

УДК 616.127-005.8-036.11-02-036-092

## Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST та відновленим коронарним кровотоком: механізми розвитку та значення для клінічного перебігу захворювання

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, А.О. Степура, О.І. Іркін,  
Д.О. Білий, О.В. Шумаков, О.О. Сопко, Ю.М. Соколов

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий коронарний синдром, проба з потокозалежною вазодилатацією, ендотеліальна дисфункція, синдром no-reflow

Ендотелій відіграє важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу. Завдяки синтезу ендотелійзалежних факторів констрикції та релаксації відбувається контроль тону судинної стінки, тромбоутворення, клітинної проліферації та атерогенезу [19]. Результати проспективних досліджень свідчать, що ендотеліальна дисфункція – це чинник ризику виникнення смерті від серцево-судинних причин [10, 24]. Утім проблему ендотеліальної дисфункції у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) вивчено недостатньо. Лишаються відкритими питання щодо механізмів її розвитку, ролі у виникненні та прогресуванні захворювання, оптимальних методів вивчення, впливу на перебіг захворювання та можливостей корекції.

Мета роботи – оцінити функцію ендотелію в динаміці гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією та визначити зв'язок її порушень з розвитком синдрому «невідновленого кровотоку» та ускладненнями госпітального періоду захворювання.

### Матеріал і методи

Обстежено 151 хворого з ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ. Пацієнти були госпіталізова-

ні з листопада 2010 р. до березня 2013 р. у відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України протягом перших 12 год від розвитку симптомів захворювання. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) діагностували згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ, Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [1, 26]. Вік хворих становив  $(56,33 \pm 0,58)$  року, час від розвитку симптомів до госпіталізації –  $(4,47 \pm 0,38)$  год. Характеристики пацієнтів наведено в табл. 1.

Досліджувану групу хворих становили здебільшого чоловіки (86,1 %) відносно молодого віку, переважно з ГІМ передньої локалізації. Основним методом реваскуляризації було проведення первинної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ПТКА) (68,2 %), стентування вінцевих артерій (ВА) виконано у 95 (62,9 %) хворих та ангіопластику – у 8 (5,3 %) пацієнтів. Тромболітичну терапію проведено 27 (17,9 %) хворим, з них у 8 осіб ПТКА було проведено протягом 1-ї доби (фармакоінвазивна стратегія), а ще у 9 хворих – протягом подальшого періоду госпіталізації. Таким чином, усі хворі, що мали показання, отримували реперфузійну терапію при госпіталізації. Реваскуляризацію протягом 1-ї доби не проводили 21 (13,9 %) хво-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих з ГІМ (n=151)

Показник	Кількість хворих
Чоловіча стать	130 (86,09 %)
Артеріальна гіпертензія	105 (69,54 %)
Цукровий діабет	16 (10,60 %)
Куріння	84 (55,63 %)
Індекс маси тіла більше 30 кг/м <sup>2</sup>	41 (27,52 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	36 (23,84 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	14 (9,27 %)
ГІМ передньої локалізації	86 (56,95 %)
ГІМ задньої локалізації	67 (44,37 %)
Поширення на бічну стінку	56 (37,09 %)
Первинна ПТКА	103 (68,21 %)
Тромболітична терапія	27 (17,88 %)
Без ревазуляризації протягом 1-ї доби	21 (13,91 %)

рому, які мали спонтанну реканалізацію інфарктзалежної ВА, що клінічно виявлялося відсутністю болювого синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на ЕКГ. Утім, майже половині з цих хворих (10 (47,6 %)) проведено ревазуляризацію протягом подальшого госпітального періоду захворювання.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію згідно з рекомендаціями [1, 26] (табл. 2).

У дослідження не залучали хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легенів, клапанними вадами, які потребують хірургічного втручання, та тяжкою супутньою патологією.

Реактивну гіперемію визначали за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ). Пробу проводили на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) за допомогою судинного датчика LA523K (4–13 МГц/40 мм) у 1-шу та на 7-му добу госпітального періоду ГІМ. Пробу проводили мінімум через 4 год після припинення болю ангінозного характеру, за відсутності явних ознак серцевої недостатності та мінімум через 4 год після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії відміняли мінімум за 24 год). Пробу проводили за стандартною методикою [5, 29]. Умовно прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії її дилатацію на тлі реактивної гіперемії більше ніж на 10 % від початкового діаметра [29].

Із 111 хворих, яким проведено коронароангіографію (КВГ) та ПТКА протягом 1-ї доби (у 103 пацієнтів – первинна ПТКА та у 8 – фармакоінвазивна стратегія), у 85 оцінювали стан епі-

Таблиця 2

Терапія хворих з ГІМ (n=151)

Показник	Кількість хворих
Низькомолекулярні гепарини	80 (52,98 %)
Фондапаринукс	78 (51,66 %)
Ацетилсаліцилова кислота	139 (92,05 %)
Блокатори P2Y12 рецепторів	150 (99,34 %)
Нітрати внутрішньовенно	21 (13,91 %)
Нітрати per os	14 (9,27 %)
Бета-адреноблокатори	145 (96,03 %)
Інгібітори АПФ / БРА	140 (92,72 %)
Статини	151 (100 %)
Антагоністи альдостерону	45 (29,80 %)

