

©Л. В. Цуглевич

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

**Резюме.** Причиною розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) та інфаркту міокарда (ІМ) вважають розрив атероматозної бляшки й утворення в коронарній артерії тромбу, який і спричиняє прогресуючий стеноз. Разом із тим, останнім часом обговорюють і такі патогенетичні чинники, як дисліпідемія, системне низькоінтенсивне запалення, пероксидний стрес і порушення ендотеліальної функції, що лежать в основі порушення енергетичного метаболізму та ішемічного ушкодження кардіоміоцитів. Вказаний патогенетичний механізм розвитку ГКС(ІМ) передбачає можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопротекторної терапії.

**Мета дослідження** – удосконалити існуючі лікувальні програми ГКС(ІМ) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) шляхом диференційованого підходу до терапії залежно від наявності або відсутності порушень функціонального стану печінки.

**Матеріали і методи.** У дослідження відібрано 95 хворих на гострий інфаркт міокарда, яких залежно від виявлених порушень функціонального стану печінки, поділили на 2 групи: основну дослідну групу склали 53 пацієнтів із ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки; контрольну групу – 42 хворих на ГКС(ІМ), у яких не було діагностовано функціональну недостатність печінки (ФНП). 32 пацієнтів основної та 22 контрольної груп отримували стандартне лікування інфаркту міокарда згідно з Уніфікованими протоколами МОЗ України. Ще 21 хворий основної групи та 20 контрольної отримали модифіковане лікування з додатковим включенням 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину (препарат "Творель", Юрія-Фарм, Україна) в формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів внутрішньовенно.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих на ІМ із порушеннями функціонального стану печінки основне захворювання перебігало з різними ускладненнями у 42 осіб (79,2 %): епістенокардитичний перикардит був у 21 (39,8 %) (в контрольній групі – у 8 (19 %) хворих); порушення ритму або провідності, що проявлялися пароксизмальними тахіаритміями, транзиторними атріовентрикулярними блокадами і блокадами ніжок пучка Гіса, екстрасистолічною аритмією наявні у 35,5 % пацієнтів основної групи (в контрольній – у 21,4 %); аневризма лівого шлуночка – у 15,9 % хворих, в контрольній – лише у 4 (9,5 %). Одночасно у хворих основної та контрольної груп спостерігали порушення систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка (більш значна при коморбідній патології фракція викиду (ФВ)=(42,12±1,13) %), ніж в контрольній (ФВ)=(48,23±1,16) %), що були тісно пов'язані з більш вираженими процеси ремоделювання лівого шлуночка в гострому періоді інфаркту міокарда у пацієнтів основної групи. Порушення функціонального стану печінки у хворих на ІМ на початку лікування проявлялися наявністю синдрому цитолізу, внутрішньопечінкового холестазу та порушеннями ліпідного та білкового синтезу. Одночасно виявлено суттєві зміни у показниках ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ), що стало обґрунтуванням для включення в комплексну терапію коморбідних хворих курсу L-аргініну та L-карнітину. Комплексне лікування хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ і порушеннями функціонального стану печінки із включенням L-аргініну та L-карнітину сприяло відновленню енергозабезпечення скоротливості міокарда, ендотеліальної функції судин, антиоксидантного захисту організму та зменшенню клініко-лабораторних проявів цитолітичного і холестатичного синдромів, що в результаті забезпечувало більш сприятливий перебіг даної коморбідної патології.

**Висновки.** У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом виникають взаємообтяжувальні порушення центральної та периферичної гемодинамік, ендотеліальної функції судин та порушення ліпідно-білковосинтезуючої, дезінтоксикаційної, енергозабезпечувальної функцій печінки, що суттєво погіршує клінічний перебіг основного патологічного процесу, додатково посилює порушення систолічної і діастолічної функцій серця та сприяє більш частому розвитку ускладнень ГКС(ІМ). Включення в комплексну програму лікування хворих на ГКС(ІМ) L-аргініну та L-карнітину сприяє відновленню ендотеліальної функції судин, антиоксидантного захисту організму та підвищує енергозабезпеченість кардіоміоцитів, що супроводжується покращенням скоротливої функції міокарда і зменшенням клініко-лабораторних проявів цитолітичного і холестатичного синдромів у цих хворих.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда; неалкогольний стеатогепатит; ендотеліальна дисфункція; L-аргінін; L-карнітин.

