

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.127-005.8-036.11:615.38

А.И. Калининская, Х.М. Ужахова, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор

Спонтанная реперфузия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра кардиологии, ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

Калинская Анна Ильинична, канд. мед. наук, доцент, orcid.org/0000-0003-2316-4238;

Ужахова Хяди Мурадовна, аспирант, orcid.org/0000-0002-9260-2820;

Васильева Елена Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, orcid.org/0000-0002-6310-7636;

Шпектор Александр Вадимович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, orcid.org/0000-0001-6190-6808

Инфаркт миокарда в настоящее время остается одной из ведущих причин смерти и госпитализации. Самый частый патогенетический механизм развития острого инфаркта миокарда — образование тромба в просвете артерии вследствие повреждения атеросклеротической бляшки. Сформируется ли полная или частичная окклюзия коронарной артерии, зависит от соотношения факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. При развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в ряде случаев может происходить спонтанное полное или частичное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии без проведения фармакологического тромболитического или первичного коронарного вмешательства. Спонтанное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST улучшает как краткосрочный, так и долгосрочный прогнозы пациентов. Процесс спонтанного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии связан в первую очередь с повышенной активацией эндогенной фибринолитической системы. В данной статье мы представляем обзор литературных данных по основным механизмам спонтанного фибринолиза, его зависимости от отдельных участников системы гемостаза и функционального состояния эндотелия, а также его влиянию на отдаленный прогноз пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Ключевые слова: спонтанная реперфузия; эндогенный фибринолиз; дисфункция эндотелия; инфаркт миокарда.

Для цитирования: Калининская А.И., Ужахова Х.М., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Спонтанная реперфузия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология*. 2019; 13 (2): 173–183. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-173-183

Для корреспонденции: Калининская Анна Ильинична, e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

A.I. Kalinskaya, Kh.M. Uzhakhova, E.Yu. Vasilieva, A.V. Shpektor

Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction

Cardiology Chair, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Delegatskaya, 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

Anna I. Kalinskaya, Cand. Med. Sc., Associate Professor, orcid.org/0000-0003-2316-4238;

Khyadi M. Uzhakhova, Postgraduate, orcid.org/0000-0002-9260-2820;

Elena Yu. Vasilieva, Dr. Med. Sc., Professor, orcid.org/0000-0002-6310-7636;

Aleksandr V. Shpektor, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair, orcid.org/0000-0001-6190-6808

Myocardial infarction currently remains one of the leading causes of death and hospitalization. The most common pathogenetic mechanism for the development of acute myocardial infarction is the formation of a thrombus in the arterial lumen due to atherosclerotic plaque rupture. Whether it is going to be total or partial occlusion of the coronary artery depends on the balance between coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction full or partial spontaneous restoration of blood flow of the infarct-related artery may occur without thrombolysis or primary coronary intervention. The spontaneous restoration of blood flow in the infarct-related artery improves both the short-term and long-term prognoses of patients with acute myocardial infarction. The process of spontaneous restoration of blood flow in the infarct-related artery is associated primarily with increased activation of the endogenous fibrinolytic system. We present a review of the literature data on the main mechanisms of spontaneous fibrinolysis, role of hemostatic system, endothelial function, as well as its effect on the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction.

Keywords: spontaneous reperfusion; endogenous fibrinolysis; endothelial dysfunction; myocardial infarction.

For citation: Kalinskaya A.I., Uzhakhova Kh.M., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (2): 173–183 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-173-183

For correspondence: Anna I. Kalinskaya, e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received May 21, 2019

Accepted May 27, 2019

Введение

Инфаркт миокарда в настоящее время остается одной из ведущих причин смерти и госпитализации. Несмотря на появление реперфузионной терапии (системного тромболитика, а затем и чрескожного коронарного вмешательства), летальность от острого инфаркта миокарда остается достаточно высокой (около 5–7% в развитых странах) [1].