**Примітка.** АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

кардіального кровотоку та міокардіальної перфузії. Епікардіальний кровотік оцінювали за класифікацією TIMI [29], міокардіальну перфузію – за методикою Myocardial blush grade (MBG) [30]. У всіх хворих отримували згоду на проведення досліджень та тривале спостереження.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та програми Statistica (StatSoft Inc, США), з використанням непараметричного тесту Уїлкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стьюдента,  $\chi^2$ -тесту Мантела – Хансела. Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Для оцінки можливого впливу інвазивних втручань на результати проби з реактивною гіперемією у 1-шу добу ГІМ 14 хворим, у яких з технічних причин (зайнятість установки) була незначна затримка з проведенням ургентного втручання, ППЗВ проводили двічі протягом 1-ї доби захворювання. Перший раз – до КВГ (у середньому через (13,4±5,4) хв після госпіталізації) та другий раз – після первинної ПТКА (у середньому через (14,5±3,2) год після госпіталізації). За результатами цих досліджень не виявлено суттєвого впливу інвазивних процедур на результати ППЗВ (приріст діаметра плечової артерії до втручання становив (5,64±0,81) %, після ПТКА – (6,31±0,74) %,  $P=0,487$ , коефіцієнт кореляції  $r=0,91$ ,  $P=0,000007$ ) (рис. 1). Це дозволило в подальшому здійснювати пробу в більш спокійний час, не затримуючи проведення невідкладного відновлення кровотоку.

У загальній групі хворих реактивну гіперемію за допомогою ППЗВ перший раз визначали в середньому через  $(13,8 \pm 1,5)$  год від розвитку симптомів ГІМ (протягом приблизно 10 год від госпіталізації) та другий раз – на 7-му добу захворювання.

Виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ протягом 1-ї доби ГІМ з наступним збільшенням цього показника в динаміці спостереження (табл. 3).

Структуру результатів ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду представлено на рис. 2. Майже половина (43,05 %) хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST у 1-шу добу захворювання мали значне порушення результатів проби з реактивною гіперемією (приріст діаметра плечової артерії менший за 5 %). У динаміці госпітального періоду захворювання відзначено суттєве зменшення кількості хворих з парадоксальною реакцією (приріст  $\leq 0$ ) при проведенні проби (16,56 %

Таблиця 3  
Результати ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду ( $M \pm m$ )

Діаметр плечової артерії	1-ша доба	7-ма доба	P
Вихідний, мм	$4,60 \pm 0,52$	$4,36 \pm 0,49$	0,001
Кінцевий, мм	$4,89 \pm 0,51$	$4,71 \pm 0,49$	0,016
Приріст, %	$6,41 \pm 0,53$	$8,25 \pm 0,49$	0,014

у 1-шу добу проти 9,27 % на 7-му добу відповідно,  $P=0,042$ ) та збільшення хворих з адекватною відповіддю на ППЗВ. Приріст діаметра плечової артерії на 10 % та більше спостерігали у 23,84 % хворих у 1-шу добу та у 36,44 % на 7-му–10-ту добу ( $P=0,017$ ). Утім кількість хворих з проміжними значеннями ППЗВ майже не змінювалася.

Приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у всіх основних клініко-анамнестичних підгрупах суттєво не відрізнявся від такого в загальній групі хворих. Утім, хворі молодшого віку (менш ніж 50 років) та пацієнти

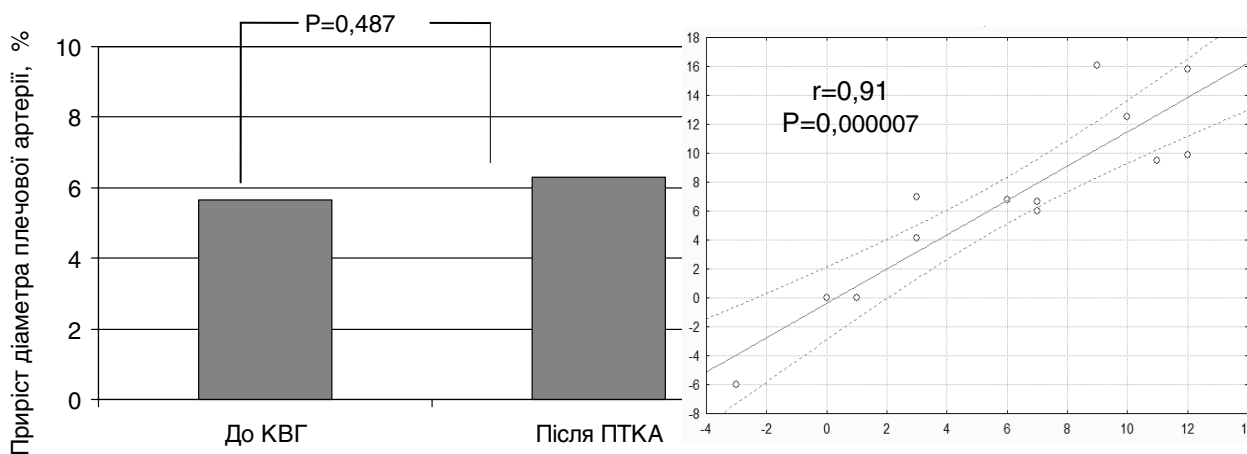


Рис. 1. Результати ППЗВ у першу добу ГІМ до КВГ та після проведення первинної ПТКА.

