

О.В. Каменская, Л.М. Булатецкая, А.С. Клиноква, С.А. Альсов, А.М. Чернявский

Эндотелиальная дисфункция и фактор курения у пациентов с ишемической болезнью сердца при тестировании лучевой артерии перед коронарным шунтированием

ФГБУ «НИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
crsc@niscr.ru

УДК 611.018.74:616.12-009.72
ВАК 14.01.26

Поступила в редакцию
24 февраля 2011 г.

© О.В. Каменская,
Л.М. Булатецкая,
А.С. Клиноква,
С.А. Альсов,
А.М. Чернявский, 2012

Проведены исследования 111 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) со стенокардией напряжения II–III функционального класса, сопровождавшейся в 77% случаев АГ I–III ст., перед операцией коронарного шунтирования. Пациенты были разделены на две группы: I группа состояла из 56 некурящих пациентов (112 верхних конечностей) и II группа – из 55 курящих пациентов (110 верхних конечностей) со стажем курения в среднем $33,0 \pm 1,6$ лет. Исследование периферического микроциркуляторного кровотока (МЦК) верхних конечностей производилось на большом пальце правой и левой кистей с помощью метода лазерно-доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Использовалась разработанная в нашем институте количественная методика оценки адекватности коллатерального кровообращения кисти с помощью ЛДФ-теста, состоявшего в сравнении МЦК, обеспечиваемого локтевой артерией при окклюзированной лучевой артерии, с уровнем фона. Выявлены достоверные отличия показателей липидного спектра: повышение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП на фоне снижения уровня ХС ЛПВП у группы курящих пациентов. Установлено, что курящие пациенты в среднем на 7 лет раньше обращались в клинику для хирургического лечения с достоверно большим количеством перенесенных инфарктов (на 33%) и более низким ИМТ. С помощью ЛДФ-теста установлено, что такой фактор, как курение, у пациентов с ИБС усиливает эндотелиальную дисфункцию, достоверно уменьшая реактивность микрососудистого русла при воздействии гиперемического стимула. При проведении теста на возможность забора лучевой артерии для коронарного шунтирования у курящих пациентов чаще наблюдались отрицательные результаты. Ключевые слова: ИБС; фактор курения; микроциркуляторный кровоток; эндотелиальная дисфункция; лазерная доплеровская флоуметрия.

В настоящее время происходит интенсивное накопление клинического и экспериментального материала о взаимосвязи состояния эндотелия и процессов атерогенеза. Многочисленные фундаментальные исследования последних лет подтвердили роль патологии эндотелия в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС [9]. Множество работ в данном направлении посвящено изучению эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ее взаимосвязи с факторами риска развития атеросклероза. На основании нескольких эпидемиологических исследований сложилось представление о курении как одном из основных независимых факторов, способствующих дисфункции эндотелия и развития ИБС [14]. Дисфункциональное состояние эндотелия характеризуется уменьшением синтеза вазодилататоров, ведущим из которых является эндотелий-релаксирующий фактор (оксид азота – NO), и, как следствие,

нарушением способности артерий расширяться и обеспечивать при необходимости увеличение кровотока [4]. Следует отметить, что при функциональной недостаточности эндотелия, возникающей под действием факторов риска, в том числе курения, способность артерий к вазоспастическим реакциям резко увеличивается [1]. Эндотелиальная дисфункция проявляет себя либо в виде спазма артерий, либо в виде отсутствия реакции в ответ на воздействие физиологических или фармакологических стимулов, тогда как нормальные сосуды реагируют дилатацией. Такая патологическая реакция эндотелия считается начальным этапом развития атеросклероза с вовлечением не только крупных артерий, но и сосудов микроциркуляторного русла [6].

