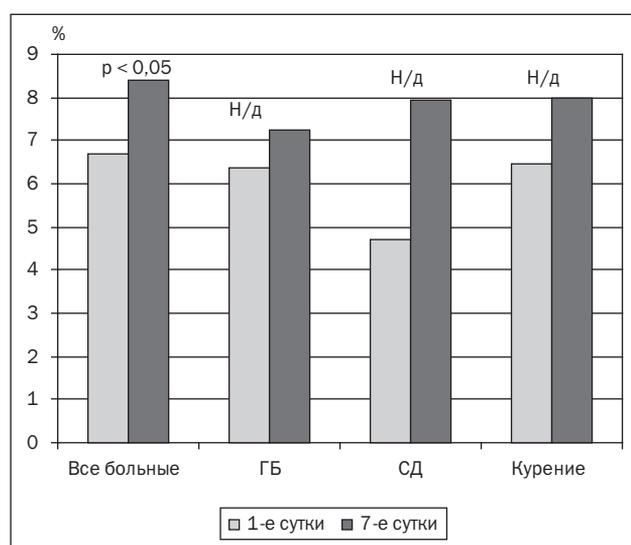


**Рисунок 1.** Динамика результатов прироста диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД в течение наблюдения

В первые сутки пациенту проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате компании Kontron Medical, а также манжеточная проба для определения ЭЗВД как процента прироста диаметра плечевой артерии от исходного размера. Повторное обследование пациенты проходили на 7, 30 и 90-е сутки. ЭЗВД определяли после пробы с реактивной гиперемией при помощи ультразвуковой диагностики линейным датчиком LA523K (4–13 MHz) путем измерения диаметра плечевой артерии. Линейный датчик лоцировали на 3 см выше плечевого сустава. В исходном состоянии определяли диаметр артерии, затем вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра, накачивали ее до давления 200 мм рт.ст. и сохраняли это давление в течение 5 минут. После выпуска воздуха из манжеты на 80-й секунде определяли повторно диаметр плечевой артерии. Пациенту за 60 минут до обследования не вводили внутривенные нитропрепараты, пролонгированные нитраты отменяли за сутки до исследования. На 7, 30 и 90-е сутки проба проводилась в утреннее время, после 10 мин отдыха, в положении лежа [11].

## Результаты и их обсуждение

У пациентов с ОИМ в первые 24 часа от начала заболевания отмечалось снижение функции эндотелия (рис. 1). Особенно низкий прирост диаметра



**Рисунок 2.** Динамика результатов с приростом диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД на 1-е и 10-е сутки и зависимость от анамнестических данных

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, n (%)

Возраст, лет	57,5
Мужской пол	58 (81)
Артериальная гипертензия	52 (77)
Сахарный диабет	9 (13)
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (14)
Сердечная недостаточность	6 (8)
Курение	28 (41)
Гиперхолестеринемия в анамнезе	19 (28)

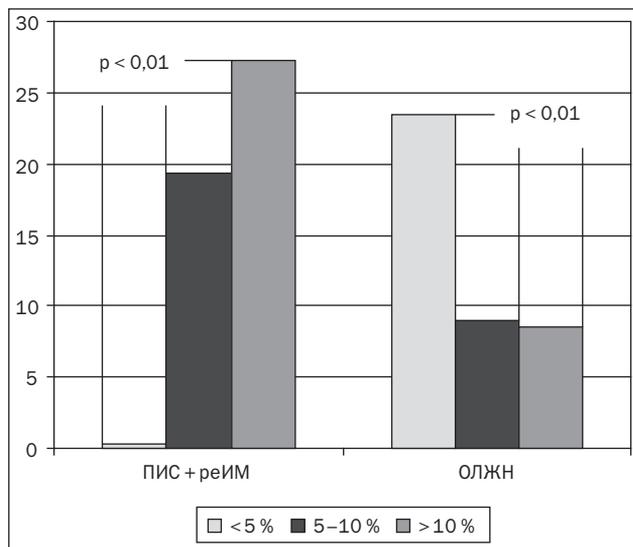
плечевой артерии был у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом в анамнезе (рис. 2). При повторном изучении ЭЗВД на 7, 30 и 90-е сутки было отмечено достоверное улучшение функции эндотелия на 7-е сутки, но средний показатель был ниже абсолютного значения 10 %, который отражает удовлетворительную функцию эндотелия. Только на 90-е сутки наблюдения средний показатель прироста диаметра плечевой артерии был выше границы нормы и составил 11,07 %.