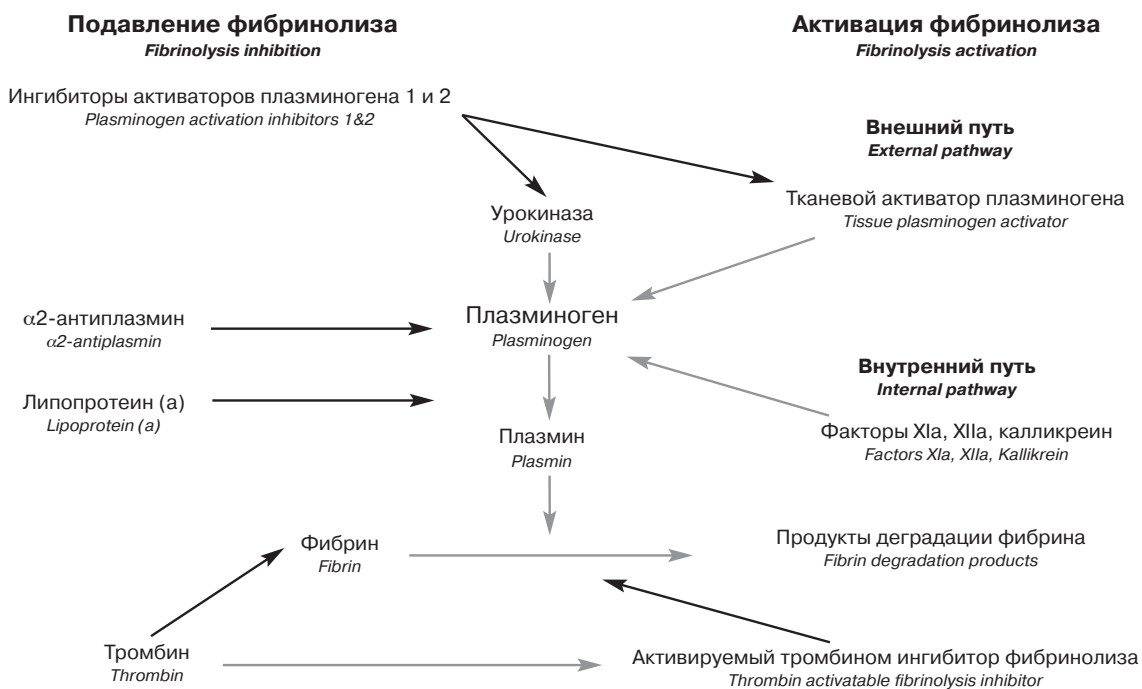
Самый частый механизм развития острого инфаркта миокарда — образование тромба в просвете коронарной артерии вследствие разрыва или эрозии нестабильной атеросклеротической бляшки. Сформируется ли полная или частичная окклюзия коронарной артерии, зависит от соотношения факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови. В случае полной окклюзии коронарной артерии тромбом развивается трансмуральная ишемия миокарда, а на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируется подъем сегмента *ST* [2].

В некоторых случаях при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*) кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии восстанавливается самостоятельно, без проведения фармакологического тромболитика или пер-

вичного коронарного вмешательства. Еще в 1983 г. было показано, что у 13% пациентов с ОИМп*ST* через 4 ч от начала приступа по данным коронарографии регистрируется неокклюзирующее поражение инфаркт-связанной артерии. Это явление в литературе принято называть спонтанной реперфузией [3, 4]. Процесс спонтанного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии связан в первую очередь с повышенной активацией эндогенной фибринолитической системы, направленной на растворение тромба.

Механизмы активации эндогенного фибринолиза

Фибринолиз, как и процесс свертывания крови, может проходить по двум путям: внешнему и внутреннему (см. рисунок). Внешний механизм активации фибринолиза протекает при участии тканевых активаторов, а внутренний может быть Хагеман-зависимым и Хагеман-независимым, осуществляется плазменными активаторами, а также активаторами форменных элементов крови: фактором XIIa, калликреином, высокомолекулярным кининогеном, протеинами C и S. Фактор Хагемана является как участником каскада коагуляции, так и активатором фибринолиза.



Эндогенный фибринолиз (черные стрелки – ингибиторы, серые – активаторы)
Endogenous fibrinolysis (black arrows – inhibitors, grey arrows – activators)

Процесс фибринолиза начинается обычно с образования плазмина из плазминогена под действием активаторов фибринолиза: тканевого активатора плазминогена (ТАП) и урокиназного активатора плазминогена (УАП). Этот процесс происходит в основном на поверхности фибриновых волокон. В дальнейшем образовавшийся плазмин осуществляет гидролиз нестабилизированного фибрина с образованием специфических продуктов деградации. Таким образом, вся полимерная сеть фибрина расщепляется до растворимых фрагментов, которые выводятся из кровотока. В молекуле плазминогена содержится модуль, типичный для сериновых протеаз (например, тромбин, коагуляционные факторы, активаторы плазминогена и др.). Поэтому плазмин, образующийся из плазминогена, представляет собой активную протеазу, которая расщепляет помимо самого фибрина и другие кровяные, клеточные и межклеточные субстраты.