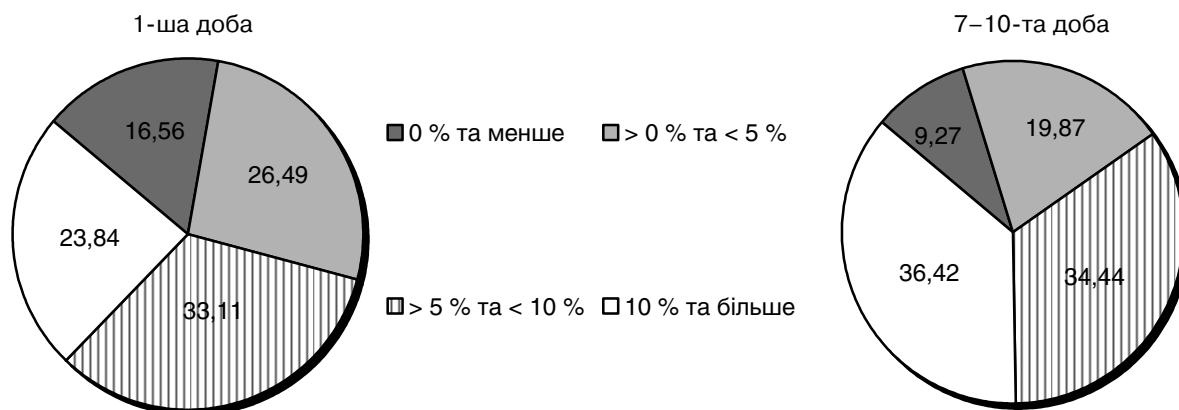


Рис. 2. Структура результатів ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду, %.

Таблиця 4

Результати ППЗВ у хворих з ГІМ у динаміці госпітального періоду залежно від основних клініко-анамнестичних характеристик,  $M \pm t$

Характеристика групи	n	1-ша доба	7-ма доба
Загальна група хворих	151	6,41±0,53	8,25±0,49*
Цукровий діабет	16	5,67±1,57	6,14±1,20
Артеріальна гіпертензія	105	6,24±0,65	7,45±0,59
Куріння	84	7,06±0,78	8,28±0,62
Жінки	21	5,77±1,18	7,43±1,39
Вік ≥ 70 років	14	5,57±1,31	6,03±1,67
Вік ≤ 50 років	37	6,63±1,14	6,26±1,08
Індекс маси тіла > 30 кг/м <sup>2</sup>	41	5,51±1,22	6,75±1,11
Стабільна стенокардія в анамнезі	36	6,03±0,87	7,03±0,94
ХСН в анамнезі	9	5,77±1,98	4,95±1,54

**Примітка.** \* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у 1-шу добу ( $P=0,01$ ).

з анамнезом хронічної серцевої недостатності (ХСН) мали гірші результати ППЗВ на 7-му добу (табл. 4).

Результати ППЗВ не залежали від локалізації ГІМ і становили: (6,74±0,77) % – у хворих з переважним ураженням передньої стінки та (6,10±0,77) % – з ураженням задньої стінки лівого шлуночка.

Таким чином, хворі з ГІМ з елевацією сегмента ST характеризуються початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ, що свідчить про порушення ендотеліальної функції у 1-шу добу з наступним її поліпшенням на тлі сучасного лікування. Результати ППЗВ у 1-шу добу у хворих з ГІМ не залежали від основних клініко-анамнестичних характеристик та локалізації ГІМ. Ці дещо несподівані результати свідчать про те, що причини ендотеліальної дисфункції в момент розвитку ГКС відрізняються від таких у хворих зі стабільними формами ішемічної хвороби серця. Подібні результати отримані і в дослідженні S.M. Chen та співавт. у пацієнтів з ГІМ молодого віку [6].

Для подальшого аналізу всіх хворих розділили на дві групи залежно від результатів ППЗВ у 1-шу добу ГІМ. Як граничний критерій використовували округлене значення медіани – 5 % (медіана – 5,47 %). I групу становили 86 хворих з приростом діаметра плечової артерії ≥ 5 % (віком у середньому (56,8±1,1) року), II групу – 65 хворих з приростом < 5 % (віком у середньому (55,8±1,3) року). Серед пацієнтів II групи також виділено підгрупу IIA (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (при-

Таблиця 5

Клініко-анамнестична характеристика хворих з ГІМ

Показник	I група (n=86)	II група (n=65)
Чоловіча стать	73 (84,88 %)	57 (87,69 %)
Артеріальна гіпертензія	60 (69,77 %)	45 (69,23 %)
Цукровий діабет	10 (11,63 %)	6 (9,23 %)
Куріння	46 (53,49 %)	38 (58,46 %)
Індекс маси тіла > 30 кг/м <sup>2</sup>	22 (25,58 %)	19 (29,23 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	22 (25,58 %)	14 (21,54 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	11 (12,79 %)	3 (4,62 %)
ХСН в анамнезі	5 (5,81 %)	4 (6,15 %)
Передня локалізація ГІМ	47 (54,65 %)	39 (60,00 %)
Поширення на бічну стінку	32 (37,21 %)	24 (36,92 %)
Первинна ПТКА	61 (70,93 %)	50 (76,92 %)
Тромболітична терапія	13 (15,12 %)	14 (21,54 %)
Без реваскуляризації протягом 1-ї доби	16 (18,60 %)	5 (7,69 %)*

**Примітка.** \* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у 1-шу добу ( $P=0,048$ ).

ріст ≤ 0). Час від розвитку симптомів до госпіталізації у пацієнтів I групи становив (4,49±0,52) год, у хворих II групи – (4,44±0,61) год. Основні клініко-анамнестичні характеристики хворих та характеристики ГІМ представлено в табл. 5. Значущої різниці між групами за цими показниками не спостерігали.