При оценке осложнений госпитального периода пациентов с разным приростом диаметра сосуда при проведении пробы с ЭЗВД разделили на три группы в зависимости от прироста диаметра сосуда: менее 5 %, от 5 до 10 % и более 10 %. Достоверной разницы клинически значимых осложнений у пациентов

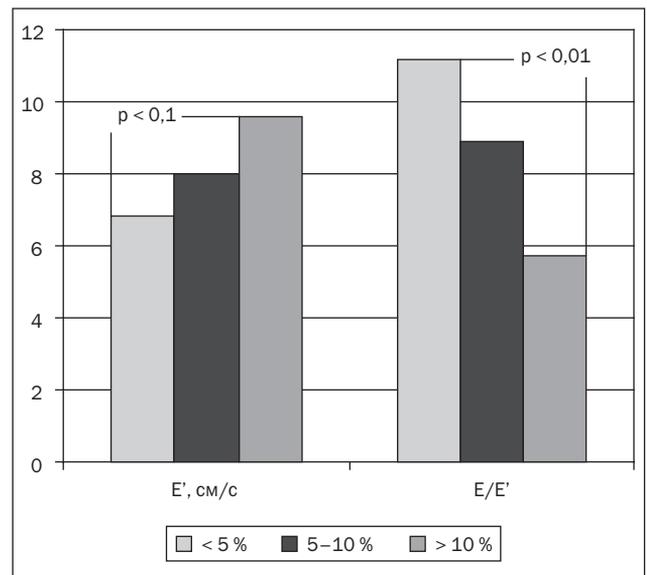
с умеренным и нормальным приростом диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД не отмечалось. Однако у пациентов с приростом диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД менее 5 % в госпитальном периоде достоверно чаще острый инфаркт миокарда сопровождался ОЛЖН, но достоверно реже возникали постинфарктная стенокардия и рецидив инфаркта миокарда (рис. 3).

При оценке гемодинамических показателей сердца в первые сутки была отмечена достоверно более низкая фракция выброса (ФВ) у пациентов с приростом диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД менее 5 %, а также достоверно более грубые нарушения диастолической функции сердца (рис. 4, 5).

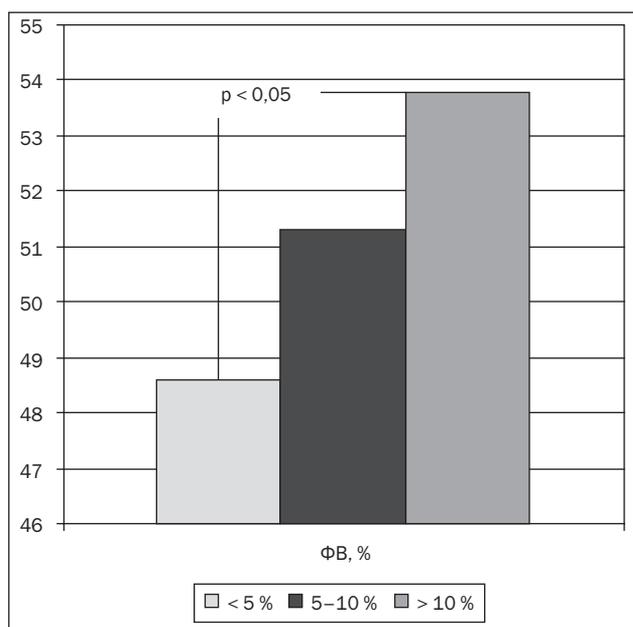
В динамике, при проведении современной терапии, количество пациентов с приростом диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД более 10 % увеличилось на 20 % и составило 28 больных (39 %). Неожиданно для исследователей отмечалось ухудшение прироста диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД на 7-е сутки терапии даже у больных с изначально нормальными показателями пробы с ЭЗВД. После анализа динамики пробы с ЭЗВД пациенты были разделены на



