

УДК 616.127-005.4:616.16:616.134.2-71

АССОЦИАЦИИ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ ПРИ КАЛЬЦИНОЗЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Г.И. Лифшиц*, К.Ю. Николаев**, А.А. Николаева**, А.И. Ходанов**, М.Н. Рябиков**

* Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

** ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

nikolaevky@yandex.ru

Ключевые слова: кальциноз коронарных артерий, МСКТ, ЛДФ, сосудистая реактивность к вазоактивным веществам, УЗИ плечевой артерии.

Задолго до клинических проявлений коронарного атеросклероза, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности и ряда других патологических процессов дисфункция эндотелия (ДЭ) отмечается как на уровне крупных сосудов, так и в микроциркуляторном русле [10, 11]. При этом ослабляются эндотелий-зависимые вазодилататорные механизмы и усиливаются вазопрессорные механизмы [8]. Известно, что при медикаментозной коррекции ДЭ фиксируется системный эффект [13]. Однако исследований посвященных изучению ассоциаций проявлений ДЭ на микро- и макроциркуляторном при коронарном атеросклерозе в доступной литературе нами не обнаружено.

Давно известно, что большинство атеросклеротических бляшек содержит микро- или макрокальцинаты. Вопреки общепринятому мнению, кальциноз не является лишь поздним проявлением коронарного атеросклероза. Фактически, кальциноз венечных артерий, выявляемый при компьютерной томографии, является прямым маркером коронарного атеросклероза [5]. Поэтому пациентов с наличием кальциноза в коронарных артериях можно рассматривать как больных коронарным атеросклерозом. Целью нашего исследования стало изучение ассоциаций эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с микроциркуляторной сосудистой реактивностью к ацетилхолину и гистамину при коронарном кальцинозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 23 пациента с кальцинозом коронарных артерий (средний возраст 59,39±1,51 лет). Данную выборку составили 18 мужчин (78,3%) и 5 женщин (21,7%). Согласно классификации Calcium Score Interpretation Guides, Mayo Clinic (1999) [12], у 5 больных (21,7%) были установлены минимальные проявления коронарного кальциноза, у 9 (39,1%) отмечался минимальный кальциноз, у 6 (26,1%) умеренный и у 3 (13%) выраженный коронарный кальциноз. Определение кальциноза коронарных артерий осуществлялось

в ННИИПК в отделении томографии с помощью ЭКГ-синхронизированной МСКТ в высокоразрешающем режиме, с толщиной срезов 4,0×3,0 мм, и с использованием прибора Siemens Heart View CT (Германия). Определение коронарного кальциноза проводилось согласно критериям Американской ассоциации кардиологов [6]. Сосудистую реактивность (СР) микроциркуляторного русла к вазоактивным веществам (ВАВ) определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 с компьютерным интерфейсом (НПП «ЛАЗМА», Россия). Исследование кожного кровотока проводили в зоне Захарьина-Геда, на наружной поверхности предплечья на 4 см выше шиловидных отростков. В участки кожи с зафиксированным одинаковым уровнем кровотока последовательно внутрикожно вводили вазодилататорные и вазоконстрикторные эндотелий-зависимые вещества: 0,1 мл раствора гистамина в концентрации 10⁻⁷ г/мл и 0,1 мл раствора ацетилхолина в концентрации 10⁻³ г/мл.

Измерения показателей ЛДФ для каждого введенного ВАВ проводились в местах введения через 5 мин после инъекции, в течение трехминутного периода. При интерпретации доплерограммы оценивались показатели микроциркуляции в зоне введения гистамина (ПМГ) и в зоне введения ацетилхолина (ПМАц). Все эти показатели выражались в перфузионных единицах (перф. ед.). Величину СР микроциркуляторного русла в ответ на введение ВАВ рассчитывали по формуле: ПМвав – ПМик, где ПМвав – показатель микроциркуляции в зоне введения эндотелий-зависимого ВАВ (гистамина или ацетилхолина), а ПМик – показатель микроциркуляции исходного кровотока. Данный метод является высоковоспроизводимым и отражает функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [2].