Утім, на момент госпіталізації ознаки спонтанної реперфузії інфарктзалежної ВА (не проводилася реваскуляризація протягом 1-ї доби) мали 18,6 % осіб I групи та 7,69 % осіб II групи ( $P=0,048$ ). Отримані дані можуть свідчити про кращу активність фібринолітичної системи у хворих з меншою дисфункцією ендотелію.

Аналіз лабораторних даних також не виявив суттєвої різниці між групами щодо рівня маркерів системного запалення, показників ліпідного спектра крові та функції нирок (табл. 6). Однак у хворих II групи були значно вищі показники глюкози крові при госпіталізації: (7,42±0,26) ммоль/л у I групі проти (8,33±0,47) ммоль/л у II групі ( $P=0,038$ ). Ці дані цікаві з огляду на те, що групи суттєво не відрізнялися за кількістю хворих із супутнім цукровим діабетом (11,63 % у I групі проти 9,23 % у II групі,  $P=0,638$ ). Таке підвищення рівня глюкози, найбільш вірогідно, є стресовим.

Раніше вже було показано, що «стресова» гіперглікемія асоціюється з розвитком мікровазкулярної обструкції [12]. За даними публікацій,

Таблиця 6  
Дані лабораторних досліджень у хворих з ГІМ

Показник	I група (n=86)	II група (n=65)
С-реактивний білок, г/л <sup>1</sup>	6,09±0,52	6,25±0,77
Фібриноген, г/л <sup>1</sup>	3,21±0,11	3,10±0,11
Рівень лейкоцитів, ·10 <sup>9</sup> /л <sup>1</sup>	10,21±0,41	10,00±0,37
Загальний холестерин, ммоль/л	6,00±0,19	5,99±0,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,82±0,16	3,67±0,19
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,03	1,38±0,03
Тригліцериди, ммоль/л	1,89±0,18	2,16±0,18
Креатинін, мкмоль/л	89,77±2,60	90,18±2,93
Кліренс креатиніну, мл/хв	115,86±4,06	121,04±4,89
Глюкоза крові (перший забір крові), ммоль/л	7,42±0,26	8,33±0,47*

**Примітка.** <sup>1</sup> Показник визначали у 71 пацієнта I групи і 51 хворого II групи. \* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у 1-шу добу (P=0,038). ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

гіперглікемія у пацієнтів із ГІМ з елевацією сегмента ST, в яких рівень глікозильованого гемоглобіну в межах норми (що свідчить про гострий, або «стресовий» характер гіперглікемії), пов'язана з більшим розміром некрозу міокарда, погіршенням контрактильної функції лівого шлуночка та несприятливим перебігом госпітального та постгоспітального періодів захворювання [12, 17]. У нашому дослідженні виявили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем глюкози на момент госпіталізації та результатами проби з реактивною гіперемією у 1-шу добу ГІМ (r=-0,29, P=0,004). В умовах гіперглікемії ендотеліальні клітини зменшують продукцію NO [7]. Одночасно спостерігали активацію ядерного фактора κB, експресію генів запалення та збільшення адгезії лейкоцитів [18, 22]. Минуща гіперглікемія призводить до експресії молекул адгезії VCAM-1 та MCP-1, яка зберігається протягом деякого часу після нормалізації рівня глюкози [22]. Таким чином, як постійна так і минуща гіперглікемія здатна спричинити ендотеліальну дисфункцію за механізмами, дуже схожими на ті, які беруть участь у розвитку системного запалення. З іншого боку, порушення мікроциркуляції на тлі погіршення функціонального стану ендотелію можуть викликати розвиток «стресової» гіперглікемії. Не виключено також, що у хворих з ГІС «стресова» гіперглікемія та ендотеліальна дисфункція є наслідком дії інших чинників та розвиваються паралельно, підтримуючи один одного.

Таблиця 7  
Перебіг госпітального періоду захворювання

Показник	I група (n=86)	II група (n=65)	Підгрупа IIA (n=24)
ГЛШН II–III класу за Killip			
1-ша доба	12 (13,95 %)	15 (23,81 %)	4 (16,67 %)
2-га доба	10 (11,63 %)	10 (15,38 %)	4 (16,67 %)
3-тя доба	5 (6,02 %)	10 (15,38 %)*	4 (16,67 %)
5-та доба	2 (2,33 %)	7 (10,77 %)*	3 (12,50 %)*
ФШ/ШТ	8 (9,30 %)	7 (10,77 %)	3 (12,50 %)
АВ-блокада 2–3-го ступеня	3 (3,49 %)	4 (6,15 %)	3 (12,5 %)
ФП	1 (1,16 %)	2 (3,08 %)	1 (4,17 %)
Рання післяінфарктна стенокардія	8 (9,30 %)	4 (6,15 %)	2 (8,33 %)
Рецидив інфаркту міокарда	1 (1,16 %)	3 (4,62 %)	1 (4,17 %)
Смерть	0	3 (4,62 %)*	2 (8,34 %)*

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи (P<0,05). АВ-блокада – атріо-вентрикулярна блокада.