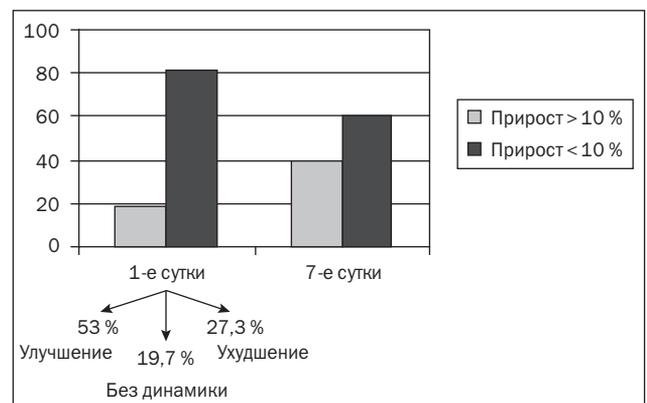
**Рисунок 3. Течение госпитального периода и функция эндотелия у пациентов на 1-е сутки**



**Рисунок 5. Диастолическая функция сердца и функция эндотелия на 1-е сутки ОИМ**



**Рисунок 4. Систолическая функция сердца и функция эндотелия на 1-е сутки ОИМ**



**Рисунок 6. Динамические изменения прироста диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД**

три группы. В первую группу вошли пациенты, у которых прирост диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД улучшился на 7-е сутки лечения более чем на 20 %, таких пациентов было 37 (53 %). Во вторую группу вошли пациенты с условно неизменным приростом диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД, динамика изменений колебалась в пределах  $\pm 20 \%$ , таких пациентов было 14 (19,7 %). Третью группу составили больные, у которых проба улучшилась более чем на 20 %, в этой группе насчитывалось 20 пациентов (27,3 %) (рис. 6).

У пациентов в госпитальном периоде, у которых в динамике на 7-е сутки от начала ОИМ прирост диаметра сосуда при проведении пробы с ЭЗВД уменьшился, преимущественно отмечалось развитие ранней постинфарктной стенокардии и рецидивирование инфаркта миокарда ( $p < 0,1$ ). Зависимости от разного прироста диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД в частоте развития острой левожелудочковой недостаточности не было получено (рис. 7).

При оценке раннего постгоспитального периода у пациентов с уменьшением прироста диаметра сосуда после пробы с ЭЗВД достоверно возрастала частота возникновения повторного инфаркта миокарда, проводимой реваскуляризации, при нарастании функционального класса (ФК) стенокардии

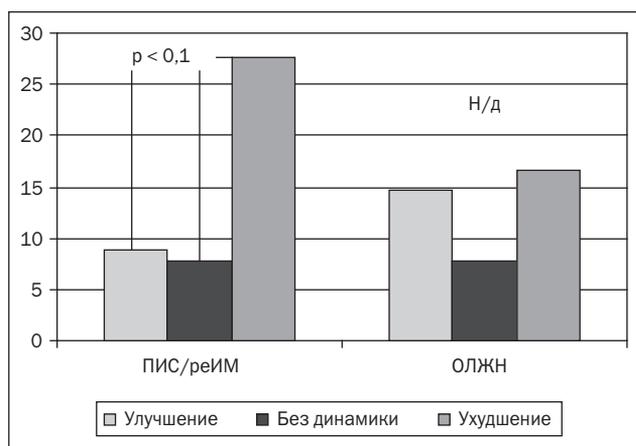


Рисунок 7. Осложнения госпитального периода (%)

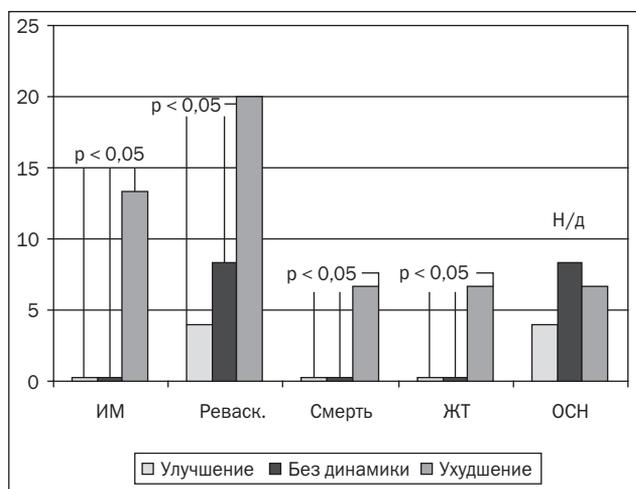


Рисунок 8. Осложнения постгоспитального периода (%)

достоверно больше встречалось нарушений сердечного ритма, и, что наиболее важно, отмечался достоверный рост смертности среди этой группы больных ( $p < 0,05$ ). Зависимости динамики прироста диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД и развития острой сердечной недостаточности не было получено (рис. 8).