**ВСТУП** Причиною розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) та інфаркту міокарда (ІМ) вважають розрив атероматозної бляшки й утворення в коронарній артерії тромбу, який і спричиняє прогресуючий стеноз. Разом із тим, останнім часом обговорюються і такі патогенетичні чинники, як дисліпідемія, системне низькоінтенсивне запалення, пероксидний стрес і порушення ендотеліальної функції, які лежать в основі порушення енергетичного метаболізму та ішемічного ушкодження кардіоміоцитів. Вказаний патогенетичний механізм розвитку ГКС(ІМ) передбачає можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопротекторної терапії. Крім того, згідно з результатами міжнародних мультицентрових досліджень Pre-RELAX-AHF та ESCAPE (2014 р.), порушення функціонального стану печінки при інфаркті міокарда асоціюються з ускладненим його перебігом та проявляється розвитком цитолітичного, холестатичного синдромів і зниженням синтетичної функції печінки [6]. В

групі ризику перебувають особи, які звернулися за допомогою пізніше ніж через 6 год від початку розвитку ангінозного нападу або з інших причин, зокрема коморбідності, мають протипоказання до проведення фібринолітичної терапії чи черезшкірного коронарного втручання і в подальшому їм проводить стандартну фармакотерапію інфаркту міокарда без урахування функціонального стану печінки [5, 13], що може суттєво погіршувати у них безпосередній і віддалений прогноз [3, 4, 18]. Тому на сучасному етапі пріоритетним є диференційований підхід до лікування хворих на ГКС(ІМ) з урахуванням коморбідної патології. Найперспективнішими і фізіологічними метаболічними препаратами виявилися L-карнітин та L-аргінін, які проявляють себе як активні регулятори проміжного обміну і процесів енергозабезпечення [7, 12, 14], але основна їх фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [9, 11].

Вищенаведені факти стали обґрунтуванням для дослідження клінічної ефективності та можливості корекції метаболічних та ендотеліальних порушень у хворих на ГКС(ІМ).

**Метою дослідження** було удосконалити існуючі лікувальні програми ГКС(ІМ) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) шляхом диференційованого підходу до терапії залежно від наявності або відсутності порушень функціонального стану печінки.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проведено на базі кардіологічного відділення Тернопільської університетської лікарні протягом 2012–2018 рр. відібрано 95 хворих на гострий інфаркт міокарда, яким у першу добу госпіталізації проведено загальноклінічне обстеження, визначення біомаркерів некрозу міокарда (тропонін І та КФК-МВ), ліпідограму, коагулограму, електрокардіографію в 12 загальноприйнятих відведеннях. Залежно від виявлених порушень функціонального стану печінки пацієнтів поділили на 2 групи. До основної дослідної групи ввійшло 53 хворих із ГКС(ІМ) та порушеннями функціонального стану печінки. Контрольну групу склали 42 пацієнтів із ГКС(ІМ), у яких не було діагностовано функціональної недостатності печінки (ФНП). 32 хворих основної та 22 контрольної груп отримували стандартне лікування інфаркту міокарда згідно з Уніфікованими протоколами МОЗ України. Ще 21 пацієнт основної групи та 20 контрольної отримали модифіковане лікування із додатковим включенням 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину (препарат "Тиворель", Юрія-Фарм, Україна) в формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів внутрішньовенно.