Проаналізовано перебіг госпітального періоду ГІМ залежно від результатів ППЗВ (табл. 7). За відсутності суттєвих відмінностей між групами за частотою реєстрації гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) (II–III класу за Killip) на момент госпіталізації, починаючи з 3-ї доби ГІМ, вияви гострої серцевої недостатності значно частіше спостерігали в пацієнтів II групи. Незважаючи на відносно невелику кількість хворих, залучених у дослідження, та відносно малий рівень госпітальної летальності у загальній групі (1,99 %), усі померлі хворі мали порушення ендотеліальної функції (ППЗВ < 5 %) при першому дослідженні, що стало причиною статистично значущих відмінностей між групами за цим показником. Дещо несподіваною стала відсутність суттєвої різниці між групами за частотою розвитку ішемічних подій: ранньої післяінфарктної стенокардії та рецидиву інфаркту міокарда. Це може бути обумовлено більшою кількістю хворих без ревазуляризації у 1-шу добу у I групі. Найгірші результати перебігу госпітального періоду захворювання відзначені у підгрупі IIA: значно частіший розвиток ускладнень – гострої серцевої недостатності, блокад серця та смерті (див. табл. 7).

КВГ протягом 1-ї доби захворювання проведено в 111 хворих. Одно-, дво- та трисудинне ураження ВА, а також ураження стовбура лівої

Таблиця 8  
Ураження вінцевих артерій у хворих з ГІМ

Ураження ВА	I група (n=61)	II група (n=50)
Односудинне	26 (42,62 %)	23 (46,00 %)
Двосудинне	22 (36,07 %)	17 (34,00 %)
Трисудинне	9 (14,75 %)	6 (12,00 %)
Стовбур лівої ВА	4 (6,56 %)	4 (8,00 %)

ВА з однаковою частотою виявляли у хворих обох груп (табл. 8).

Результати оцінки стану епікардіального кровотоку та міокардіальної перфузії на момент аналізу були доступні у 85 пацієнтів (I група – 43 пацієнти та II група – 42 пацієнти, з них 17 пацієнтів з підгрупи IIA). До проведення первинного ПТКА 5 пацієнтам I групи та 3 пацієнтам II групи проведено фібринолітичну терапію тенектеплазою (11,6 % у I групі проти 7,14 % у II групі,  $P=0,410$ ). При проведенні КВГ не виявлено суттєвих відмінностей за станом епікардіального кровотоку між групами (табл. 9). Закрити ВА виявлено у 67,4 % пацієнтів I групи та 71,4 % пацієнтів II групи ( $P=0,805$ ), а також у 82,4 % пацієнтів підгрупи IIA ( $P=0,255$  порівняно з I групою). Стентування ВА проведено у 41 (95,3 %) хворого I групи, 39 (92,9 %) хворих II групи та 16 (94,1 %) хворих підгрупи IIA ( $P>0,05$  при порівнянні між групами). Кількість використовуваних стентів у середньому становила  $1,16\pm 0,05$  у пацієнтів I групи та  $1,09\pm 0,04$  у пацієнтів II групи. Стан епікардіального кровотоку у хворих двох груп після ПТКА також суттєво не відрізнявся: кровотік TIMI 3 визначався у 88,4 % пацієнтів I групи та 92,9 % пацієнтів II групи, а також у 88,2 % у підгрупі IIA ( $P>0,05$  при порівнянні між групами).

Проведено порівняльну оцінку результатів ППЗВ у хворих, які на момент виконання КВГ мали відкриту (TIMI 2–3 – 26 (30,59 %) хворих) та закрити (TIMI 0–1 – 59 (69,41 %) хворих) ВА. Виявлено, що пацієнти зі спонтанною реканалізацією інфарктзалежної ВА мали значно кращі показники ППЗВ у 1-шу добу ГІМ ( $(8,76\pm 1,73)$  проти  $(5,21\pm 0,83)$  % відповідно,  $P=0,045$ ). У I групі також виявлено значно більше хворих, яким не проводили ревазуляризацію протягом 1-ї доби у зв'язку з неінвазивними ознаками спонтанної реканалізації (18,60 % в I групі проти 7,69 % в II групі відповідно,  $P=0,048$ ).

Отримані дані дозволили припустити, що у хворих з результатами ППЗВ  $> 5$  % відбувається активація фібринолізу, яка забезпечує більш час-

Таблиця 9  
Стан епікардіального кровотоку до та після первинної ПТКА у хворих з ГІМ

Показник	I група (n=43)	II група (n=42)
До ПТКА		
TIMI 0–1	29 (67,44 %)	30 (71,43 %)
TIMI 2	12 (27,91 %)	9 (21,43 %)
TIMI 3	2 (4,65 %)	3 (7,14 %)
Після ПТКА		
TIMI 0–1	0	0
TIMI 2	5 (11,63 %)	3 (7,14 %)
TIMI 3	38 (88,37 %)	39 (92,86 %)

