

# ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА Т.П.

Пронько<sup>1</sup>, к.м.н., доцент; В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, д.м.н., профессор; Р.А. Анисим<sup>2</sup>; Н.Е. Торяник<sup>2</sup>

1 - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

*В работе проведена оценка влияния тромболитической терапии на показатели функции эндотелия у пожилых больных инфарктом миокарда. В группе тромболитической терапии исходно отмечались более низкие значения эндотелийзависимой вазодилатации, С-реактивного белка. После проведенного стационарного лечения в данной группе улучшилась функция эндотелия, снижился уровень С-реактивного белка. В группе без тромболитической терапии, значимой динамики эндотелийзависимой вазодилатации не было.*

**Ключевые слова:** тромболитическая терапия, пожилые больные, инфаркт миокарда, дисфункция эндотелия.

*We have evaluated influence of thrombolytic therapy on endothelial function in senior patients with myocardial infarction. Initially lower values of endothelium-dependent vasodilatation and C-reactive protein were observed in the group of thrombolytic therapy. Endothelial function improved and C reactive protein levels decreased in this group after hospital treatment. There was no significant dynamics of endothelium-dependent vasodilatation in the group without thrombolytic therapy.*

**Key words:** thrombolytic therapy, seniors, myocardial infarction, endothelial dysfunction.

## Введение

В настоящее время доказано, что основной причиной развивающегося инфаркта миокарда (ИМ) является тромбоз коронарных артерий, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью. Поэтому основной патогенетический метод лечения ИМ – это скорейшее восстановление проходимости пораженной инфаркт-связанной артерии, а также борьба с её реокклюзией [4, 18]. С целью восстановления коронарного кровотока в настоящее время используются тромболитическая терапия (ТЛТ), ангиопластика, аортокоронарное шунтирование. Сегодня ТЛТ остается одним из доступных путей достижения коронарной реперфузии у больных ИМ.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) признана одним из наиболее значимых механизмов, через который реализуется действие всех факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 12]. В современной фундаментальной кардиологии ключевая роль в запуске ДЭ отводится окислительному стрессу – процессу, заключающемуся во внутриклеточном накоплении свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцитов [8]. Иницируют эти процессы известные факторы риска развития ИБС. Латентный воспалительный процесс также играет большую роль в развитии дисфункции эндотелия и атеросклероза, в дестабилизации бляшек [11, 15]. Одним из маркеров активности сосудистого воспаления является С-реактивный белок (СРБ) [1, 6, 9].

Зачастую многочисленные многоцентровые исследования проводятся с участием пациентов трудоспособного возраста. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ТЛТ на показатели функции эндотелия у пожилых больных ИМ.

## Материалы и методы

Обследованы 52 больных ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте от 60 до 74 лет. Диагноз ИМ ставили на основании клинической картины, изменений ЭКГ и повышения уровня тропонина. Все больные получали базисную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, прямыми антикоагулянтами (нефракционированным гепарином или

низкомолекулярными гепаринами), антиагрегантами (аспирин и/или клопидогрелем), статинами и нитратами. В зависимости от проведения ТЛТ больные были поделены на 2 группы. В группу 1 вошли 26 пациентов, которым проводилась ТЛТ стрептокиназой 1,5 млн МЕ (стрептокиназа, Белмедпрепараты, РБ). В группу 2 вошли 26 пациентов, которым ТЛТ не проводилась из-за наличия противопоказаний. Контрольную группу составили 37 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения (ССН) функциональный класс II-III в возрасте от 60 до 74 лет. Диагноз ССН ставили по наличию типичных ангинозных болей и данных инструментальных исследований: ЭКГ, велоэргометрических проб. Критериями исключения из исследования были: возраст моложе 60 лет, наличие хронической обструктивной болезни легких, почечной или печеночной недостаточности, острых инфекционных процессов, аллергических заболеваний, обострений хронических заболеваний.