Окрім загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, МВ фракції креатинфосфокінази (КФК-МВ), тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем ( $SpO_2$ ), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях тощо), проводили ехокардіографію у В-режимі апаратом Aloka SSD – 2000" (США) з визначенням лінійних та об'ємних показників лівого шлуночка, а також глобальної (за фракцією викиду (ФВ) та локальної скоротливої активності міокарда за методом Simpson. Діастолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за часом ізвольюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT), часом сповільнення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (DT), максимальною швидкістю раннього його наповнення (Е) та максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка у період систоли передсердь (А).

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1(ЕТ-1) в плазмі крові (за допомогою імуноферментного набору фірми "Amersham Pharmacia Biotech") та вмістом стабільних метаболітів NO, які визначали за реакцією з реактивом Гріса [2]. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком. Зазначені обстеження повторювали в динаміці на 14 і 28 доби.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v 6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – Т-критерій Вілкоксона, рангові кореляції Спірмена для встановлення наявності й сили зв'язку між досліджуваними показниками. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ** Неускладнений перебіг інфаркту міокарда відзначено у

17 пацієнтів контрольної групи, що склало 40 %. У хворих на ІМ з порушеннями функціонального стану печінки основне захворювання перебігло з різними ускладненнями у 42 осіб (79,2 %). Так, у пацієнтів дослідної групи істотно більш часто розвивався епістенокардитичний перикардит (у 21 (39,8 %) пацієнтів), ніж у контрольній групі (у 8 (19 %) хворих). Порушення ритму або провідності проявлялися пароксизмальними тахіаритміями, транзиторними атріовентрикулярними блокадами і блокадами ніжок пучка Гіса, екстрасистолічною аритмією, також більш часто були у пацієнтів основної групи (35,5 %) і значно рідше у хворих на ІМ без порушень функціонального стану печінки (21,4 %). Крім того, у 15,9 % хворих ІМ супроводжувався розвитком аневризми лівого шлуночка і лише в 4 (9,5 %) обстежуваних контрольної групи. Гостра лівошлуночкова недостатність супроводжувала перебіг ІМ в усіх хворих обох груп, проте ГСН І і ІІ ФК за Killip et Kimball (1972) спостерігали суттєво частіше у пацієнтів контрольної групи. Одночасно у пацієнтів як основної, так і контрольної груп спостерігали порушення систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка. При цьому відзначено достовірно більш значне зниження скоротливої функції міокарда ( $ФВ=(42,12\pm 1,13)$  %) порівняно з контрольною ( $ФВ=(48,23\pm 1,16)$  %). Вказані зміни були тісно пов'язані з більш вираженими процесами ремоделювання лівого шлуночка в гострому періоді інфаркту міокарда в пацієнтів основної групи. Зокрема, збільшення діаметра порожнини лівого шлуночка – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР) в основній групі склало ( $5,62\pm 0,21$ ) см, в контрольній – ( $4,71\pm 0,24$ ) см ( $p < 0,05$ ). Про розвиток діастолічної дисфункції свідчили зміни показників часу ізвольюмічної релаксації (IVRT) в основній ( $63,23\pm 0,41$ ) мс і контрольній групах ( $68,12\pm 0,36$ ) мс, а також часу сповільнення раннього діастолічного трансмітрального потоку (DT) в порівнюваних групах ( $178,11\pm 0,54$ ) мс і ( $182,43\pm 0,37$ ) мс відповідно).

Після проведеного стандартного лікування ІМ у хворих контрольної групи відзначено достовірно поліпшення показників у гемодинаміці, зокрема зросла фракція викиду лівого шлуночка, зменшився КДРлш, покращилися показники діастолічної функції ЛШ – IVRT і DT, порівняно з хворими на ІМ, у яких виявляли функціональні порушення печінки ( $p < 0,05$ ). Проте у пацієнтів із інфарктом міокарда з НАСГ та ФПП стандартне лікування передбачає лише опосередкований вплив на поліпшення функціонування печінки шляхом покращення загальної гемодинаміки та не чинить безпосереднього гепатоцитопротекторного впливу, що супроводжується більш тривалою активацією окисних процесів та пригніченням активності ферментів системи антиоксидантного захисту, що й поглиблюються патологічні процеси як в серці, так і у печінці.