ту та повну реканалізацію ВА. Раніше було показано, що внутрішньоартеріальна інфузія ацетилхоліну (агоніст ендотелію) сприяє швидкому вивільненню тканинного активатора плазміногену, втім блокада ендотеліальної NO-синтетази ( $N^G$ -мометил – L-аргінін) призводить до значного зниження його рівня. Це вказує, що виділення тканинного активатора плазміногену – деякою мірою NO-залежний процес. NO також є активним регулятором процесів тромбоутворення: при агрегації тромбоцитів запускається NO-залежний механізм зворотного зв'язку, обмежуючи цей процес. Першою ланкою цього механізму є вивільнення NO з самих тромбоцитів, що задіяні в процесі тромбоутворення. Друга ланка – це взаємодія тромбоцитів та клітин ендотелію, яка реалізується завдяки вивільненню АДФ з активованих тромбоцитів, що активує ендотеліальну NO-синтетазу (eNOS). Ендотеліальний NO у подальшому запобігає агрегації тромбоцитів та протидіє вазоконстрикторним ефектам тромбоксану  $A_2$  і серотоніну. В умовах дефіциту ендотеліального NO цей захисний механізм не працює, що сприяє вазоконстрикції та тромбоутворенню [9, 25]. Вважається, що дисфункція ендотелію також призводить до зниження рівня тромбомодуліну – білка, який блокує здатність тромбіну розщеплювати фібриноген та активує протеїн C [9]. Саме ці механізми, ймовірно, лежать в основі взаємодії ендотелію і процесів тромбоутворення/фібринолізу, та пояснюють отримані дані. Підтвердженням взаємозв'язку ендотеліальної функції та фібринолізу можуть також служити наші попередні дані щодо зниження ефективності тромболітичної терапії у хворих з поліморфізмом гена eNOS [2].

Виявлені суттєві відмінності між групами при оцінці результатів ревазуляризації за методикою MBG (табл. 10).

Таблиця 10

Стан міокардіальної перфузії після первинної ПТКА у хворих з ГІМ

Показник	I група (n=43)	II група (n=42)	Підгрупа ІІА (n=17)
MBG 1	1 (2,33 %)	4 (9,52 %)	3 (17,65 %)*
MBG 2	6 (13,95 %)	10 (23,81 %)	4 (23,53 %)
MBG 3	36 (83,72 %)	28 (66,67 %)*	10 (58,82 %)*

**Примітка.** \* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у пацієнтів I групи ( $P < 0,05$ ).

Ця методика дозволяє оцінити міокардіальну перфузію на рівні мікроциркуляції та суттєво доповнює оцінку епікардіального кровотоку за ТІМІ [13]. У низці досліджень саме оцінка за шкалою MBG виявилася найбільш чутливим маркером розвитку несприятливих серцево-судинних ускладнень і смерті після проведення ПТКА у хворих з ГІМ, незалежно від стану епікардіального кровотоку [3, 13, 23]. Методика MBG передбачає бальну (від 0 до 3) оцінку міокардіальної перфузії. При цьому синдром «невідновленого кровотоку» (no reflow) визначається у хворих з оцінкою 0–1 бал, 2 бали за MBG характеризують синдром «уповільненого кровотоку» (slow reflow) та 3 бали – повне відновлення кровопостачання на рівні мікроциркуляції [23, 30]. У нашому дослідженні хворі II групи мали тенденцію, яка набувала статистичної значущості в підгрупі ІІА, до більш частого розвитку синдрому no-reflow. Утім хворі I групи характеризувалися значно кращим відновленням мікроциркуляторного кровотоку після проведення первинної ПТКА.

Зворотний аналіз виявив, що хворі з оцінкою мікроциркуляторної перфузії MBG 3 мали значно кращі результати ППЗВ, ніж хворі із синдромом «уповільненого» або «невідновленого» мікроциркуляторного кровотоку. Так, приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ становив  $(7,15 \pm 1,00)$  % у хворих з MBG 3;  $(4,00 \pm 0,68)$  % – у хворих з MBG 2 ( $P=0,092$  порівняно з MBG 3) та  $(1,31 \pm 2,68)$  % – у хворих з MBG 1 ( $P=0,130$  порівняно з MBG 3). Відсутність статистичної достовірності можна пояснити малою кількістю хворих з MBG 0–2 та варіабельністю результатів проби. Втім, якщо об'єднати хворих з «уповільненим» та «невідновленим» кровотоком, то результати набувають достовірності ( $(7,15 \pm 1,00)$  % при MBG 3 проти  $(3,36 \pm 0,96)$  % при MBG 1–2;  $P=0,039$ ).

На сьогодні немає єдиної концепції розвитку синдрому no-reflow. Вважають, що цей синдром

є мультифакторним за своєю природою, але можна виділити 4 основних патогенетичних складових, участь яких визначається як індивідуальними особливостями, так і часом від розвитку ГКС до проведення реваскуляризації. До цих патогенетичних механізмів відносять: ішемічне та реперфузійне пошкодження, дистальну емболізацію та чутливість мікроциркуляції до пошкодження, яка характеризує генетичну або набуту схильність до розвитку цього синдрому [20]. Усі ці патогенетичні механізми описують теорію вторинного (щодо процесів у епікардіальних ВА) пошкодження мікроциркуляції міокарда. Але пояснити тільки за допомогою цієї теорії велику різноманітність клінічних виявів (відсутність скарг, стабільні стенокардія, ГКС з елевацією сегмента ST та без елевації) при морфологічно однакових пошкодженнях атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях досить складно. Не дуже вкладається в цю теорію також значне збільшення ризику повторних коронарних подій протягом перших місяців після ГІМ. На сьогодні багато фактів свідчить про те, що порушення міокардіальної мікроциркуляції можуть передувати дестабілізації атеросклеротичної бляшки і розвитку атеротромбозу і мають суттєву роль у патогенезі гострого коронарного синдрому та розвитку синдрому «невідновленого» кровотоку [16].