Исследование функции эндотелия проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь). Изучали исходные реовазографические параметры. Затем изучали эндотелийзависимый (ЭЗВД) ответ. Стимулом, вызывающим ЭЗВД, была реактивная гиперемия, создаваемая наложением на плечо манжетки, давление в которой повышали до 240-270 мм рт. ст. в течение 5 минут. Изменение максимальной скорости кровотока на 60-й секунде после реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине  $\square dz/dt$ , %. Критерием дисфункции эндотелия (ДЭ) считали показатель  $\square dz/dt$  на реактивную гиперемии менее 12% [5, 7].

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) исследовали по сосудам мышечного типа. Измерение СРПВ осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь). СРПВ рассчитывается этим прибором автоматически [7].

Исследование уровня СРБ проводили конкурентным иммуноферментным методом (ELISA) с помощью реактивов фирмы DRG International (Германия), на аппарате Tecan Sunrise (Австрия). Нижняя граница определения СРБ составляла 0,1 мг/л. Забор крови и инструментальные исследования осуществляли утром натощак на

2-3 сутки от момента развития ИМ и при выписке больных из стационара (на 14-16 сутки от момента развития ИМ).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы STATISTICA 6.0. Полученные результаты представлены в виде медианы с межквартильным интервалом (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, три независимые группы сравнивали с применением ANOVA по Краскелу-Уоллису с последующим попарным сравнением по Манну-Уитни. Для оценки динамических изменений использовали W-критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатели	Группа 1, n=26 Больные ИМ (ТЛТ)	Группа 2, n=26 Больные ИМ (без ТЛТ)	Больные ССН, n=37
Возраст, лет	68,8±5,8	70,7±8,6	70,5±8,6
Мужчины/женщины	16/10	15/11	16/21
Передний/задний ИМ	16/10	13/13	-
Продолжительность ИБС, лет	9,0±5,9	10,8±7,4	12,63±7,5
Наличие в анамнезе ИМ	3 (11,5%)	5 (19,2%)	12 (32,4%)
Сопутствующая АГ	24 (92,3%)	21 (80,7%)	31 (83,7%)
Сопутствующий СД	6 (23%)	6 (23%)	7 (18,9%)
ИМТ	29,07±4,9	28,51±4,3	30,3±3,78
ОХС, ммоль/л	6,0±1,25	5,76±1,67	5,37±1,06
Креатинин, мкмоль/л	102,9±23,8	102,6±29,7	98,4±17,7
Тропонин	24,4±17,73	6,34±6,6	0,11±0,12

Примечание. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТЛТ – тромболитическая терапия.

Гипотеза о существовании различий между исследуемыми группами по показателям функции эндотелия проверена с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Различия обнаружены по значениям исходной ЭЗВД ( $p=0,0007$ ) (таблица 2). ДЭ выявлена у 62% больных контрольной группы, у 80% больных 1 группы и у 84% больных 2 группы. Причем, парадоксальная реакция на реактивную гиперемии в виде вазоспазма отмечалась у 76,9% пациентов 1 группы и только у 53,8% пациентов 2 группы. В контрольной группе парадоксальная реакция на реактивную гиперемии была у 43,2% пациентов. После проведенного стационарного лечения ЭЗВД у больных 1 группы увеличилась ( $p < 0,05$ ), тогда как во 2 группе ЭЗВД несколько уменьшилась. Увеличение ЭЗВД после проведенной терапии было у 15 больных 1 группы (57,6%) и только у 10 больных 2 группы (38,4%).

СРПВ была повышена во всех исследуемых группах. Значимой динамики данного показателя после стационарного лечения у больных ИМ не наблюдалось.

Гипотеза о существовании различий между исследуемыми группами по значениям исходного уровня СРБ доказана с помощью критерия Краскала-Уоллиса, ( $p < 0,001$ ) (таблица 2). У больных ИМ СРБ исходно был

Таблица 2 – Показатели функции эндотелия, скорости распространения пульсовой волны, уровня СРБ в исследуемых группах