В настоящее время одним из наиболее используемых методов оценки ЭД в клинической практике *in vivo* является иссле-

дование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии с использованием пробы с реактивной гиперемией [1]. Есть опыт применения метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки дисфункции эндотелия, позволяющего измерить реакцию микрососудистого русла на гиперемический стимул. Цель работы – оценить вазомоторную функцию сосуди́стого русла у пациентов с ИБС с учетом фактора курения с помощью метода ЛДФ при проведении сосудистых тестов перед операцией коронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 111 пациентов – 90 (81%) мужчин и 21 (19%) женщина с ИБС – стенокардией напряжения II–III ФК по Канадской классификации, сопровождавшейся в 77% случаев АГ I–III ст., в возрасте от 43 до 82 лет (средний возраст составил $62,0 \pm 0,76$ года). У всех пациентов, по данным коронарографии, были установлены одно-, двух- или трехсосудистые поражения коронарных артерий. Тестирование, цель которого – определение возможности забора лучевой артерии для коронарного шунтирования, производилось накануне операции. Регистрация периферического МЦК верхних конечностей (в/к) у 111 пациентов (222 в/к) производилась с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии на двухканальном аппарате BLF-21 «Trasonic System Inc.» (США) в мл/(мин · 100 г) в инфракрасном диапазоне лазерного излучения (длина волны 780 нм) с использованием поверхностного датчика типа R. Запись ЛДФ-граммы левой и правой конечностей производилась одновременно на двух каналах лазерного доплеровского флоуметра в условиях температурного комфорта при температуре окружающей среды 24–25 °С после адаптации к условиям исследования (10–15 мин).

Для расчета средних величин МЦК использовались ровные участки записи ЛДФ-граммы длительностью не менее 1 мин. Использовалась разработанная в нашем институте количественная методика оценки адекватности коллатерального кровообращения в кисти с помощью ЛДФ (патент 2209585 от 10.08.03). Оценка состояния периферического МЦК в покое проводилась на ладонной поверхности дистальной фаланги большого пальца правой и левой конечности. Перед началом теста регистрировали фоновый МЦК, затем выполняли одновременную окклюзию лучевой и локтевой артерий в области запястья в течение 1 мин, после чего открывали кровоток на локтевой артерии при окклюзированной лучевой. Через 2 мин снимали окклюзию и контролировали восстановление МЦК в течение двух минут. На каждом участке записи определяли среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М) и среднее квадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднего потока крови М или флакс. Рассчитывались $M \pm СКО$ среднее для соответствующих 6 сегментов ЛДФ-граммы: фона (1-й сегмент), общей окклюзии лучевой и

локтевой артерий, когда МЦК был близок к нулю (2-й сегмент), лучевой окклюзии в течение 1-й и 2-й минуты (3-й и 4-й сегменты) и двух последующих минут восстановления МЦК (5-й и 6-й сегменты). Для безопасного извлечения лучевой артерии, которую предполагалось использовать для коронарного шунтирования, необходимо, чтобы оставшаяся локтевая обеспечивала адекватный кровоток в кисти в покое и при нагрузке. В качестве критерия возможности безопасного изъятия лучевой артерии был принят уровень МЦК на 2-й минуте окклюзии лучевой артерии (4-й сегмент), который должен составлять не менее 70% от уровня фона, когда кровоток обеспечивался только за счет локтевой артерии.

Кроме исследуемых параметров микроциркуляции, оценивались антропометрические показатели пациентов: масса тела (m), кг, рост (h), м, и индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле, который рассчитывался по формуле: $I = m/h^2$ (кг/м²). Анализировался также липидный статус, включавший показатели концентрации холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), с расчетом коэффициента (индекса) атерогенности. Поскольку основным исследуемым фактором, влияющим на уровень микроциркуляции кисти при использовании теста по оценке ее кровоснабжения, было курение, пациенты были разделены на две группы: I группа состояла из 56 некурящих пациентов (112 в/к), и II группа – из 55 курящих пациентов (110 в/к) со стажем курения в среднем $33 \pm 1,6$ лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.1. Для определения статистической значимости различий применялись методы вариационной статистики. Данные представлены в виде средних значений \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приведенная в табл. 1 характеристика пациентов с ИБС с учетом фактора курения перед операцией КШ показала, что исследуемые группы достоверно отличались по возрасту и, что обращает на себя внимание, группа курящих пациентов была в среднем на 7 лет моложе, чем группа некурящих. Характерно, что к этому времени курящие пациенты перенесли на 33% больше инфарктов ($p < 0,05$).

К одному из факторов риска ИБС относят также повышение ИМТ. В нашем исследовании его величина оказалась повышенной в обеих группах, причем в I группе ИМТ был несколько выше – 30 кг/м^2 , что, по рекомендациям ВОЗ, может расцениваться как ожирение 1-й степени, а во II – менее 30 кг/м^2 , что рассматривают как избыточную массу тела ($25\text{--}29,99 \text{ кг/м}^2$). Важно отметить, что у курящих пациентов ИМТ был достоверно ниже ($p < 0,01$).