У низці досліджень у пацієнтів з ГІМ показано суттєве зменшення коронарного кровотоку (приблизно на 50 %) у ВА, які не обумовлювали розвиток інфаркту [8]. При цьому погіршення кровотоку спостерігали як до, так і після відновлення магістрального кровотоку в інфарктзалежній ВА під час первинної ПТКА, що свідчить швидше на користь глобальних, ніж локальних, порушень міокардіальної мікроциркуляції у хворих з ГІМ [27]. У пацієнтів без значущих стенозів ВА проведення проби з внутрішньокоронарним введенням ацетилхоліну дозволяло виявити групу з високим ризиком серцево-судинних ускладнень (зокрема ГКС) у майбутньому (знижений коронарний резерв), що свідчить про участь ендотеліальної дисфункції в патогенезі цих ускладнень [4]. Такий самий зв'язок між зниженням коронарного резерву та збільшенням кількості перипроцедурних ускладнень та серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження було показано і для пацієнтів, яким проводили ПТКА у зв'язку з наявністю значущого ураження ВА. На підтримку ролі ендотеліальної

дисфункції у розвитку синдрому no-reflow виступають також результати проспективних та ретроспективних досліджень з використанням статинів для запобігання його розвитку. В одному з досліджень прийом статинів до розвитку ГІМ передньої локалізації дозволяв на 74 % зменшити ймовірність розвитку синдрому «невідновленого кровотоку» після проведення первинної ПТКА [11]. Результати реєстрів також свідчать, що прийом статинів до розвитку ГІМ або їх призначення у 1-шу добу ГІМ дозволяє запобігти серцево-судинним ускладненням у післяінфарктний період, тоді як відміна цих препаратів при розвитку ГІМ асоціюється з найгіршими результатами [15]. Більше того, призначення великих доз статинів безпосередньо перед проведенням первинної ПТКА дозволяло зменшити розмір інфаркту міокарда та запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень [21]. Збільшення частоти випадків спонтанної реканалізації інфарктзалежної ВА та зменшення розмірів інфаркту міокарда було також продемонстровано при застосуванні інгібіторів АПФ (поліпшують функцію ендотелію) у передінфарктний період [14].

## Висновки

1. Хворі з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST характеризуються низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні проби з потокозалежною вазодилатацією в першу добу, що свідчить про початкові порушення ендотеліальної функції з подальшим її поліпшенням на тлі сучасного лікування.

2. Результати проби з потокозалежною вазодилатацією в першу добу у хворих з гострим інфарктом міокарда не залежать від основних клініко-анамнестичних характеристик, переважної локалізації інфаркту міокарда та ступеня ураження вінцевих артерій, але корелюють з рівнем глюкози на момент госпіталізації.

3. Ендотеліальна дисфункція в першу добу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST асоціюється з рідшою спонтанною реканалізацією інфарктзалежної вінцевої артерії та частішим розвитком синдрому no-reflow після проведення первинної перкутанної транслюмінальної ангіопластики, що може обумовлювати більшу частоту випадків внутрішньогоспітальних ускладнень.

## Література

1. Пархоменко А.Н., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркин О.И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами-распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения // Укр. кардіол. журн.– 2009.– Додаток 1. – С. 15–24.
3. Brener S.J., Dizon J., Mehran R. et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the HORIZONS-AMI trial // Amer. Heart J.– 2013.– Vol. 166 (4).– P. 676–683.
4. Britten M.B., Zeiher A.M., Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome // Coron. Artery Dis.– 2004.– Vol. 15.– P. 259–264.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340.– P. 1111–1115.
6. Chen S.M., Tsai T.H., Hang C.L. et al. Endothelial dysfunction in young patients with acute ST-elevation myocardial infarction // Heart Vessels.– 2011.– Vol. 26 (1).– P. 2–9.
7. Du X.L., Edelstein D., Dimmeler S. et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site // J. Clin. Investigation.– 2001.– Vol. 108 (9).– P. 1341–1348.
8. Gibson C.M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs // Circulation.– 2000. – Vol. 101.– P. 125–130.
9. Gregory Y.H. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors and endothelial functions in women undergoing surgical menopause: implications for prevention for atherosclerosis // Am. Heart J.– 1997.– Vol. 134 (4).– P. 164–771.
10. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation.– 2001.– Vol. 104 (22).– P. 2673–2678.
11. Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27.– P. 534–539.
12. Jensen C.J., Eberle H.C., Nassenstein K. et al. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI // Clin. Res. Cardiol.– 2011.– Vol. 100 (8).– P. 649–659.
13. Kampinga M.A., Nijsten M.W., Gu Y.L. et al. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice? // Circ. Cardiovasc. Interv.– 2010.– Vol. 3 (3).– P. 216–223.
14. Kennon S., Barakat K., Hitman G.A. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with reduced troponin release in non-ST-elevation acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol.– 2001.– Vol. 38.– P. 724–728.
15. Lenderink T., Boersma E., Gitt A.K. et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27 (15).– P. 1799–1804.
16. Lerman A., Holmes D.R., Herrmann J., Gersh B.J. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28 (7).– P. 788–797.
17. Liu Y., Yang Y.M., Zhu J. et al. Haemoglobin A(1c), acute