Перспективним у цьому плані видаються застосування L-аргініну та L-карнітину, що мають виражену метаболічну та енергопродукуючу активність, відновлюють ендотеліальну функцію судин, чинять антиоксидантний вплив та запобігають незворотним ішемічним і реперфузійним ушкодженням, обмежують зону некрозу міокарда, покращують процеси адаптації клітин до функціонування в умовах гіпоксії, зменшують процеси патологічного ремоделювання серця. Одним із механізмів такого лікувального ефекту є їх властивість пригнічувати утворення радикалів при розщепленні жирних кислот і тим самим

зменшувати ушкоджувальний вплив продуктів пероксидації на функціональний стан іонних каналів клітини організму [1, 3, 17]. Гепатопротекторна дія L-аргініну та L-карнітину проявляється не лише за рахунок цитопротекторного впливу на мембрани гепатоцитів (нормалізація обміну фосфоліпідів, зменшення проникності судинно-клітинного бар'єра, пригнічення ПОЛ та вираження процесів системного запалення).

Так, за результатами даного дослідження було встановлено, що у хворих основної групи застосування комплексної програми лікування із включенням тіворелю істотно впливало на відновлення систоло-діастолічної функції серця: нормалізація показників систоло-діастолічної та діастолічної функцій серця настала уже протягом 28 днів лікування. При цьому лінійні розміри порожнин серця змінювалися несуттєво, тому можна припустити, що позитивна динаміка показників ФВ, КДРлш, IVRT і DT порівняно з показниками у початковому стані відбувалася за рахунок ремоделювання і відновлення функціонального стану зон ішемії та гібернації міокарда [10].

Виявлені порушення функціонального стану печінки у хворих на ІМ на початку лікування проявлялися перш за все наявністю синдрому цитолізу, який пов'язаний із ушкодженням мембран гепатоцитів і внутрішньопечінковим холестазом. Помірне зниження рівня загального білка за рахунок гіпоальбумінемії у даної групи пацієнтів свідчить про початкові порушення синтетичної функції печінки. Окрім цього, у хворих основної групи достовірно частіше були дисліпідемія, яка проявлялася гіпертригліцеридемією та гіперхолестеринемією із зростанням кількості атерогенних фракцій ліпопротеїнів, зокрема ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ).

У процесі дослідження вивчали також зміни показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) і було встановлено, що у початковому стані вони не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені порівняно з референтними. Так, при госпіталізації на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) був в 2,1 раза вище від референтної норми (відповідно  $0,96 \pm 0,04$  та  $0,46 \pm 0,03$  нг/мл) і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. При цьому в пацієнтів контрольної групи, яким проводили протокольне медикаментозне та відновне лікування, рівень ендотеліну суттєво знижувався, але і в кінці стаціонарного етапу лікування не досягав рівня здорових осіб ( $0,66 \pm 0,06$ ;  $p > 0,05$ ).

На відміну від цього, у хворих дослідної групи, яким у комплексне лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином в наступні 10 днів стаціонарного етапу лікування активність ET-1 знижувалась на 33,3 % ( $p < 0,05$ ), а після одномісячного лікування його активність у плазмі крові достовірно зменшувалась ще на 43 % і досягала рівня здорових осіб ( $0,52 \pm 0,05$  нг/мл;  $p > 0,05$ ). Тобто застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на тлі індивідуалізованої програми кардіореабілітації у хворих на ГКС(ІМ) сприяло швидкому зниженню (протягом 10 днів) і повному відновленню (протягом 28 днів) активності ендотеліну-1 у плазмі крові цих пацієнтів. Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС(ІМ) в період загострення хвороби настало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту ( $NO\epsilon = (17,75 \pm 0,42)$  мкмоль/л при нормі –  $(36,92 \pm 0,37)$  мкмоль/л), що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів.