Четко выраженные отличия наблюдались и по показателям липидного состава крови: у курящих пациентов по сравнению с некурящими отмечено повышение ХС и ЛПНП и, напротив, понижение ЛПВП. По результатам нашего исследования, средние величины артериального давления (АДС, АДД и АДср.) у курящих пациентов с ИБС оказались достоверно ниже, чем у некурящих (табл. 1).

Анализ данных по показателям микроциркуляции (табл. 2) показал, что фоновая характеристика исходного уровня кожной перфузии между исследуемыми группами не отличалась ни по показателю микроциркуляции, ни по СКО. После проведения пробы (минутной одновременной окклюзии лучевой и локтевой артерий, на фоне продолжающейся окклюзии лучевой артерии) в первый момент времени при отсутствии эндотелиальной дисфункции должна наблюдаться гиперемическая реакция, когда МЦК может превышать уровень фонового кровотока. У исследуемых пациентов с ИБС в обеих группах на первой минуте лучевой окклюзии уровень МЦК после пробы в среднем не превышал фона, а напротив, был достоверно ниже. В I группе средняя величина МЦК была ниже фона на $2,1 \pm 0,50$ мл/(мин · 100 г) ($p < 0,00$), или на 11,4%, при этом гиперемические реакции отмечены только у 36% пациентов. Во II группе средняя величина МЦК еще более низкая – на $3,6 \pm 0,51$ мл/(мин · 100 г), или на 22,7% ниже фона ($p < 0,00$), а гиперемические реакции наблюдались лишь у 21% пациентов. Сравнение двух групп показало, что в группе курящих пациентов падение МЦК было в 2 раза ниже ($p < 0,01$). Таким образом, реакция на гиперемический стимул по средним данным в обеих группах была отрицательной и достоверно более низкой в группе курящих пациентов. Полученные факты позволяют предположить наличие

чечская реакция, когда МЦК может превышать уровень фонового кровотока. У исследуемых пациентов с ИБС в обеих группах на первой минуте лучевой окклюзии уровень МЦК после пробы в среднем не превышал фона, а напротив, был достоверно ниже. В I группе средняя величина МЦК была ниже фона на $2,1 \pm 0,50$ мл/(мин · 100 г) ($p < 0,00$), или на 11,4%, при этом гиперемические реакции отмечены только у 36% пациентов. Во II группе средняя величина МЦК еще более низкая – на $3,6 \pm 0,51$ мл/(мин · 100 г), или на 22,7% ниже фона ($p < 0,00$), а гиперемические реакции наблюдались лишь у 21% пациентов. Сравнение двух групп показало, что в группе курящих пациентов падение МЦК было в 2 раза ниже ($p < 0,01$). Таким образом, реакция на гиперемический стимул по средним данным в обеих группах была отрицательной и достоверно более низкой в группе курящих пациентов. Полученные факты позволяют предположить наличие

Таблица 1
Характеристика обследованных групп пациентов с ИБС

Показатели	I группа (некурящие)	II группа (курящие)	p
Возраст, лет	65,2±0,73	58,7±0,67	0,000
Индекс массы тела, кг/м ²	30,5±0,54	28,4±0,40	0,002
Кол-во инфарктов	0,9±0,08	1,2±0,08	0,018
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±0,13	5,5±0,15	0,034
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,11	0,9±0,02	0,015
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,11	3,7±0,13	0,004
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9±0,05	0,9±0,07	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,4±0,15	2,6±0,17	>0,05
Индекс атерогенности, отн. ед.	3,9±0,19	4,4±0,22	>0,05
АДС, мм рт. ст.	143±2,0	129±2,8	0,0001
АДД, мм рт. ст.	88±1,1	83±1,0	0,002
АДср., мм рт. ст.	107±1,3	99±1,40	0,0001