При наблюдении на протяжении трех месяцев можно отметить, что у пациентов с уменьшением прироста диаметра сосуда при проведении пробы с ЭЗВД в госпитальном периоде был более высокий ФК стенокардии, и напротив, у пациентов, у которых прирост диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД в динамике увеличился, более в грудной клетке не было и стенокардия напряжения не превышала 2-го ФК (рис. 9).

При изучении поражения коронарных артерий у больных с инфарктом миокарда и сопоставлении

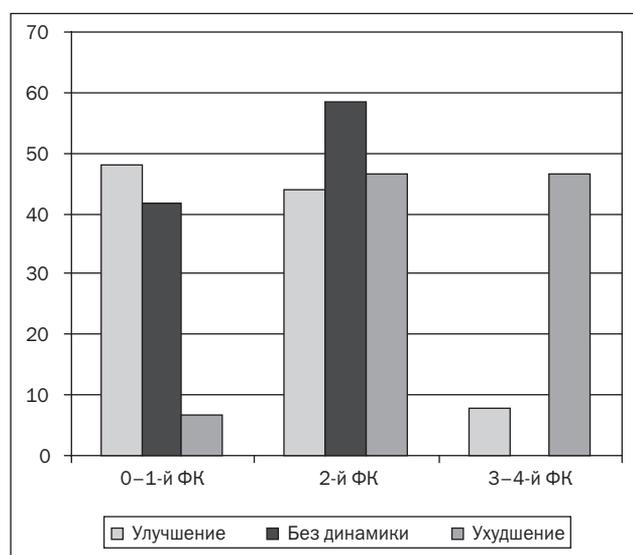


Рисунок 9. Функциональный класс стенокардии у постинфарктных больных на 90-е сутки (%)