Кроме фибринолитиков в крови есть вещества, которые прямо или косвенно ослаб-

ляют действие тромболитических ферментов, такие как ингибиторы активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (ИАП-1 и ИАП-2), подавляющие ТАП и УАП, а также α2-антиплазмин, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ) [5]. Для процесса подавления фибринолиза наиболее важен ИАП-1, который синтезируется преимущественно в эндотелиальных клетках и тромбоцитах. Этот фактор необратимо инактивирует тканевой активатор плазминогена и активную форму урокиназы.

Следующий ингибитор фибринолиза, АТИФ (другое название – карбоксипептидаза В2) – это белок, который синтезируется в печени и активируется под действием тромбина. Его значение заключается в том, что он отщепляет карбоксильную группу фибрина, через которую действует плазмин, и, как следствие, происходит подавление фибринолиза.

Ингибитор α2-антиплазмин секретируется в печени, практически сразу подавляет плазмин, воздействуя на его лизиновые

центры. На поверхности фибрина плазмин не подвержен влиянию антиплазмина, так как лизинозные центры уже заблокированы.

Еще один из ингибиторов фибринолиза, липопротеин (а), по строению идентичен домену плазминогена. Ингибируя эффекты плазминогена, липопротеин (а) способствует росту тромба в просвете коронарной артерии [6].

Методы изучения фибринолиза

В настоящее время существуют различные способы оценки активности фибринолитической системы. Их можно разделить на две основные группы: измерение отдельных плазменных маркеров фибринолиза и определение глобальной фибринолитической способности организма [5].

Плазменные маркеры фибринолиза можно измерять количественно: основной метод – иммуноферментный анализ, основанный на реакции антиген–антитело. В качестве антигена обычно выступает искомым маркер – тканевой активатор плазминогена, АТИФ, липопротеин (а). Кроме того, возможна оценка их функциональной активности (хроматографический метод, хемилюминесценция).

Также частично изучен полиморфизм генов, кодирующих некоторые маркеры фибринолиза, такие как АТИФ, ИАП, ТАП, УАП.

Тромбоэластография представляет собой метод графической регистрации процессов свертывания крови и фибринолиза, разработанный в 1948 г. Он основан на принципе изменения вязкости образца крови вследствие полимеризации фибрина. По кривой тромбоэластограммы измеряют параметры роста и лизиса сгустка.

Ротационная тромбоэластометрия (rotational thromboelastometry – ROTEM) является усовершенствованной и стандартизированной формой классической тромбоэластографии. С помощью ROTEM-анализа можно получить кривую реакции (тромбоэластограмму) а также кинетические (числовые) параметры формирования и лизиса сгустка. Данный метод прост в использова-

нии, преимущественно применяется для оценки роста тромба. Суть его заключается в том, что в активированную кальцием цельную кровь помещается вращающийся стержень, на основании светопреломления оцениваются параметры роста и растворения сгустка. При использовании ROTEM-анализа можно изучить такие параметры процессов тромбообразования, как время начала образования сгустка, амплитуду и изменение плотности сгустка с течением времени. Для оценки фибринолиза используют параметр Ly30, характеризующий процент лизиса сгустка за 30 мин с момента его образования, а также параметр ML, отражающий процент максимального лизиса.

Метод тромбодинамики (Hemacore, Россия) основан на наблюдении за пространственным ростом фибринового сгустка в максимально приближенных к естественным условиям. Его принцип основан на видеорегистрации процесса образования и лизиса фибринового сгустка в плазме крови (в качестве индуктора тромбообразования используются малые количества тканевого фактора, а инициатором лизиса служат небольшие дозы урокиназы). Свертывание запускается в тонком слое плазмы крови с помощью тканевого фактора, нанесенного на вставку-активатор. Процесс формирования и распространения фибринового сгустка фиксирует цифровая фотокамера. Полученные снимки автоматически обрабатываются программным обеспечением, по ним вычисляются скорость роста фибринового сгустка, его размер, образование спонтанных сгустков. Это дает возможность одновременно и независимо регистрировать нарушения на всех стадиях процесса. После добавления активатора и начала лизиса анализируются интенсивность рассеивания света для определения точки иницирования лизиса и его прогрессирования. Основные параметры – это время инициации и скорости лизиса. На основании полученных результатов рассчитываются параметры пространственно-времен-

ной динамики роста и лизирования фибринового сгустка.