Оценка функции эндотелия плечевой артерий производилась с помощью метода реактивной гиперемии, описанной в Международном руководстве по исследованию функции эндотелия [7]. Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении, на правой руке, в 2–15 см выше локте-

вого сгиба (линейный датчик 7,5 МГц, ультразвуковая система SIM-7000 CFM Challenge (Esaote Biomedica, Италия), датчиком 7,5/10 МГц. Пиковый диаметр плечевой артерии (D_{RH}) измерялся в течение 30–60 секунд с момента сдувания манжетки. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) выражалась в процентных изменениях диаметра при гиперемии от базального диаметра (D_B). Расчет проводился по формуле: $ЭЗВД = ((D_{RH} - D_B) / D_B) \times 100\%$.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в программе SPSS 10.05. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Данные представляли как $M \pm m$. Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента линейной корреляции Пирсона. Для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели микроциркуляторных эндотелий-зависимых сосудистых реакций и ЭЗВД плечевой артерии представлены ниже.

Показатели	$M \pm m$
ПМГ, перф. ед.	22,51 $\pm$ 1,40
СР к гистамину, перф. ед.	17,67 $\pm$ 1,52
ПМАц, перф. ед.	21,19 $\pm$ 1,32
СР к ацетилхолину, перф. ед.	16,03 $\pm$ 1,31
ЭЗВД плечевой артерии, %	8,83 $\pm$ 0,85

Нами выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с показателем микроциркуляции в зоне введения гистамина ($r=0,439$, $p=0,041$), а также с микроциркуляторной сосудистой реактивностью к гистамину ($r=0,439$, $p=0,041$). Кроме этого, обнаружена тенденция к прямой связи ЭЗВД плечевой артерии с микроциркуляторной сосудистой реактивностью к ацетилхолину ($r=0,362$, $p=0,091$).

Так как известно, что СР к ацетилхолину не более 18,4 перф. ед. прямо связана с высоким риском 10-летних фатальных событий у больных с клиническими проявлениями атеросклероза [1], мы оценили ассоциацию данного показателя с ЭЗВД

плечевой артерии. Между этими переменными выявлена обратная корреляционная связь ($r=-0,426$, $p=0,048$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при атеросклерозе не ограничивается стенозированными участками артерий и наблюдается в совершенно неизменённых артериях, когда атеросклеротические изменения присутствуют в других участках коронарного русла. Известно, что факторы риска атеросклероза реализуют своё действие также через нарушение эндотелиальной функции, а эндотелиальная дисфункция предшествует развитию атеросклеротического процесса [3].

Снижение эндотелий-зависимой сосудистой реактивности на микро- и макроциркуляторном уровне при атеросклерозе обусловлено уменьшением биоактивности эндотелиальной NO-синтазы с последующим снижением образования оксида азота, а также с его повышенным разрушением под воздействием свободных радикалов [10]. Супероксидный анион радикал O_2^- при взаимодействии с эндотелиоцитами изменяет их метаболизм: угнетает синтез РНК и белка, подавляет рецептор-зависимый эндоцитоз в них липопротеинов низкой плотности, ингибирует эндотелиальный фактор расслабления сосудов и, таким образом, увеличивает адгезию к ним циркулирующих гранулоцитов.

Предполагается, что ксантинооксидаза, находящаяся на люминальной поверхности эндотелиальных клеток капилляров, может действовать как молекулярный переключатель, индуцирующий синтез супероксидного кислородного радикала, который ингибирует эндотелиальный фактор расслабления сосудов и тем самым снижает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность [3]. Так в исследованиях на крупных сосудах показано нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на введение брадикинина при верифицированном кальцинозе в коронарном русле [4].

В предыдущих исследованиях мы обнаружили, что снижение микроциркуляторной сосудистой реактивности к гистамину прямо связано с высоким риском развития 10-летних фатальных событий при клинических проявлениях коронарного атеросклероза [3], а уменьшение микроциркуляторной СР к ацетилхолину прямо связано с кальцинозом коронарных артерий [4]. Вероятно, это отражает значительные нарушения функции эндотелия при коронарном атеросклерозе и высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с данной патологией. Ввиду того, что при атеросклеротическом поражении различных артериальных бассейнов также существенно снижается ЭЗВД плечевой артерии [14] есть ос-

нования предполагать наличие прямой связи эндотелий-зависимых сосудистых реакций на микро- и макроциркуляторных уровнях при коронарном атеросклерозе.

