

ЛАЗЕРНО-ДОППЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ОККЛЮЗИОННОГО ТЕСТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Г.Н. Окунева, А.М. Чернявский, Л.М. Булатецкая, А.С. Клинова, Н.Н. Аверко

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росздрави»

Проведено исследование вазодилататорного резерва микроциркуляторного кровотока (МЦК) с помощью окклюзионного теста, вызывающего реактивную постокклюзионную гиперемию, у 28 больных ИБС с сердечной недостаточностью (СН) II–III ФК, хронической СН IIA и наличием постинфарктного кардиосклероза у 17 пациентов после перенесенных инфарктов миокарда (1–2). Выделено 3 типа фонового МЦК: средний, соответствующий норме – $18,1 \pm 1,7$ (от 10,1 до 28,7) мл/(мин · 100 г), повышенный, компенсаторный тип МЦК – $36,8 \pm 2,7$ (от 30,4 до 47,7) мл/(мин · 100 г) и низкий, декомпенсаторный тип с фоновым МЦК $6,05 \pm 1,1$ (от 4,1 до 9,2) мл/(мин · 100 г). Постокклюзионный МЦК во всех трех группах был снижен по сравнению с нормой, что свидетельствует о дисфункции эндотелия. Резкое снижение фонового МЦК в 3-й группе пациентов обусловлено как дисфункцией эндотелия, так и атеросклеротическим поражением сосудов. У больных, обследованных после коронарного шунтирования (КШ), отмечается повышение МЦК как фонового, так и постокклюзионного, что свидетельствует об улучшении периферического кровотока.

В последние годы большое значение придается роли эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и особенно ИБС. Известно, что эндотелий выделяет вещества (вазодилатирующие и вазоконстрикторные), баланс между которыми регулирует тонус сосудов [5, 6]. В концепции сердечно-сосудистого континуума иницирующим фактором гипертонической и ишемической болезни сердца является дисфункция эндотелия [1].

В качестве эндотелийзависимого стимула применяется проба с реактивной гиперемией. Постокклюзионное ускорение кровотока приводит к росту напряжения сдвига (тангенциальное давление крови на эндотелиальные клетки сосудов). Напряжение сдвига – один из основных стимулов, активирующих эндотелий к продукции вазодилатирующих факторов. Для оценки МЦК используются разные методы: ультразвуковая доплерография, лазер-доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и др. [3, 4].

Цель исследования – у пациентов с ИБС изучить МЦК и определить вазодилататорный резерв с помощью окклюзионного теста, вызывающего реактивную постокклюзионную гиперемию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Микроциркуляторный кровоток записывался с помощью метода ЛДФ на BLF–21 «Transonic System Inc» (США) поверхностным датчиком типа «R» (rite angle) диаметром 15 мм, в комп-

лексе с персональным компьютером. Периферический МЦК определялся на ладонной поверхности ногтевой фаланги 3-го пальца левой кисти. Проведено 32 исследования у 28 пациентов с ИБС, причем 4 пациента исследовались дважды: до и после КШ. Средний возраст исследуемых составил $53,6 \pm 1,8$ года, рост – $168,1 \pm 1,3$ см, вес – $84,9 \pm 2,2$ кг, из них 27 мужчин и одна женщина. Все пациенты характеризовались СН II–III ФК, ХСН IIA и наличием постинфарктного кардиосклероза у 17 пациентов после перенесенных инфарктов миокарда (1–2).

Исследования проводились в стандартных условиях: температура в помещении составляла 24–25 °С, что соответствует зоне температурного комфорта для легко одетого человека и не вызывает терморегуляторных реакций, ограничивающих МЦК в коже. Исключался утренний прием вазоактивных препаратов и курение. Пациент находился в положении сидя с приподнятым положением рук на подлокотниках кресла. Исследование начиналось после 20-минутного отдыха для адаптации к внешним условиям. Запись исходной ЛДФ-граммы фонового МЦК производилась после его стабилизации и продолжалась в течение 1–3 мин с последующим его усреднением.