Еще одним распространенным методом оценки реактивности тромбоцитов, процессов тромбообразования и тромболизиса является глобальный тест тромбоза (ГТТ). При его использовании нет необходимости применения антикоагулянтов в процессе проведения реакции, что, в частности, позволяет применять ГТТ для изучения артериальных тромбозов. Суть метода состоит в том, что нативная кровь, проходя через конические трубки, встречает препятствие в виде узких щелей, имитирующее реальные условия (суженную атеросклеротической бляшкой коронарную артерию). Это приводит к агрегации тромбоцитов, образованию тромбина и в конечном счете формированию тромба. Затем следует фаза лизиса тромба, которая также подлежит оценке и отражает активность эндогенного фибринолиза [7].

Спонтанная реперфузия при остром инфаркте миокарда

Спонтанное восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с ОИМпST является наиболее ярким примером активации эндогенного фибринолиза. Распространенность этого феномена существенно различается по данным разных источников литературы и составляет от 4 до 36%. Такие выраженные различия обусловлены, по всей видимости, различными критериями, по которым проводится оценка феномена спонтанного тромболизиса. Кроме того, важную роль играют сроки от начала ангинозного приступа: с течением времени вероятность спонтанного лизиса возрастает. Для оценки спонтанного восстановления кровотока могут использоваться следующие критерии: клинические (самопроизвольное купирование болевого приступа), электрокардиографические (снижение сегмента ST в отведениях с наибольшим подъемом на 50% и более) или ангиографические (сохраненный кровоток по артерии при первичной ангиографии).

В исследовании N.J. Verouden et al., в которое вошли 1253 пациента, при наличии стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ в 96% случаев выявлялась полная окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, при резолуции сегмента ST на ЭКГ более чем на 70% от исходного уровня сохранный кровоток ТИМІ 3 по инфаркт-связанной коронарной артерии по данным коронарографии определялся в половине случаев [8]. В 2019 г. D. Azab et al. предложили использовать инверсию зубца T в грудных отведениях на ЭКГ как признак спонтанного восстановления кровотока в инфаркт-связанной передней межжелудочковой артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST. Чувствительность данного метода составила 66,7%, а специфичность – 69,4% [9].

При оценке ангиографических критериев было обнаружено, что во время экстренной коронарографии неокклюзирующее поражение инфаркт-связанной артерии выявлялось у 25–36% больных с ОИМпST [10].

В крупном метаанализе четырех рандомизированных исследований (PAMI-1, PAMI-2, PAMI Stent Pilot, PAMI Stent Randomized Trial) с участием 2567 пациентов с ОИМпST, проведенном G.W. Stone et al., признаки спонтанного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии были выявлены в 28,3% случаев, из них в 15,7% определялся кровоток ТИМІ 3 и в 12,6% – кровоток ТИМІ 2 [3]. Среднее время от первых признаков острого инфаркта миокарда до проведения коронарографии составило 4,5 ч.

K.R. Vainey et al. в 2008 г. проанализировали результаты исследования ASSENT 4 и сравнили два способа оценки спонтанной реперфузии: ЭКГ и ангиографические критерии. Оказалось, что частота спонтанного тромболизиса по данным этих двух методик существенно не отличалась (14,9 и 14,7% соответственно). Однако при анализе конечных точек, таких как смерть и повторные инфаркты миокарда, прогно-

стическая значимость электрокардиографических критериев оказалась достоверно выше, чем значимость результатов первичной коронарографии. Вероятнее всего, это объясняется тем, что резолуция сегмента *ST* на ЭКГ при остром инфаркте миокарда отражает не только восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии, но и состояние микроциркуляции на клеточном уровне (сохраняющаяся элевация сегмента *ST* на ЭКГ может указывать на наличие феномена no-reflow) [11].

Частота спонтанного тромболизиса при ОИМп*ST* повышается с течением времени. Так, М.А. DeWood et al. показали, что сохраненный кровоток в инфаркт-связанной артерии определяется у 13% больных по данным коронарографии, проведенной в первые 4 ч от начала симптоматики острого инфаркта миокарда, а в период от 12 до 24 ч от развития острого инфаркта миокарда спонтанная реперфузия выявлена у 35% пациентов. При этом в течение первых 7 сут от развития заболевания неокклюзирующее поражение коронарных артерий регистрируется примерно у 56% больных [12].

Предикторы спонтанной реперфузии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*

Несмотря на то что в литературе имеется много данных о факторах риска развития ишемической болезни сердца и предикторах острого инфаркта миокарда, исследования в области изучения маркеров спонтанного восстановления кровотока довольно ограничены. Существует ряд независимых предикторов спонтанной реперфузии при ОИМп*ST*. Так, в 2015 г. Р. Maharjan et al. опубликовали результаты исследования по изучению маркеров спонтанного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии, включившего 287 пациентов с ОИМп*ST*. По данным авторов, в группе больных с сохраняющейся окклюзией коронарной артерии был достоверно выше параметр среднего объема тромбоцитов по

сравнению с группой спонтанной реперфузии. По другим параметрам клинического анализа крови существенных различий выявлено не было. Достоверные различия были получены также при изучении показателей липидного профиля. В группе пациентов со спонтанным лизисом достоверно ниже был уровень общего холестерина и уровень липопротеина (а) [13].