Так, концентрація нітратів та нітритів у початковому стані у хворих обох груп знижувалась майже в 2,0 рази, а загальний їх вміст у плазмі крові зменшувався на 45,0 %. При цьому зауважимо, що загальноновживане протокольне лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у цієї групи пацієнтів з ГКС(ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові у них була на 19 % нижчою від референтного показника ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, застосування комплексної медикаментозної терапії із включенням L-аргініну та L-карнітину в пацієнтів дослідної групи суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів у плазмі крові, їх рівень достовірно зростав вже до 10 доби лікування і після завершення стаціонарного етапу комплексного медикаментозного та відновного кардіореабілітаційного лікування досягав референтної норми.

Таким чином, діагностика у початковому стані у хворих на ГКС(ІМ) виражених порушень морфофункціональних параметрів серця та печінки, післяінфарктного ремоделювання з порушенням систоло-діастолічної функції серця, з розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин, які зберігались безпосередньо після ургентного перкутанного втручання, стали обґрунтуванням для включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну та L-карнітину. При цьому було встановлено недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у цієї групи хворих і лише додавання до стандартної терапії L-аргініну та L-карнітину приводило до достовірного збільшення ФВ, DT і зменшення КДОлш, коефіцієнта E/A та до зменшення постінфарктного ремоделювання серця, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ, скоротливості міокарда та зниженням діастолічної дисфункції. Отриманий позитивний результат впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця та достовірне зниження частоти і вираження реперфузійних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину, який за даними багатьох дослідників відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок перенесення вільних жирних кислот із цитозолу усередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [8,16]. Крім того, полегшуючи окисдацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [15]. У процесі дослідження було також встановлено, що у хворих дослідної групи, яким в комплексне лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином на тлі індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації після 10-денного лікування, активність ET-1 достовірно знижувалась, а концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові підвищувалась, досягаючи рівня здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Тобто, таке комплексне лікування у пацієнтів із ГКС(ІМ) сприяло швидкому і повному відновленню досліджуваних показників ендотеліальної функції судин. Отриманий результат лікування можна поєднати застосуванням L-аргініну, як основного субстрату для синтезу оксиду азоту, основна його фізіологічна роль

якого – регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [9, 11, 14].

У цілому можна зробити висновок, що порушення функціонального стану печінки істотно впливає на перебіг гострого інфаркту міокарда і супроводжується достовірно більшою частотою розвитку ускладнень. У таких пацієнтів відзначаються більш глибокі порушення в системі пероксидного окиснення ліпідів та зниження активності антиоксидантного захисту, що, у свою чергу, порушує ендотеліальну функцію судин і сприяє погіршенню гемодинаміки. Одночасно у хворих на ІМ із ФНП спостерігали достовірне зниження систолічної та діастолічної функцій міокарда за рахунок порушення процесів ремоделювання камер серця та зміни їх лінійно-геометричних параметрів.

Комплексне лікування хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ і порушеннями функціонального стану печінки з включенням L-аргініну та L-карнітину сприяє відновленню енергозабезпечення скоротливості міокарда, ендотеліальної функції судин, антиоксидантного захисту організму та зменшенню клініко-лабораторних проявів цитолітичного і холестатичного синдромів, що, в результаті, забезпечує більш сприятливий перебіг даної коморбідної патології.

**ВИСНОВКИ 1.** У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом виникають порушення центральної та периферичної гемодинамік, ендотеліальної функції судин, що призводить до порушення ліпідно-білковосинтезуючої, дезінтоксикаційної, енергозабезпечуючої функції печінки, що суттєво погіршує клінічний перебіг основного патологічного процесу, додатково посилює порушення систолічної і діастолічної функцій серця та сприяє більш частому розвитку ускладнень ГКС(ІМ).

2. Включення в комплексну програму лікування хворих на ГКС(ІМ) L-аргініну та L-карнітину сприяє відновленню ендотеліальної функції судин, антиоксидантного захисту організму та підвищує енергозабезпеченість кардіоміоцитів, що супроводжується покращенням скоротливої функції міокарда і зменшенням клініко-лабораторних проявів цитолітичного і холестатичного синдромів у цих хворих.