- hyperglycaemia and short-term prognosis in patients without diabetes following acute ST-segment elevation myocardial infarction // *Diabet. Med.*– 2012.– Vol. 29 (12).– P. 1493–1500.
18. Luppi P., Cifarelli V., Tse H. et al. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor- $\kappa$ B pathway // *Diabetologia.*– 2008.– Vol. 51 (8).– P. 1534–1543.
19. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.*– 1995.– Vol. 118.– P. 81–90.
20. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L., Crea F. Myocardial no-reflow in humans // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 281–292.
21. Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 (12).– P. 1272–1278.
22. Piga R., Naito Y., Kokura S. et al. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells // *Atherosclerosis.*– 2007.– Vol. 193 (2).– P. 328–334.
23. Prasad S., Meredith I.T. Current Approach to Slow Flow and No-Reflow A preventive approach appears to be the best strategy based on current understanding of this phenomenon // *Cardiac. Interventions. Today.*– 2008.– N 1.– P 43–51.
24. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101.– P. 1899–1906.
25. Shechter M., Shechter A., Hod H. et al. Brachial artery endothelial function predicts platelet function in control subjects and in patients with acute myocardial infarction // *Platelets.*– 2012.– Vol. 23 (3).– P. 202–210.
26. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33 (20).– P. 569–619.
27. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101.– P. 948–954.
28. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group // *New Engl J. Med.*– 1985.– Vol. 312 (14).– P. 932–936.
29. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2011.– Vol. 300.– P. 2–12.
30. Van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. et al. Angiographic assesment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction myocardial blush grade // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 2302–2306.

Надійшла 13.03.2016 р.

### Эндотелийзависимая вазодилатация у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST и восстановленным коронарным кровотоком: механизмы развития и значение для клинического течения заболевания

Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко, А.А. Степура, О.И. Иркин, Д.А. Белый, А.В. Шумаков, А.А. Сопко, Ю.Н. Соколов

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

**Цель работы** – оценить функцию эндотелия в динамике острого периода инфаркта миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST по результатам пробы с потокозависимой вазодилатацией и определить связь ее нарушений с развитием синдрома «невозобновленного кровотока» и осложнениями госпитального периода заболевания.

**Материал и методы.** В исследование включен 151 пациент с острым коронарным синдромом с элевацией ST. Больные поступили в течение первых 12 ч от развития симптомов заболевания. У всех пациентов проведена проба с потокозависимой вазодилатацией (ППЗВ) при поступлении (в среднем через  $(13,8 \pm 1,5)$  ч от развития симптоматики) и на 7-е сутки.

**Результаты.** Выявлено, что пациенты с острым ИМ с элевацией ST характеризуются снижением прироста диаметра плечевой артерии при проведении ППЗВ в 1-е сутки с последующим ее улучшением на фоне современной терапии ( $P=0,014$ ). Результаты ППЗВ в 1-е сутки не зависели от основных клинико-anamnestических характеристик, локализации острого ИМ и выраженности поражения венечных артерий, но коррелировали с исходным уровнем глюкозы ( $r=-0,29$ ,  $P=0,004$ ).

**Выводы.** Снижение прироста диаметра плечевой артерии  $< 5\%$  при проведении ППЗВ ассоциировалось с более редкой спонтанной реканализацией инфарктзависимой венечной артерии и более частым развитием синдрома no-reflow после первичной ангиопластики, что обусловило большую вероятность внутригоспитальных осложнений (развитие острой левожелудочковой недостаточности, смерть) в этой группе. Наихудшие результаты течения госпитального периода отмечены у больных с парадоксальной реакцией при проведении ППЗВ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, проба с потокозависимой вазодилатацией, эндотелиальная дисфункция, синдром no-reflow.

## The endothelium-dependent vasodilation in revascularized patients with ST elevation acute coronary syndrome and patent infarct-related coronary artery: mechanisms and implications for the clinical course of the disease

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko, A.O. Stepura, O.I. Irkin, D.O. Belyi, O.V. Shumakov, O.O. Sopko, Yu.M. Sokolov

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to assess flow-dependent vasodilation in acute phase of STEMI and determine the association of impaired reactive hyperemia with no-/slow-reflow syndrome development and clinical complications of STEMI. Decreased flow-mediated brachial artery dilation (FMD) was associated with death and cardiovascular events in different categories of patients but was not thoroughly studied in recent acute MI.

**Material and methods.** 151 patients with ST elevation MI were investigated. All patients were admitted during first 12 hours after symptoms onset and treated according to current guidelines. Endothelium-dependent FMD was measured using high-resolution ultrasound at admission ( $13.8 \pm 1.5$  hours after MI onset) and at day 7.

**Results.** Patients with recent ST elevation MI had initially reduced brachial artery FMD with further improvement of endothelial function to day 7 ( $6.41 \pm 0.53$  % at day 1 vs  $8.25 \pm 0.49$  % at day 7,  $P=0.014$ ). The results of FMD test at the day of admission were not associated with any of the major risk factors, MI characteristics or initial laboratory markers, except glucose level ( $r=-0.29$ ,  $P=0.004$ ).

**Conclusions.** Patients with preserved endothelial function at day 1 significantly more often had complete recovery of coronary microcirculation (Myocardial Blush Grade 3) after primary PTCA ( $83.7$  % of patients with  $FMD \geq 5$  % vs  $66.7$  % of patients with  $FMD < 5$  %,  $P=0.047$ ). Impaired reactive hyperemia ( $FMD < 5$  %) was associated with no- /slow-reflow development and complicated index hospitalisation (death and acute heart failure development). The worst hospital outcomes were observed in patients with  $FMD \leq 0$  %.

**Key words:** acute coronary syndrome, flow-mediated brachial artery dilation, endothelial dysfunction, no-reflow.