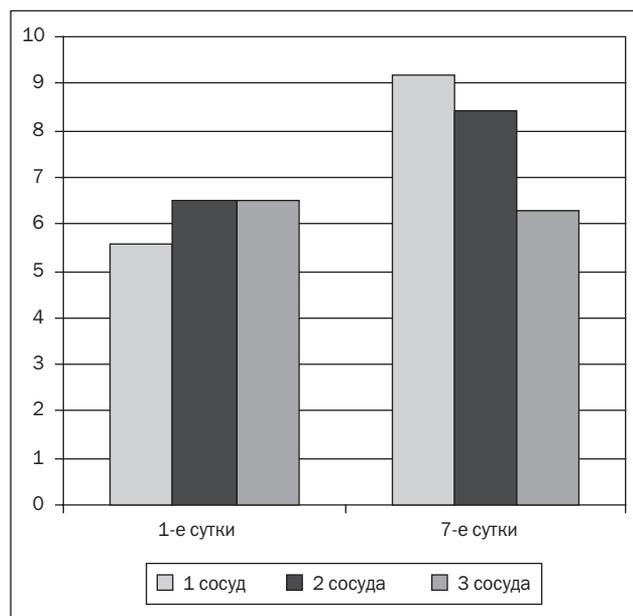
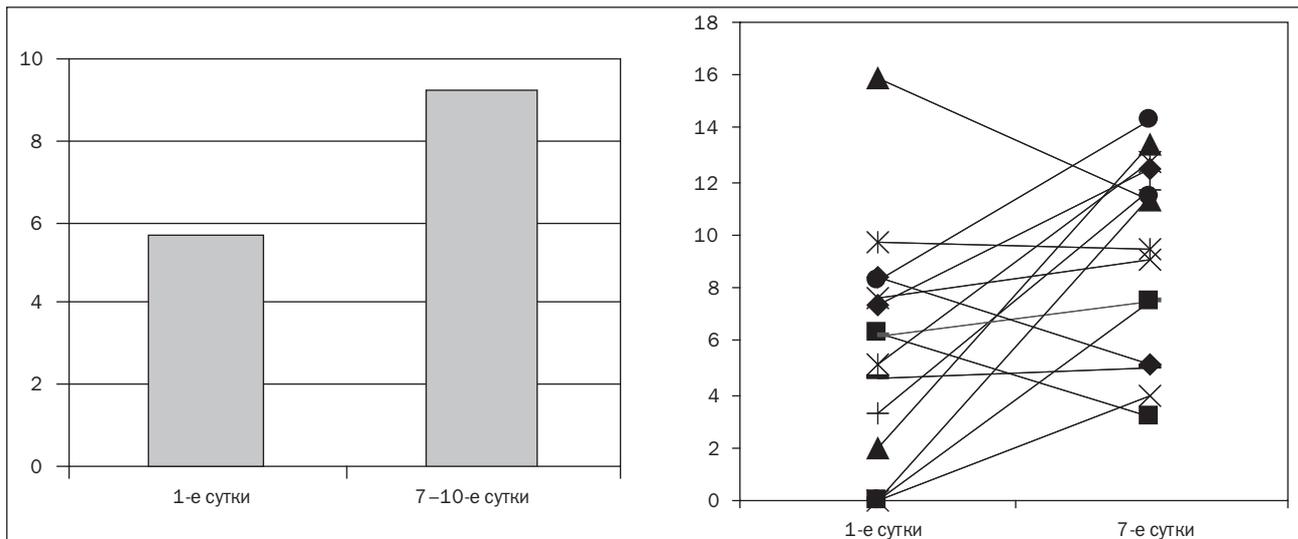
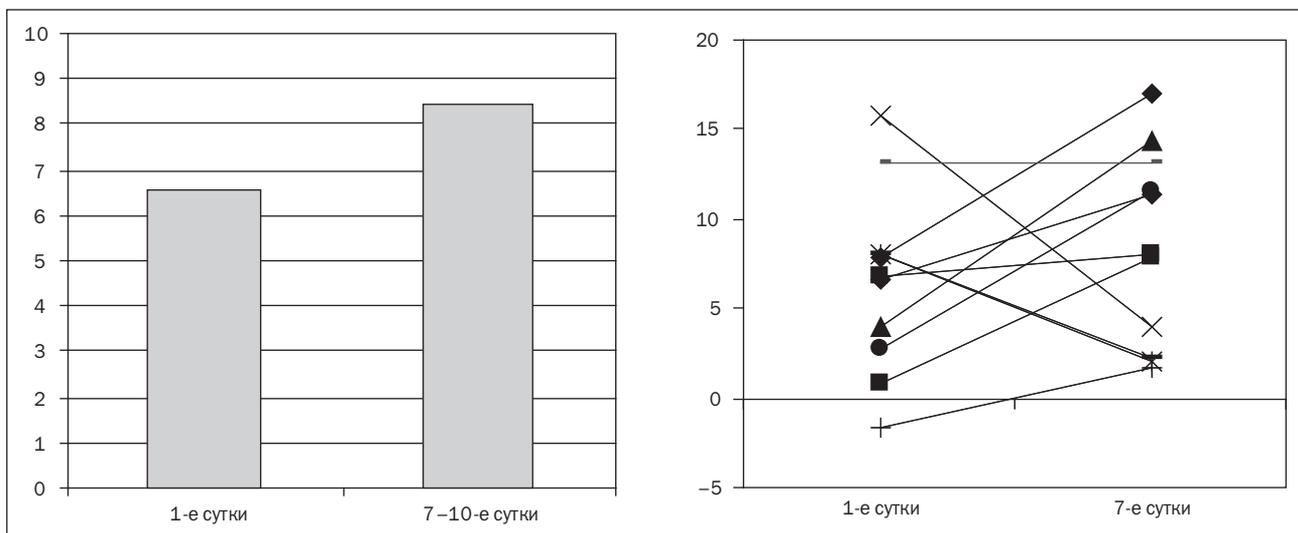