Для определения вазодилататорного резерва проводили окклюзионный тест, вызывающий реактивную постокклюзионную гиперемию с пережатием сосудов в области плеча манжеткой под давлением 220 мм рт. ст. После нагнетания давления записывали снижение МЦК до

нуля, компрессия продолжалась в течение 3 мин. Затем снимали окклюзию и в течение следующих 3 мин фиксировали перфузию во время реактивной гиперемии. После регистрации данных на ЛДФ-грамме определяли: максимальный (пиковый) постокклюзионный кровоток (МК) и время достижения максимального постокклюзионного кровотока (ВМК). Далее производили расчет следующих показателей: среднего прироста максимального постокклюзионного кровотока (СПМК), вычисляемый по отношению МК/ВМК, среднего постокклюзионного кровотока в 1-ю (ПОК_{1мин}), 2-ю (ПОК_{2мин}) и 3-ю (ПОК_{3мин}) минуты после окклюзии. Все величины рассчитывались также в % по отношению к фоновому МЦК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование фонового МЦК у 28 пациентов с ИБС выявило большую вариабельность этого показателя: от 4,1 до 47,7 мл/(мин · 100 г). Поэтому для выделения отдельных групп была построена гистограмма распределения МЦК (рис. 1). Как следует из гистограммы, большинство пациентов имело средний периферический МЦК от 10 до 30 мл/(мин · 100 г), что составило 60% от общего количества обследованных. С высоким МЦК от 30 до 50 мл/(мин · 100 г) – 25% пациентов, и 15% – с низким МЦК от 1 до 10 мл/(мин · 100 г). Таким образом, все пациенты по уровню исходного МЦК разделены на 3 группы: 1-я – с низким МЦК, 2-я – со средним уровнем МЦК и 3-я – с высоким МЦК.

Сравнительные характеристики МЦК всех трех групп приводятся на рис. 2. Наибольшая по численности 2-я группа (60%) имела средний фоновый МЦК, близкий к норме – $18,1 \pm 1,7$

(от 10,1 до 28,7) мл/(мин · 100 г). После окклюзионной пробы при восстановлении МЦК достигал максимального значения $26,6 \pm 2,6$ (от 14,3 до 49,3) мл/(мин · 100 г). Таким образом, максимальный МЦК превышал исходный фоновый кровоток на 48%, т. е. был в 1,5–2,0 раза ниже нормы, что может свидетельствовать о деструкции сосудистого эндотелия. Средние значения МЦК в восстановительном периоде составили: на первой минуте МЦК – $21,8 \pm 2,0$ мл/(мин · 100 г), т. е. оставался повышенным на 21%, на второй минуте восстановления МЦК – $20,5 \pm 2,0$ мл/(мин · 100 г), или на 15% выше исходного, и на третьей минуте – $20,1 \pm 1,9$ мл/(мин · 100 г), или на 11% выше фона. Время достижения максимального МЦК составило $22,3 \pm 3,7$ с.

Третья группа (25%) характеризовалась повышенным МЦК: $36,8 \pm 2,7$ (от 30,4 до 47,7) мл/(мин · 100 г), что свидетельствовало о компенсаторной реализации вазодилаторного резерва уже в исходном состоянии. Максимальный постокклюзионный МЦК был равен $48,6 \pm 2,6$ (от 40,0 до 59,0) мл/(мин · 100 г), т. е. повышение МЦК составило 33% от фонового значения. В восстановительном периоде на первой минуте МЦК соответствовал $38,1 \pm 2,84$ мл/(мин · 100 г), что на 3,7% выше исходного значения, на второй минуте – $36,2 \pm 3,2$ мл/(мин · 100 г), или 98,4% от фона, на третьей минуте – $31,0 \pm 2,5$ мл/(мин · 100 г), или 84,6% от фонового МЦК. При этом ВМК составило $34,2 \pm 10,8$ с.

В отличие от описанных выше групп, 1-я группа (15%) характеризовалась крайне низким фоновым периферическим кровотоком: $6,05 \pm 1,1$ (от 4,1 до 9,2) мл/(мин · 100 г), что свидетельствовало о значительном нарушении функции эндотелия. Максимальный постокклюзионный МЦК достиг $14,3 \pm 2,9$ (от 11,1 до 20,3) мл/(мин · 100 г),

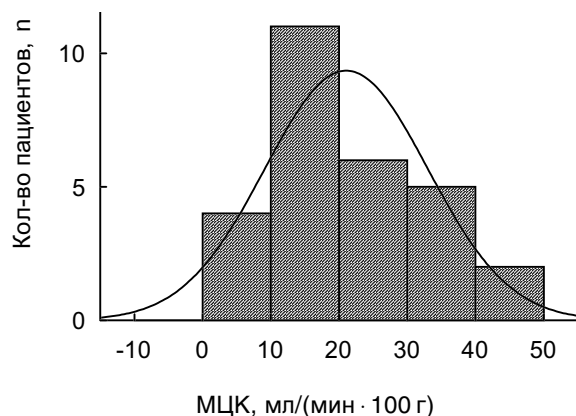


Рис. 1. Гистограмма распределения МЦК у больных ИБС.