Таблица 2
Динамика показателей МЦК у пациентов с ИБС при сосудистом ЛДФ-тесте

ЛДФ-тест	Показатели	I группа (некурящие)	II группа (курящие)	p
Фон	МЦК, мл/(мин · 100 г)	13,6±0,71	13,3±0,48	>0,05
	СКО, мл/(мин · 100 г)	1,5±0,15	1,5±0,44	>0,05
Окклюзия лучевой артерии, мин				
1	МЦК	11,5±0,63	9,8±0,46	0,025
	СКО	2,2±0,11	1,8±0,13	0,05
	МЦК, % к фону	88,6±2,88	77,3±3,01	0,007
2	МЦК	11,4±0,62	10,5±0,42	>0,05
	СКО	1,6±0,19	1,0±0,06	0,006
	МЦК	87,3±2,55	82,4±2,57	>0,05
Восстановление, мин				
1	МЦК	12,8±0,74	13,1±0,49	>0,05
	СКО	2,0±0,16s	1,4±0,07	0,001
	МЦК	92,9±2,03	98,5±1,55	0,028
2	МЦК	13,2±0,69	13,0±0,46	>0,05
	СКО	1,9±0,27	1,1±0,06	0,002
	МЦК	98,6±2,12	100,1±1,80	>0,05

тесной взаимосвязи между курением и выраженностью парадоксальной реакции – констрикторного компонента сосудистой реактивности на гиперемический стимул.

Критической величиной являлся уровень МЦК на 2-й минуте окклюзии лучевой артерии, так как по нему оценивали возможности забора лучевой артерии для коронарного шунтирования. Установлено, что в I группе на 26 верхних конечностях наблюдалось снижение МЦК ниже 70% от фона, что составило 24% от общего числа обследуемых пациентов. В то же время во II группе на 37 верхних конечностях, или в 35% случаев, уровень МЦК был ниже критической величины. И, напротив, на той же 2-й минуте окклюзии лучевой артерии гиперемические реакции свыше 100% от фона были выявлены на 35 конечностях (32%) в группе некурящих пациентов и только на 23 конечностях (21%) среди курящих. Из этого следует, что у курящих пациентов используемый тест чаще приводил к отрицательному результату, при котором извлечение лучевой артерии для шунтирования могло бы повлечь за собой негативные последствия.

После прекращения окклюзии лучевой артерии в течение 1-й минуты МЦК восстанавливался несколько быстрее во II группе (на 5,6%), а затем на 2-й минуте без существенных отличий в обеих группах достигал 99–100% от исходного уровня. Следует отметить, что СКО, характеризующее степень вариабельности МЦК при каждом измерении, был достоверно ниже у курящих пациентов на всех этапах пробы (табл. 2) – от 22 до 70%, что свидетельствует о снижении степени модуляции кровотока.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, анализ фактора курения показал, что необходимость в оперативном лечении у курящих пациентов возникала на значительно более ранних сроках, чем у некурящих. Известно, что у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий курение увеличивает потребность миокарда в кислороде на фоне снижения коронарного кровотока вследствие вазоконстрикции, вызванной никотином. Ухудшение снабжения кислородом сердечной мышцы значительно увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной смерти [13]. Кроме курения, по мнению многих исследователей, одним из факторов риска ИБС, способствующим ее прогрессированию и повышению смертности, является ожирение, предрасполагающее к развитию дислипидемии (до 30% лиц с ожирением имеют гиперлипидемию). По нашим данным, пациенты обеих групп могут быть отнесены к группе риска по избыточной массе тела, причем в большей мере некурящие пациенты (ожирение 1-й степени). Результаты Фрамингемского исследования (26-летнее наблюдение) и других наблюдений показали, что частота сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ИБС и инфаркта миокарда возрастала в зависимости от избытка массы тела [12].

Как показали наши исследования, у курящих пациентов отмечено повышение уровня ХС, ЛПНП и снижение ЛПВП. Установлено, что при гиперхолестеринемии длительное курение усиливает эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения окисления ЛПНП [2]. Обнаружена достоверная связь снижения уровня ЛПВП и увеличения общего ХС с количеством выкуриваемых сигарет [5]. В ряде исследований было показано, что курение способствует повышению артериального давления (АД). Результаты проспективного исследования показали, что риск развития систолической АГ у курящих выше, чем у некурящих [7]. По некоторым данным, длительное курение не влияет на уровень АД и при отказе от курения уровень АД не снижается [11]. Некоторые авторы объясняют обратную связь между курением и уровнем АД тем, что курящие имеют более низкие значения массы тела. Другое объяснение связано с адаптацией или обратным эффектом, при котором уровни АД у курильщиков в свободные от курения периоды ниже, чем у некурящих [8].