Группы	Время исследования	ЭЗВД, %	СРПВ, м/с	СРБ, мг/л
ССН (контроль)	Исходно	1,2 [-8,9; 22,2]	11,8 [8,2; 14,3]	1,68 [0,16; 4,6]
Группа 1 ИМ (ТЛТ)	Исходно	-15,3 [-24,6; -7,5] ***§	11,0 [9,0; 17,9]	15,1 [14,2; 46,5] ***
	После лечения	-2,5 [-16,2; 8,7] #	9,5 [8,5; 13,9]	9,0 [3,7; 16,1] ###
Группа 2 ИМ (без ТЛТ)	Исходно	-2,0 [-14,7; 19,6]	12,8 [8,7; 14,6]	20,2 [15,0; 50,0] ***
	После лечения	-4,6 [-21,5; 23,7]	11,4 [10,3; 13,5]	12,8 [5,6; 24,3] ###
Н по Краскелу-Уоллису, p	Исходно	14,53 p=0,0007	0,33 p=0,84	29,33 p<0,001

Примечание. \*\*\* – достоверные различия по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,001$ ; § – достоверные различия между группой 1 и группой 2,  $p < 0,05$ ; # – достоверные различия после проведенного лечения по сравнению с исходными данными,  $p < 0,05$ ; ### –  $p < 0,001$ ; ССН – стабильная стенокардия напряжения, ИМ – инфаркт миокарда, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, СРБ – С-реактивный белок.

значительно выше по сравнению с группой ССН ( $p < 0,001$ ). Повышенный уровень СРБ встречался несколько чаще в группе 2 по критерию Фишера,  $p=0,0017$ . После лечения СРБ снижался в обеих исследуемых группах, однако его значения оставались у многих пациентов выше 10 мг/л.

Таким образом, в группе больных, которым проводилась ТЛТ, исходно отмечались более низкие значения ЭЗВД и СРБ, остальные параметры были сопоставимы с выявленными во 2 группе. После проведенного стационарного лечения в группе больных, которым проводилась ТЛТ, улучшалась функция эндотелия, уменьшался уровень СРБ, тогда как в группе без ТЛТ заметной динамики ЭЗВД после проведенного лечения не было. Установленные различия могут свидетельствовать о благоприятном влиянии эффективной реперфузии на функцию эндотелия [2, 21].

### Обсуждение

Высокая частота развития парадоксальной реакции на реактивную гиперемии в виде вазоспазма как в группе контроля, так и в группах перенесших ИМ может быть в какой-то мере обусловлена возрастом пациентов. Так, в исследовании В.А. Невзоровой и соавт. у пациентов с острым коронарным синдромом парадоксальная реакция регистрировалась только у больных старше 55 лет [13]. В других исследованиях парадоксальная реакция коронарных артерий при проведении ангиографии была также отмечена в основном у пожилых пациентов ИБС [20].

Более низкие исходные значения ЭЗВД в группе больных, которым проводилась ТЛТ, можно объяснить развитием реперфузионного синдрома, характеризующегося усилением свободнорадикального окисления липидов, которое оказывает ингибирующее действие на эндотелий. Высокая концентрация пероксидов ускоряет дегенерацию оксида азота (NO), что стимулирует ангиоспазм [2, 8]. Стойкая эндотелиальная дисфункция может способствовать развитию в острый и подострый периоды ИМ диастолического варианта недостаточности кровообращения [12, 19].

В нашем исследовании, несмотря на исходно низкие значения ЭЗВД в группе, получавшей ТЛТ, в дальнейшем на 15 сутки отмечалось значимое улучшение функции эндотелия. Подобные изменения отмечены и в работе О.Л. Барбараш и соавт. [2], когда после ТЛТ альтеплазой на 15-е сутки ИМ определялось повышение концентрации стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов.

Некроз тканей при ИМ вызывает сильный острофазный ответ, при котором повышение СРБ происходит в островоспалительном диапазоне. При этом уровень СРБ связан с обширностью ИМ и тяжестью его последствий [17]. В нашем исследовании более высокие значения СРБ (по критерию Фишера) были в группе без ТЛТ. Резкое повышение концентрации СРБ в первые несколько суток после развития ИМ, по-видимому, связано с обширной областью повреждения и некроза миокарда, что приводит к активации воспаления. Тенденция к нормализации уровня СРБ к концу периода лечения в стационаре, скорее всего, обусловлена уменьшением воспаления в зоне некроза на фоне процессов рубцевания [10]. Наши результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым максимальные значения СРБ отмечались на трети суток от развития ИМ [3, 10, 14]. Однако мы не выявили связи между уровнем маркеров повреждения миокарда (тропонина и МВ фракции креатинфосфокиназы) с концентрацией СРБ, т.е. повышение СРБ, вероятно, лишь частично связано с объемом повреждения миокарда. Это подтверждается выводами и других исследований [10, 16]. Более того, само течение воспалительных процессов может определять течение острого периода ИМ и вероятность развития осложнений [11, 14].