**Перспективи подальших досліджень** Отримані результати безпосередньої клінічної ефективності включення L-аргініну та L-карнітину в комплексне лікування хворих на ГКС (ІМ) при порушенні у них функціонального стану печінки обґрунтовують доцільність досліджувати механізми реалізації терапевтичних ефектів такого лікування та його віддалені результати.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Батушкін В. В. Цитопротекція при гострому інфаркті міокарда після відкриття інфаркт-залежної артерії: нові горизонти / В. В. Батушкін // Ліки України. – 2017. – № 8 (214). – С. 33–40.
2. Кондаков І. Л. Способи морфофункціонального дослідження стану ендотелію: метод. рек. / І. Л. Кондаков, А. Ф. Яковенко. – Х., 2000. – 18 с.
3. Пархоменко О. М. Обґрунтування і дизайн багатоцентрового рандомізованого дослідження ПРОТЕКТ – вивчення ефективності та безпеки застосування кверцетину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда / О. М. Пархоменко, С. Н. Кожухов, Я. М. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 3. – С. 31–36.
4. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією / М. М. Селюк, М. М. Козачок, І. М. Льовкін, О. В. Селюк // Семейная медицина. – 2017. – № 2 (70). – С. 60–64.
5. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST : Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги. – МОЗ України, 2014. – 78 с.
6. Швед М. І. Лікування хворих на інфаркт міокарда з порушеннями функціонального стану печінки / М. І. Швед, О. А. Прокопович // Галицький лікарський вісник. – 2011. – № 2. – С. 130–134.
7. Astashkin E. I. Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system / E. I. Astashkin, M. G. Glezer // *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 58–65.
8. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / J. DiNicolantonio, C. Lavie, H. Fares [et al.] // *Mayo Foundation for Medical Education and Research // Mayo Clin. Proc.* – 2013. – P. 1–8.
9. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? / D. S. Celermajer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 325–333.
10. Colonna P. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial / P. Colonna, S. Iliceto // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139 (2, pt 3). – P. S.124–130.
11. Haynts W. G. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease / W. G. Haynts, D. J. Webb // *J. of Hypertension*. – 2008. – Vol. 16. – P. 1081–1098.
12. L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty / J. George, S. B. Shmuel, A. Roth [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 174. – P. 323–327.
13. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 2. – P. 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
14. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium / L. H. Opie // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 97 (3). – P. 375–388.
15. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasko, M. Di Biase [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (6). – P. 502–508.
16. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. Shug, J. Thomsen, J. Folts [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 187 (1). – P. 25–33.
17. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation / J. J. Hicks, D. H. Montes-Cortes, M. P. Cruz-Dominguez [et al.] // *Frontiers in Bioscience*. – 2007. – Vol. 12. – P. 2029–2037.
18. Kwo P. Y. ACG practice guideline: evaluation of abnormal liver chemistries / P. Y. Kwo, S. M. Cohen, J. K. Lim // *Am. J. Gastroenterol Advance Online Publication*. – 2016. – Vol. 20. – P. 1–18. DOI: 10.1038/ajg.2016.517

Отримано 08.02.19

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

**Summary.** The reason for the development of acute coronary syndrome (ACS) and myocardial infarction (MI) is considered to be the rupture of the atheromatous plaque and the formation of a blood clot in the coronary artery, which causes progressive stenosis. At the same time, the key role and such pathogenetic factors as dyslipidemia, systemic low intensity inflammation, peroxide stress and endothelial function disorders, which underlie the violation of energetic metabolism and ischemic damage of cardiomyocytes, are discussed in the last time. The indicated pathogenetic mechanism of development of ACS (MI) provides the possibility of medication influence on these pathological processes of metabolic and cytoprotective therapy.