Низкий уровень липопротеина (а) как предиктор спонтанного восстановления кровотока у больных с острым инфарктом миокарда был выявлен также в работах D.J. Moliterno et al. [6], J.W. Kim et al. [14], S. Dagdelen et al. [15]. Оказалось, что в группе со стойкой окклюзией коронарной артерии уровень липопротеина (а) в плазме крови более чем в 2 раза выше по сравнению с группой спонтанного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии.

Еще одним независимым предиктором спонтанной реперфузии, по результатам исследования, проведенного в 2018 г. с участием 998 пациентов с острым инфарктом миокарда, оказался уровень гомоцистеина менее 17,55 мкмоль/л [16].

Гомоцистеин был открыт в 1932 г., он является промежуточным продуктом синтеза метионина и цистеина. Гомоцистеин оказывает разнообразные влияния на систему гемостаза. Так, он модифицирует структуру фибриновых волокон, делая их устойчивыми к лизису [17], увеличивает экспрессию тканевого фактора, ускоряет синтез тромбина и фактора свертывания V. Гипергомоцистеинемия достоверно повышает риск сердечно-сосудистых событий, включая острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [18, 19].

В 2018 г. были опубликованы данные о том, что у пациентов со спонтанным тромболлизисом достоверно ниже уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) [16]. Высокочувствительный СРБ является одним из маркеров воспаления. В 2006 г. Е.Ю. Васильева и др. показали, что повышенный уровень высокочувствительного СРБ достоверно увеличивает аг-

регацию тромбоцитов и способствует активации процессов тромбообразования [20]. По результатам исследования CANTOS было выявлено, что использование препарата, снижающего активность воспалительного процесса (путем ингибирования интерлейкина-1 β), достоверно снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ [21].

Немаловажную роль в спонтанном восстановлении кровотока в инфаркт-связанной артерии играют и эпизоды предшествующей ишемии миокарда, то есть ишемическое прекондиционирование [16]. Происходит это преимущественно за счет влияния ишемического прекондиционирования на функцию эндотелия [22, 23].

Прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда и спонтанной реперфузией

Спонтанный фибринолиз улучшает как краткосрочный, так и долгосрочный прогнозы пациентов с острым инфарктом миокарда, в первую очередь за счет уменьшения осложнений острого инфаркта миокарда, увеличения фракции выброса левого желудочка и снижения частоты развития хронической сердечной недостаточности.

Благодаря невысокой частоте осложнений также сокращаются сроки госпитализации таких больных [3, 24].

По данным D. Rimar et al., примерно в 1/4 случаев ОИМпСТ с исходно сохраненным кровотоком в инфаркт-связанной артерии не развивалось повреждения сердечной мышцы. По лабораторным данным у этих пациентов не было выявлено значимого повышения уровня кардиоспецифических маркеров [24]. Аналогичные результаты получены в исследовании M. Prabindra et al.: у больных со стойкой окклюзией коронарной артерии уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы был достоверно выше по сравнению с пациентами со спонтанным тромболизисом ($p < 0,001$). Однако по уровню кардиоспецифического тропо-

нина в этой работе значимых различий не обнаружено [13]. Кроме того, у пациентов с острым инфарктом миокарда и спонтанной реперфузией реже регистрировались патологические зубцы Q на ЭКГ [24].

Самостоятельное восстановление кровотока ТИМІ 3, выявленное по данным первичной коронарографии, является мощным и независимым предиктором как внутрибольничной, так и отдаленной выживаемости у больных с ОИМпСТ. G.W. Stone et al. показали, что от исходного кровотока в инфаркт-связанной артерии зависит и внутрибольничная, и 6-месячная летальность в группе таких пациентов. Так, внутрибольничная летальность при кровотоке ТИМІ 0/1 составила 2,6%, при ТИМІ 2 – 1,5%, а при ТИМІ 3 – 0,5%. Аналогичные результаты были получены и по 6-месячной летальности: при кровотоке ТИМІ 0/1 она составила 4,4%, при ТИМІ 2 – 2,8%, при ТИМІ 3 – 0,5% [3].