СРБ участвует в активизации процессов воспаления и увеличении продукции эндотелина-1, что приводит к дисфункции эндотелия. СРБ, активизируя процессы перекисного окисления липидов, еще больше усугубляет дисфункцию эндотелия. Все это приводит к вазоконстрикции, повышению артериального давления, тромбообразованию и, как следствие, к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [9]. В целом, чем выше СРБ, – тем глубже дисфункция эндотелия [2, 9, 10].

### Выводы

1. У пожилых больных ИМ снижена ЭЗВД, в более 50% случаев наблюдается парадоксальная реакция на реактивную гиперемия в виде вазоспазма.

2. В группе больных, которым проводилась ТЛТ, исходно отмечались более низкие значения ЭЗВД и СРБ по сравнению с группой без ТЛТ.

3. После проведенного стационарного лечения в группе больных, которым проводилась ТЛТ, улучшалась функция эндотелия, уменьшался уровень СРБ. В группе без ТЛТ, динамики ЭЗВД после проведенного лечения не было. Установленные различия могут свидетельствовать о благоприятном влиянии эффективной реперфузии на функцию эндотелия у пожилых больных ИМ.

### Литература

1. Вельков, В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков / В.В. Вельков // Поликлиника. – 2010. – №1. – С. 18-21.
2. Влияние тромболитической терапии на показатели функции эндотелия у больных инфарктом миокарда / О.Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2007. – №10. – С. 54-58.

3. Галавич, А.С. Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца / А.С. Галавич, Э.Р. Гайнутдинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8. – С. 31-34.
4. Диагностика и лечение острых коронарных синдромов с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. Национальные рекомендации. – Минск, 2010. – 64 с.
5. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л.З. Полонский [и др.] // Медицинская панорама. – 2005. – №7. – С. 40-43.
6. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза / Ю.И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 42-46.
7. Компьютерный реограф «Импекард-М». Методика применения / А.П. Воробьев [и др.] // Минск, 2007. – 52 с.
8. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция со судистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х.М. Марков // Кардиология. – 2009. – №11. – С. 64-72.
9. Милютина, О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютина, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1. С. – 71-73.
10. Полиморфизм С1444Т гена CRP и концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови при инфаркте миокарда / Р.М. Шахнович [и др.] // Кардиология. – 2010. – №8. – С. 4-12.
11. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О.Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2011. – №3. – С. 24-30.
12. Романенко, Т.С. Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии / Т.С. Романенко, М.Г. Омеляненко, А.В. Концевая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (5). – С. 116-121.
13. Состояние функции сосудистого эндотелия при остром коронарном синдроме / В.А. Невзорова [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2004. – № 3. – С. 61-63.
14. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е.В. Шрейдер [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 20-27.
15. С-реактивный белок / А.В. Наумов [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 4. – С. 3-11.
16. Шевченко, О.П. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы А и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом / О.П. Шевченко, Ю.С. Слесарева, А.О. Шевченко // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №6. – С. 14-18.
17. Futterman, L. High sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events / L. Futterman, L. Lemberg // J Critical Care. – 2002. – Vol. 11 (5). – P. 482-486.
18. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / ESC guidelines // Eur H J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.
19. Nitric oxide (NO) is a new clinical biomarker in the elderly patients and its efficacy might be nearly equal to albumin / M. Osawa [et al.] // Nitric Oxide. – 2007. – Vol. 16. – P. 157-163.
20. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction / A. Berges, [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2005. – Vol. 516. – P. 60-70.
21. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction / E. Vasilieva [et al.] // Acute Cardiac Care. – 2009. – Vol. 11. – P. 155-159.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ, грант Б10М-182.

Поступила 02.02.2012