**The aim of the study** – to improve the existing therapeutic programs of ACS (MI) in combination with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) through a differentiated approach of therapy depending on the presence or absence of violations of the functional state of the liver.

**Materials and Methods.** The study of 95 patients with acute myocardial infarction, depending on the revealed violations of the functional state of the liver, was divided into 2 groups. The main study group included 53 patients with ACS (MI) in combination with NASH and violations of the functional state of the liver. Control group consisted of 42 patients with acute myocardial infarction (MI) who had not been diagnosed with functional hepatic failure (FHF). 32 patients of the main and 22 from control group received standard treatment of myocardial infarction, according to the Uniform Protocols of the Ministry of Health of Ukraine. Another 21 patients of the main group and 20 from the control group received modified treatment with an additional inclusion of 4.2 g of L-arginine and 2.0 g of L-carnitine (Tivorel) 5 days course intravenously in the solution for infusion of 100 ml once a day.

**Results and Discussion.** In patients with MI who had a violation of the functional state of the liver, the underlying disease proceeded with various complications in 42 (79.2 %): episthenocarditis pericarditis in 21 (39.8 %) (in the control group in 8 (19 %) patients). Rhythm or conduction disturbances, manifested by paroxysmal tachyarrhythmias, transient atrioventricular blockades and blockade of the His bundle legs, extrasystolic arrhythmia were found in patients of the main group in 35.5 % (and 21.4 % in the control group). Left ventricular aneurysm was diagnosed in 15.9 % patients of the main group, and only in 4 (9.5 %) patients from control. At the same time there was a violation of the systolic and diastolic function of the left ventricle (more significant with comorbidity, ejection fraction ((EF) = (42.12±1.13) %) than in the control (EF = (48.23±1.16) %), which were closely related to the more pronounced left ventricular remodeling processes in the acute period of myocardial infarction in the patients of the main group. Violations of the functional state of the liver in patients with myocardial infarction at the beginning of treatment were manifested by the presence of a cytolysis syndrome, intrahepatic cholestasis, lipid and protein synthesis. At the same time in patients with ACS (MI) were revealed the significant changes of vascular endothelial function, that were the base for inclusion in complex therapy of patients with comorbid rate of L-arginine and L-carnitine. Complex treatment of patients with myocardial infarction in combination with NASH and violations of the functional state of the liver with the inclusion of L-arginine and L-carnitine contributed to the restoration of energy supply of myocardial contractility, endothelial function of blood vessels, antioxidant protection of the organism and reduction of clinical and laboratory manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes, which, at last provided more favorable duration of this comorbid pathology.

**Conclusions.** There are mutual suppressive disorders of central and peripheral hemodynamics, endothelial function of the vessels, violation of lipid-protein synthesis, detoxification, energy-supplying function of the liver in patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis, that substantially impairs the clinical course of the basic pathological process, further exacerbates systolic and diastolic function of the heart and contributes to more frequent development of complications of ACS (MI). Inclusion in the complex program of treatment of patients with ACS (MI) L-arginine and L-carnitine contributes the restoration of endothelial function of blood vessels, antioxidant protection of an organism and increases energy supply of cardiomyocytes, which is accompanied by improvement of contractile function of the myocardium and reduction of clinical and laboratory manifestations of cytolytic and cholestatic syndromes of these patients.

**Key words:** myocardial infarction; non-alcoholic steatohepatitis; endothelial dysfunction; L-arginine; L-carnitine.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

**Резюме.** Причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ) считают разрыв атероматозной бляшки и образование в коронарной артерии тромба, который и вызывает прогрессирующий стеноз. Вместе с тем, в последнее время обсуждают ключевую роль и таких патогенетических факторов, как дислипидемия, системное низкоинтенсивное воспаление, перекисный стресс и нарушение эндотелиальной функции, которые лежат в основе нарушения энергетического метаболизма и ишемического повреждения кардиомиоцитов. Указанный патогенетический механизм развития ОКС (ИМ) предусматривает возможность медикаментозного воздействия на эти патологические процессы метаболической и цитопро-тективной терапии.