Более того, у пациентов с исходно сохраненным кровотоком ТИМІ 3 в инфаркт-связанной коронарной артерии выживаемость достоверно выше по сравнению с больными со стойкой окклюзией коронарной артерии, у которых удалось достичь кровотока ТИМІ 3 после выполнения чрескожного коронарного вмешательства [12, 25]. Тем не менее пациенты со спонтанной реперфузией также нуждаются в эндоваскулярном вмешательстве. Однако сроки данной процедуры являются дискуссионными. Так, P. Fefer et al. в 2017 г. опубликовали результаты исследования ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey), в которое был включен 2361 больной с ОИМпСТ. Пациентам со спонтанной реперфузией инфаркт-связанной коронарной артерии выполняли чрескожное коронарное вмешательство либо в ранние сроки (до 24 ч), либо в отложенный период (до 72 ч). Достоверных различий в долгосрочном прогнозе между этими группами не было. Тем не менее такой вывод был справедлив только для группы гемодинамически стабильных пациентов, так как больные

с острой левожелудочковой недостаточностью II–IV классов по классификации Киллипа исключались из исследования [26].

Аналогичные результаты были получены и в недавно опубликованном исследовании J.S. Lemkes et al. Частота больших сердечно-сосудистых событий и размер инфаркта миокарда на 30-й день достоверно не различались между группами пациентов со спонтанной реперфузией и разными сроками чрескожного коронарного вмешательства [27].

Эндогенный фибринолиз и спонтанная реперфузия у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

В плазме крови пациентов с острым инфарктом миокарда повышено содержание ингибитора активатора плазминогена. При этом активность тканевого активатора плазминогена у этих больных, по данным литературы, обычно снижена [25, 28].

В работах, проведенных ранее на нашей кафедре, было продемонстрировано, что процесс тромбообразования, так же как и процесс эндогенного фибринолиза (по данным тромбоэластометрии и тромбодинамики), активнее протекает у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми добровольцами [29]. Однако в итоге тромб эффективнее лизируется у здоровых добровольцев. Вероятнее всего, это связано с тем, что в крови у больных с острым инфарктом миокарда в острой период уже имеются в большом количестве как активированные факторы свертывающей системы крови, так и индукторы эндогенного фибринолиза. Сохраняется ли эта закономерность в отдаленном периоде, оставалось неизвестным.

В нашей работе мы впервые показали, что у больных с инфарктом миокарда в анамнезе (медиана 24 мес) сохраняется повышенная активация фибринолитической системы по сравнению со здоровыми добровольцами. Так, время начала лизиса было достоверно меньше в группе пациентов (44,5 и 79,4 мин, $p < 0,01$). Более того, среди

больных со спонтанным лизисом в анамнезе этот параметр был достоверно меньше по сравнению с пациентами, у кого спонтанного восстановления кровотока не наблюдалось (28,5 и 50,8 мин, $p = 0,03$)¹.

Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с признаками спонтанной реперфузии

Эндотелий играет ключевую роль в процессе регуляции сосудистого гомеостаза. Здоровый эндотелий представляет собой неадгезивную поверхность. Поэтому даже при выраженном атеросклеротическом поражении тромбоза на поверхности эндотелия при отсутствии его повреждения, как правило, не происходит. Однако контакт с субэндотелием активирует свертывающую систему крови. Эндотелиальные клетки выделяют факторы, влияющие за спазм и расслабление сосудистой стенки (например, оксид азота – NO), регулируют процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, отвечают за плазменный гемостаз и фибринолиз путем выброса ТАП, ИАП и др. В работах D.E. Newby et al., опубликованных еще в 1998 г., было продемонстрировано, что ингибитор NO-синтазы L-NMMA (L-N-monomethylarginine) существенно подавляет выброс тканевого активатора плазминогена. Эти данные, вероятно, свидетельствуют о взаимосвязи между выделением тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками и выбросом NO [30].

«Золотым стандартом» оценки функционального состояния эндотелия является метод эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА). Его принцип заключается в регистрации ультразвуковым датчиком степени дилатации плечевой артерии после ее 5-минутной компрессии вследствие выброса эндотелиальными клетками оксида азота.

По результатам исследований, проведенных ранее на нашей кафедре, получены данные о том, что значения теста ЭЗВД ПА

¹ Данные еще не опубликованы.

в первые 24 ч у пациентов с ОИМпST достоверно ниже по сравнению со здоровыми добровольцами (4,65 и 10,35% соответственно, $p=0,005$). Однако при проведении этим больным в 1-е сутки отдаленного ишемического прекондиционирования функция эндотелия достоверно улучшается (значение теста ЭЗВД ПА увеличивается с 5 до 11,3%) [22].