В единственном найденном нами литературном источнике у здоровых людей отмечается прямая связь между ЭЗВД плечевой артерии и кожной СР к ацетилхолину [9]. Однако достоверной связи между ЭЗВД плечевой артерии и микроциркуляторной реактивной гиперемией в этом же исследовании выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с вышеуказанными результатами – выявлена тенденция к прямой связи ЭЗВД плечевой артерии с микроциркуляторной СР к ацетилхолину, а также достоверная положительная корреляция этого показателя с сосудистой реактивности к гистамину. Кроме этого показатель СР к ацетилхолину прямо связанный с неблагоприятным прогнозом при атеросклерозе был обратно ассоциирован с ЭЗВД плечевой артерии. Следует отметить, что когда говорят об атеросклеротическом процессе, то в первую очередь имеют в виду поражение артериальных сосудов крупного и среднего калибра, в которых наблюдается формирование атеросклеротических бляшек. Однако сосуды микроциркуляторного русла тоже страдают при этой патологии. Внутриклеточное «засорение» плазменными липопротеинами эндотелия и субэндотелиального пространства отражается на эндотелий-зависимой реактивности к вазодилататорам [3]. Полученные нами данные подтверждают гипотезу о системности дисфункции эндотелия при коронарном атеросклерозе как на микро, так и на макроциркуляторном уровне.

ВЫВОДЫ

1. При коронарном кальцинозе эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии прямо ассоциирована с микроциркуляторной сосудистой реактивностью к гистамину. Кроме этого отмечается тенденция к прямой связи вышеуказанного показателя с микроциркуляторной сосудистой реактивностью к ацетилхолину.
2. Показатель микроциркуляторной сосудистой реактивности к ацетилхолину, прямо ассоциированный с высоким риском 10-летних фатальных событий, обратно связан с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии при коронарном кальцинозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демин А.А., Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И. Оценка микроциркуляции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Новосибирск: «Сибмедииздат», 2006. 20 с.
2. Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. // Омский научн. вестн. (приложение). 2005. № 1. С. 198–200.
3. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. // Сосудистая реактивность и эндотелиальные дисфункции при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (диагностика, лечение, профилактика). Новосибирск, 2006.
4. Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13. № 4. С. 21–24.
5. Силицын В.Е., Устюжанин Д.В. // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 1. С. 20–24.
6. A report of the Society of Atherosclerosis Imaging // Amer. J. Cardiol. 2000. V. 86. P. 406–412.
7. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. V. 39. № 2. P. 257–265.
8. Davignon J., Ganz P. // Circulation. 2004. V. 109 (23 Suppl 1). P. III 27–32.
9. Hansell J., Henareh L. et al. // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2004. V. 24. № 6. P. 317–322.
10. Ignarro L.J., Napoli C. // Current Atherosclerosis Rep. 2004. V. 6. № 4. P. 281–287.
11. Migliacci R., Falcinelli F., Imperiali P. et al. // Ital. Heart J. 2004. V. 5. № 5. P. 371–377.
12. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J. et al. // Mayo Clin. Proc. 1999. V. 74. P. 243–252.
13. Tiefenbacher C.P., Friedrich S., Bleeke T. et al. // Amer. J. Physiology. 2004. V. 286. P. H1425–H1432.
14. Zeicher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., Just H. // Circulation. 1991. V. 84. P. 1984–1992

ASSOCIATION OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT BRACHIAL ARTERY VASODILATATION WITH MICROCIRCULATORY VASCULAR RESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY CALCINOSIS

G.I. Lifshitz, K.Yu. Nikolayev, A.A. Nikolayeva,
A.I. Khodanov, M.N. Riabikov

Focus in the study was placed on the association between endothelium-dependent brachial artery vasodilatation and microcirculatory vascular responsiveness to acetylcholine and histamine in patients with coronary calcinosis. 23 patients with calcinosis of coronary arteries (mean age 59.39 ± 1.51 years) were studied. Vascular responsiveness of the microcirculatory bed to vasoactive substances (acetylcholine and histamine) was determined by means of laser Doppler flowmetry. A reactive hyperemia method was used to evaluate the function of brachial artery endothelium. It was found out that endothelium-dependent brachial artery vasodilatation is directly associated with microcirculatory vascular responsiveness to histamine. In addition, there is some evidence that the above indicator is directly related to microcirculatory vascular responsiveness to acetylcholine. The indicator of microcirculatory vascular responsiveness to acetylcholine directly associated with a high risk of 10-year fatal outcomes is inversely related to endothelium-dependent brachial artery vasodilatation in patients with coronary calcinosis.

Key words: coronary heart disease, calcinosis of coronary arteries, multi-sliced computed tomography, laser Doppler flowmetry, vascular responsiveness to vasoactive substances, ultrasound investigation of brachial artery.