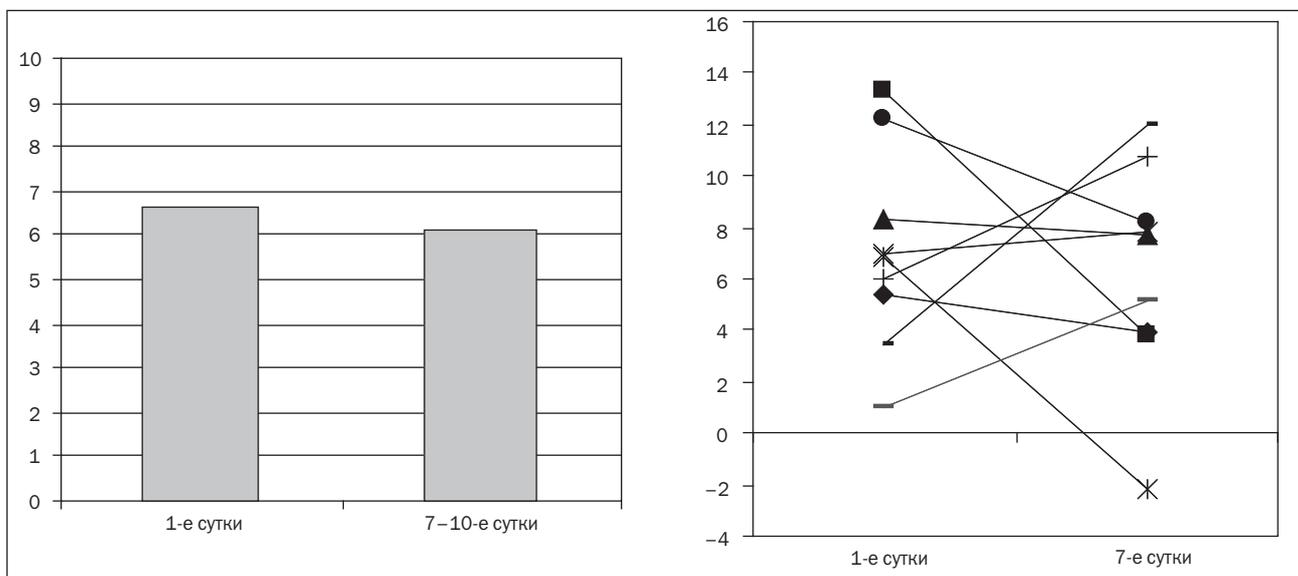
Рисунок 10. Прирост диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД, связь с количеством пораженных коронарных сосудов



**Рисунок 11. Однососудистое поражение коронарных артерий (n = 15) и динамические изменения прироста диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД**



**Рисунок 12. Двухсосудистое поражение коронарных артерий (n = 11) и динамические изменения прироста диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД**



**Рисунок 13. Трехсосудистое поражение коронарных артерий (n = 9) и динамические изменения прироста диаметра сосуда при пробе с ЭЗВД**

с результатами пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) прослеживается зависимость количества поражений коронарных сосудов и динамики пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД). При поражении одного или двух сосудов результаты пробы в динамике улучшались, а при трехсосудистом поражении прирост диаметра сосуда при проведении пробы с ЭЗВД в динамике уменьшался (рис. 10–13).

## Выводы

Пациенты с ОИМ характеризуются нарушением эндотелиальной функции, по данным пробы с ЭЗВД, в ранние сроки заболевания с последующим ее улучшением на фоне проведения современной терапии. Исходно наименьший (< 5 %) прирост диаметра плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией определяет более выраженные гемодинамические нарушения в ранние сроки ИМ, что клинически проявляется более частым развитием ОЛЖН. Пациенты с ОИМ без проявлений ЭД на 1-е сутки (прирост > 10 %) имеют большую частоту ишемических событий в течение госпитального периода заболевания, однако характеризуются меньшей зоной повреждения миокарда по данным ЭхоКГ. Наибольшее число осложнений в течение раннего постгоспитального периода отмечено у пациентов с ухудшением показателей пробы с реактивной гиперемией в динамике наблюдения, что может быть обусловлено более выраженным многососудистым поражением коронарного русла.