В 2009 г. впервые было показано, что у пациентов с ОИМпST со спонтанным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии на 1–3-и сутки острого инфаркта миокарда ЭЗВД ПА достоверно выше, чем у больных с сохраняющейся при проведении коронарографии окклюзией артерии ($13,2 \pm 7,5\%$ и $6,9 \pm 4,8\%$ соответственно, $p=0,00016$) [23]. Оказалось также, что эти достоверные отличия сохраняются с течением времени. Так, функциональное состояние эндотелия, по результатам нашего наблюдения, у пациентов с ОИМпST в анамнезе и признаками спонтанной реперфузии было достоверно лучше по сравнению с больными без признаков спонтанной реперфузии (ЭЗВД ПА 27,3% против 12,6, $p=0,01$).

Функциональное состояние эндотелия играет важную роль не только в спонтанной реперфузии коронарной артерии при ОИМпST, но и при фармакологическом лизисе. Значения теста ЭЗВД ПА в группе пациентов с эффективным тромболитическим действием достоверно выше, чем в группе больных с неэффективной тромболитической терапией (11,87% против 3,34, $p<0,001$) [31].

Заключение

Прогноз у больных с острым инфарктом миокарда зависит от скорости восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии. Наилучший прогноз — у пациентов с острым инфарктом миокарда с признаками спонтанной реперфузии. Произойдет ли она, зависит от функционального состояния эндотелия и от соотношения процессов тромбообразования и эндогенного фибринолиза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Brodie B., Stuckey T., Wall T., Kissling G., Hansen C.J., Muncy D.B. et al. Importance of time reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (5): 1312–9. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00395-7
2. Husain S.S., Gurewich V., Lipinski B. Purification and partial characterization of a single-chain high-molecular-weight form of urokinase from human urine. *Arch. Biochem. Biophys.* 1983; 220 (1): 31–8. DOI: 10.1016/0003-9861(83)90383-1
3. Stone G.W., Cox D., Garcia E., Brodie B.R., Morice M.C., Griffin J. et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation.* 2001; 104 (6): 636–41. DOI: 10.1161/hc3101.093701
4. Ernst N., Zijlstra F., de Boer M.J., Dambrink J.H.E., Gosselink A.T.M., Henriques J.P.S. et al. The importance of patency of the infarct-related artery in treatment of patients with acute myocardial infarction. *Neth. Heart J.* 2003; 11 (1): 11–4.
5. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 94 (5): 711–8. /Litvinov R.I. Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis. *Kazan Medical Journal.* 2013; 94 (5): 711–8 (in Russ.).
6. Moliterno D.J., Lange R.A., Meidell R.S., Willard J.E., Leffert C.C., Gerard R.D. et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1993; 88 (3): 935–40. DOI: 10.1161/01.CIR.88.3.935
7. Yamamoto J., Inoue N., Otsui K., Ishii H., Grog D.A. Global Thrombosis Test (GTT) can detect major determinants of haemostasis including platelet reactivity, endogenous fibrinolytic and thrombin generating potential. *Thromb. Res.* 2014; 133 (5): 919–26. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.02.018
8. Verouden N.J., Haeck J.D., Koch K.T., Henriques J.P., Baan J., van der Schaaf R.J. et al. ST-segment resolution prior to primary percutaneous coronary intervention is a poor indicator of coronary artery patency in patients with acute myocardial infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15 (2): 107–15. DOI: 10.1111/j.154274X.2010.00350.x
9. Azab D., Zahran M.E., Elmahmoudy A. Initial T wave morphology in the chest leads in patients presenting with anterior ST-segment elevation myo-