**Цель исследования** – усовершенствовать существующие терапевтические программы ОКС(ИМ) в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) путём дифференцированного подхода к терапии в зависимости от наличия или отсутствия нарушений функционального состояния печени.

**Материалы и методы.** В исследование отобрано 95 больных острым инфарктом миокарда, которых в зависимости от выявленных нарушений функционального состояния печени распределили на 2 группы: основную опытную группу составили 53 пациентов с ОКС(ИМ) в сочетании с НАСГ и нарушениями функционального состояния печени; контрольную группу составили 42 больных ОКС(ИМ), у которых не было диагностировано ФНП. 32 больных основной и 22 контрольной групп получили стандартное лечение инфаркта миокарда согласно Унифицированных протоколов МЗ Украины. Еще 21 пациент основной группы и 20 контрольной получили модифицированную терапию с включением 4,2 г L-аргинина и 2,0 г L-карнитина (препарат «Тиворель», Юрия-Фарм, Украина) в форме раствора для инфузий по 100 мл один раз в сутки 5 дней внутривенно.

**Результаты исследований и их обсуждение.** У больных ИМ с нарушениями функционального состояния печени основное заболевание протекало с различными осложнениями у 42 (79,2 %) лиц: эпистенокардитический перикардит был у 21 (39,8 %) (в контрольной группе – у 8 (19 %) больных); нарушения ритма или проводимости, что проявлялось пароксизмальными тахикардиями, транзиторными атриовентрикулярными блокадами и блокадами ножек пучка Гиса, экстрасистолической аритмией были у 35,5 % пациентов основной группы (в контрольной – у 21,4 %); аневризма левого желудочка – у 15,9 % больных, в контрольной – лишь у 4 (9,5 %). Одновременно у больных основной и контрольной групп наблюдали нарушения систолической и диастолической функций левого желудочка (более значимая при коморбидной патологии фракция выброса (ФВ)=(42,12±1,13) %), чем в контрольной (ФВ)=(48,23±1,16) %), что было тесно связано с более выраженными процессами ремоделирования левого желудочка в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов основной группы. Нарушения функционального состояния печени у больных ИМ в начале лечения проявлялись наличием синдрома цитолиза, внутрипеченочного холестаза и нарушениями липидного и белкового синтеза. Одновременно выявлено существенные изменения в показателях эндотелиальной функции сосудов у больных ОКС(ИМ), что стало обоснованием для включения в комплексную терапию коморбидных больных L-аргинина и L-карнитина. Комплексная терапия больных ИМ в сочетании с НАСГ и нарушениями функционального состояния печени с включением L-аргинина и L-карнитина содействовала восстановлению энергообеспечения сократимости миокарда, эндотелиальной функции сосудов, антиоксидантной защиты организма и уменьшению клинико-лабораторных проявлений цитолитического и холестатического синдромов, что и обеспечивало более добротное течение данной коморбидной патологии.

**Выводы.** У больных инфарктом миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом развиваются взаимоотяжеляющие нарушения центральной и периферической гемодинамик, эндотелиальной функции сосудов и нарушения липидно-белково-синтезирующей, дезинтоксикационной, энергообеспечивающей функций печени, что существенно ухудшает клиническое течение основного патологического процесса, усиливает нарушения систолической и диастолической функции сердца и способствует более частому развитию осложнений ОКС(ИМ). Включение в комплексную программу терапии больных ОКС(ИМ) L-аргинина и L-карнитина способствует восстановлению эндотелиальной функции сосудов, антиоксидантной защиты организма и повышает энергообеспечение кардиомиоцитов, что сопровождается улучшением сократительной функции миокарда и уменьшением клинико-лабораторных проявлений цитолитического и холестатического синдромов у этих больных.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; неалкогольный стеатогепатит; эндотелиальная дисфункция; L-аргинин; L-карнитин.

**Адреса для листування:** Л. В. Цуглевич, ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: forbaks@gmail.com