## Список литературы

1. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // *Клин. фармакол. и терапия.* — 2005. — Т. 14, № 3. — С. 85–88.
2. Lusher T.F., Barton M. *Biology of the endothelium* // *Clin. Cardiol.* — 1997. — № 10 (Suppl. 11). — P. 3–10.
3. Vane J.R., Anggard E.E., Battling R.M. *Regulatory functions of the vascular endothelium* // *New England Journal of Medicine.* — 1990. — № 323. — P. 27–36.
4. Калинкина Н.В., Кашианская О.К., Кетинг Е.В., Ватулин Н.Т. Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Серце і судини.* — 2004. — № 4. — С. 87–91.
5. Lusher T.F., Barton M. *Endothelins and endothelin receptor antagonists; therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs* // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2434–2440.
6. Затеищикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затеищикова, Д.А. Затеищиков // *Кардиология.* — 1998. — Т. 38, № 9. — С. 68–80.
7. *Endothelium-dependent vasodilation is associated with exercise capacity in smokers and non-smokers* // *Vasc. Med.* — 2010. — Vol. 15, № 2. — P. 119–125.
8. *Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes further evidence for the existence of the «vulnerable» patient* / Fichtlscherer S. et al. // *Circulation.* — 2004. — № 110. — P. 1926–1932.
9. *Endothelial function predicts future development of coronary artery disease* / Bugiardini R. et al. // *Circulation.* — 2004. — № 109. — P. 2518–2523.
10. *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction* // J.P. Halcox et al. // *Circulation.* — 2002 Aug 6. — № 106(6). — P. 653–8.
11. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.; *International Brachial Artery Reactivity Task Force (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — № 39(2). — P. 257–265.

Получено 10.11.15 ■

Пархоменко О.М., Іркін О.І., Лутай Я.М., Степура А.О., Кушнір С.П., Білий Д.А.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, відділ реанімації та інтенсивної терапії, м. Київ

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: СВ'ЯЗОК ІЗ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Резюме.** У даній роботі були обстежені пацієнти, які надходили у відділення реанімації та інтенсивної терапії з гострим інфарктом міокарда (ГІМ). Усі пацієнти отримували сучасну терапію відповідно до захворювання. У першу добу пацієнту проводилась ехокардіографія на апараті Kontron Medical, а також манжеточна проба з ендотелійзалежною вазодилатацією (ЕЗВД). У роботі було показано, що пацієнти з ГІМ при надходженні мають зниження показників ЕЗВД і поліпшення цих показників на 7-й і 90-й день від початку захворювання. У пацієнтів із приростом діаметра судини менше 5 % частіше виникають ознаки серцевої недостатності (гостра лівошлуночкова недостатність), але значно рідше розвиваються ішемічні ускладнення (рання постінфарктна стенокардія та рецидив інфаркту міокарда), у цих же пацієнтів більш низька фракція викиду лівого шлуночка. Хворі, у яких проба з ЕЗВД в динаміці погіршується, частіше мають ускладнення як в госпітальному, так і в ранньому постгоспітальному періоді. У пацієнтів з 3-судинним ураженням коронарних артерій відзначається зниження функції ендотелію як при надходженні, так і на 7-му добу, а у пацієнтів з 1–2-судинним ураженням коронарних артерій проба з ЕЗВД поліпшується вже до 7-ї доби.

Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutai Ya.M., Stepura A.A., Kushnir S.P., Belyi D.A.

SI «NSC «Institute of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: CORRELATION WITH DISEASE COURSE

**Summary.** In this study there were observed the patients admitted to the Emergency unit with acute myocardial infarction. All patients got the modern therapy according to the diseases management protocol. In the first day a patient was undergone echo-cardiography with Kontron Medical apparatus and forearm test with endothelium dependent vasodilatation. The paper demonstrates that the patients with acute myocardial infarction were found to have reduced parameters of the test with endothelium dependent vasodilatation on admission which improved on the 7<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> days from the disease debut. The patients with increased vascular diameter less than 5 % more often have symptoms of cardiac failure (acute ventricle failure), but they significantly more rarely have ischemic complications (early post-infarction angina and myocardial infarction recurrence). Also these patients have lower left ventricular ejection fraction. The patients with negative dynamics of the test with endothelium dependent vasodilatation more often have complication on the hospital and early post-hospital stages. The patients with impaired 3 vessels of coronary artery have reduced endothelium function on admission and on the 7<sup>th</sup> day after disease debut whilst the patients with impaired one or two vessels have a positive dynamics of the test with endothelium dependent vasodilatation to the 7<sup>th</sup> day.