- cardial infarction and its correlation with spontaneous reperfusion of the left anterior descending coronary artery. *Int. J. Cardiovasc. Acad.* 2019; 5 (2): 52–7. DOI: 10.4103/IJCA.IJCA_1_19
10. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (23): 2909–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn416
 11. Bainey K.R., Fu Y., Wagner G.S., Goodman S.G., Ross A., Granger C.B. et al. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am. Heart J.* 2008; 156 (2): 248–55. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.03.018
 12. DeWood M.A., Spores J., Notske R., Mouser L.T., Burroughs R., Golden M.S., Lang H.T. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303 (16): 897–902. DOI: 10.1056/NEJM198010163031601
 13. Maharjan P., Manandhar R., Xu W., Ma S., Han W., Liu Y. et al. Markers of autolysis in acute ST elevation myocardial infarction – a comparative analysis. *J. Nepal Med. Assoc.* 2015; 53 (198): 96–103. DOI: 10.31729/jnma.2769
 14. Kim J.W., Seo H.S., Suh S.Y., Choi C.U., Kim E.J., Rha S.W. et al. Relationship between lipoprotein(a) and spontaneous recanalization of infarct-related arteries in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2008; 31 (5): 211–6. DOI: 10.1002/clc.20143
 15. Dagdelen S., Eren N., Akdemir I., Karabulut H., Ergelen M., Caglar N. The effect of lipoprotein-a on thrombolytic therapy and spontaneous reperfusion in acute myocardial infarction. A comparative study. *Int. Angiol.* 2002; 21 (4): 384–9.
 16. Li J., Zhou Y., Zhang Y., Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Dis.* 2018; 18: 125. DOI: 10.1186/s12872-018-0868-3
 17. Sauls D.L., Wolberg A.S., Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alterations in fibrin clot structure and stability: implications for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (2): DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00053.x
 18. Matetzky S., Freimark D., Ben-Ami S., Goldenberg I., Leor J., Doolman R. et al. Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (16): 1933–7. DOI: 10.1001/archinte.163.16.1933
 19. Lehotský J., Tothová B., Kovalská M., Dobrota D., Beňová A., Kalenská D., Kaplán P. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 538. DOI: 10.3389/fnins.2016.00538
 20. Васильева Е.Ю., Касьянова О.В., Шпектор А.В. Уровень С-реактивного белка и эффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2006; 46 (2): 66–7./Vasil'eva E.Yu., Kasyanova O.V., Shpektor A.V. The C-reactive protein level and aspirin therapy efficiency in patients with coronary heart disease. *Kardiologiya.* 2006; 46 (2): 66–7 (in Russ.).
 21. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (12): 1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 22. Васильева Е.Ю., Рязанкина Н.Б., Манчуров В.Н., Хмара Т.Н., Скрыпник Д.В., Резцов Р.Ю., Шпектор А.В. Влияние отдаленного ишемического preconditionирования на функцию эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология.* 2014; 8 (3): 24–8./Vasilieva E.Yu., Ryazankina N.B., Manchurov V.N., Khmara T.N., Skrypnik D.V., Reztsov R.Yu., Shpektor A.V. Impact of remote ischemic preconditioning on endothelial function in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology.* 2014; 8 (3): 24–8 (in Russ.).]
 23. Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D., Shpektor A. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilatation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card. Care.* 2009; 11 (3): 155–9. DOI: 10.1080/17482940902763372
 24. Rimar D., Crystal E., Battler A., Gottlieb S., Freimark D., Hod H. Improved prognosis of patients presenting with clinical markers of spontaneous reperfusion during acute myocardial infarction. *Heart.* 2002; 88 (4): 352–6. DOI: 10.1136/heart.88.4.352
 25. Hamsten A., Wiman B., de Faire U., Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313 (25): 1557–63. DOI: 10.1056/NEJM198512193132501
 26. Fefer P., Beigel R., Atar S., Aronson D., Pollak A., Zahger D. et al. Outcomes of patients presenting with clinical indices of spontaneous reperfusion in ST-elevation acute coronary syndrome undergoing deferred angiography. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (7): e004552. DOI: 10.1161/JAHA.116.004552
 27. Lemkes J.S., Janssens G.N., van de Ven P.M., Marques K.M.J., Nap A. et al. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* 2018; 40 (3): 283–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy651

28. Wiman B., Andersson T., Hallqvist J., Reuterwall C., Ahlbom A., deFaire U. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20 (8): 2019–23. DOI: 10.1161/01.atv.20.8.2019
29. Калинская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 9: 12–6. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-12-16/Kalinskaya A.I., Savvinova P.P., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. The specifics of clotting and endogenous fibrinolysis in acute coronary syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 9: 12–6 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-12-16
30. Newby D.E., Wright R.A., Dawson P., Ludlam C.A., Boon N.A., Fox K.A., Webb D.J. The L-arginine/nitric oxide pathway contributes to the acute release of tissue plasminogen activator in vivo in man. *Cardiovasc. Res.* 1998; 38 (2): 485–92. DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00017-0
31. Калинская А.И., Уразовская И.Л., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Прогнозирование эффективности тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. *Креативная кардиология.* 2011; 5 (2): 42–5/Kalinskaya A.I., Urazovskaya I.L., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. Brachial artery flow mediated dilation (FMD) test results predict the efficiency of thrombolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology.* 2011; 5 (2): 42–5 (in Russ.).

Поступила 21.05.2019

Принята к печати 27.05.2019