Основной используемой для выявления дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС неинвазивной методикой, с помощью которой оценивают сосудодвигательную функцию эндотелия, является измерение реакции плечевой артерии (ПА) на реактивную гиперемию с помощью ультразвукового метода. При проведении пробы с гиперемией установлена четкая обратная взаимосвязь курения и степени ЭЗВД. У практически здоровых курильщиков показатели ЭЗВД значительно ниже, чем у сопоставимых по возрасту некурящих лиц [10]. Такая патологическая реакция эндотелия считается начальным этапом развития атеросклероза с вовлечением не только крупных артерий, но и сосудов микроциркуляторного русла [6]. Оценка гиперемической реакции по изменению МЦК с помощью ЛДФ, по нашему мнению, также позволяет характеризовать степень нарушения вазодилаторной функции эндотелия. При этом при ультразвуковой технологии степень ЭЗВД оценивается только на относительно небольшом участке ПА. При нашем исследовании оценка микроциркуляции методом ЛДФ позволяет суммировать эндотелиальный ответ множества микрососудов, что повышает диагностическую значимость метода.

Полученные результаты о достоверном снижении СКО микроциркуляции у курящих пациентов свидетельствуют о том, что уровень приспособительных реакций у них достоверно ниже, чем у некурящих, поскольку чем ниже СКО, тем ниже уровень модуляций тканевого кровотока (пульсовых, дыхательных, эндотелиальных и вазомоторных колебаний) [3]. С целью определения возможности использования при проведении АКШ лучевой артерии нами разработана методика окклюзионного сосудистого теста с помощью метода ЛДФ на двухканальном аппарате BLF-21. Используемый при диагностике тест выявил усиление вазоконстрикторной реакции у группы курящих пациентов с ИБС в сравнении с данными некурящих пациентов. Установлено, что под дейс-

твием курения происходит ускорение атеросклеротических процессов, что подтверждается возрастанием числа инфарктов на 33% у курящих лиц, несмотря на их более молодой возраст (на 7 лет) и сниженный показатель ИМТ по сравнению с некурящими пациентами.

Показано, что у курящих пациентов достоверно нарушается липидный статус: повышается уровень общего холестерина и ХС ЛПНП на фоне снижения уровня ХС ЛПВП. Получены данные о снижении уровня модуляций тканевого кровотока до 70% у курящих пациентов с ИБС при проведении сосудистого теста. Тестирование пациентов перед операцией показало, что у курящих пациентов чаще наблюдаются отрицательные результаты, когда извлечение лучевой артерии для шунтирования может повлечь за собой негативные последствия. Представляется важным учитывать статус курения при проведении сосудистых тестов перед коронарным шунтированием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бувальцев В.И. // *Международ. мед. журнал.* 2001. Т. 3. С. 9–14.
2. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. // *Consilium medicum Ukraina.* 2008. Т. 11. С. 38–40.
3. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови.* М., 2005.
4. Сивохина Н.Ю. // *Клиническая физиология кровообращения.* 2009. Т. 2. С. 19–23.
5. Филатова И.И. // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2005. Т. 10. С. 48.
6. Berk V., Min W., Yan C. et al. // *Drug News Perspect.* 2002. V. 15. P. 133–139.
7. Halimi J., Giraudeau B., Vol S. et al. // *J. Hypertension.* 2002. V. 20. P. 187–193.
8. Hansen K., Pedersen M., Christiansen J. et al. // *Blood Press.* 1994. V. 6. P. 381–388.
9. Hinderliter A., Caughey M. // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003. V. 5 (6). P. 506–513.
10. Neunteufl T., Heher S., Kostner K. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 39 (2). P. 251–256.
11. Okubo G., Miyamoto T., Suwazono G. et al. // *J. Hypertension.* 2002. V. 16. P. 91–96.
12. Sharma A. // *Int. J. Obes. Metab. Disord.* 2002. V. 26 (4). P. 5–7.
13. Stampfer M., Ridker P. // *Circulation.* 2004. V. 109. P. IV3–IV5.
14. Wilson K., Gibson N., Willan A. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2000. V. 160 (7). P. 939–944.

Каменская Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Булатецкая Людмила Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Клинкова Ася Станиславовна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Альсов Сергей Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Чернявский Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).