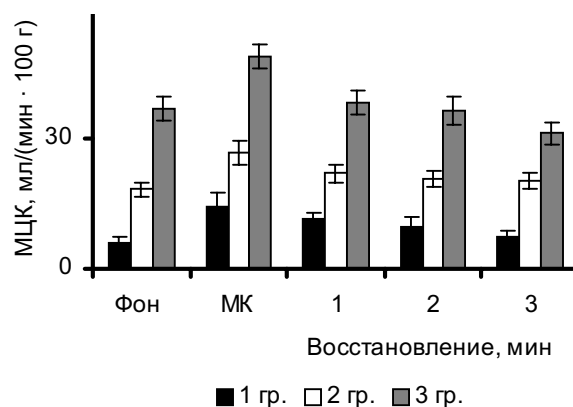


Рис. 2. Изменение МЦК до и после окклюзионного теста.

т. е. повышение МЦК составило 143% по сравнению с фоном (2,4 раза). В восстановительном периоде на первой минуте МЦК в 1-й группе составил $11,3 \pm 1,7$ мл/(мин · 100 г), что на 106% выше фонового, на второй минуте – $9,7 \pm 2,2$ мл/(мин · 100 г), или на 76% выше исходного, на третьей минуте – $7,3 \pm 1,6$ мл/(мин · 100 г), оставался выше фонового на 32%.

Фоновый МЦК в третьей группе по сравнению со второй был повышен в 2 раза, а МК в 1,8 раза. Однако, несмотря на такое повышение, МК во всех трех группах оставался ниже нормы. Время достижения максимального кровотока в третьей группе составило $34,2 \pm 10,8$ с, т. е. было в 1,5 раза продолжительнее, чем в средней группе ($22,2 \pm 3,7$ с), и в 3 раза продолжительнее, чем в первой ($11,7 \pm 5,5$ с). Таким образом, первая группа пациентов характеризовалась резкой дисфункцией эндотелия и крайне низким МЦК в исходном состоянии и в постокклюзионном периоде.

Корреляционный анализ показал, что выраженность постокклюзионного вазодилаторного эффекта зависит от исходного фона. Нами установлено наличие сильной положительной корреляции между фоновым значением МЦК и абсолютным значением максимального постокклюзионного МЦК – $r = 0,93$, а также со средними значениями МЦК периода восстановления: в первую минуту $r = 0,94$, во вторую минуту $r = 0,91$ и в третью $r = 0,90$. Таким образом, у больных ИБС выраженность как максимального МЦК, так и средних значений постокклюзионного МЦК на 1-й, 2-й, 3-й минутах восстановительного периода находились в прямой зависимости от исходного фонового МЦК. И,

напротив, была установлена обратная корреляционная зависимость от исходного фона постокклюзионных показателей МЦК, выраженных в процентах от фона: $ПОК_{1\text{мин}} - r = -0,46$, $ПОК_{2\text{мин}} - r = -0,41$ и $ПОК_{3\text{мин}} - r = -0,45$. Полученные результаты корреляционного анализа показывают, что при оценке вазодилаторного резерва следует использовать показатели МЦК, выраженные в процентах к исходному фону, так как они менее зависят от исходного фона, чем абсолютные значения МЦК.

Как следует из рис. 3, чем ниже исходный фоновый кровоток, тем выше прирост постокклюзионного кровотока. В случае исходного низкого МЦК (1-я группа) после окклюзии отмечается его значительное повышение в процентах к исходному фону, но по абсолютным значениям его величина после окклюзии не достигает даже уровня нормальных значений МЦК в покое. При средних значениях фонового МЦК (2-я группа) отмечалась слабовыраженная постокклюзионная дилатация по сравнению с нормой. Поэтому и в этом случае мы можем предположить нарушение эндотелиальной функции. В то же время на фоне высокого МЦК – прирост МЦК очень небольшой. Очевидно, это обусловлено тем, что в этом случае вазодилаторный резерв реализуется уже в исходном состоянии.

Исследование МЦК у четверых пациентов после КШ выявило следующие закономерности (рис. 4). Фоновый периферический кровоток у пациентов до операции составил $27,5 \pm 3,9$ мл/(мин · 100 г), после КШ повысился в среднем до $32,5 \pm 6,2$ мл/(мин · 100 г), т. е. на 5 мл/(мин · 100 г). После окклюзионного теста у пациентов до опе-

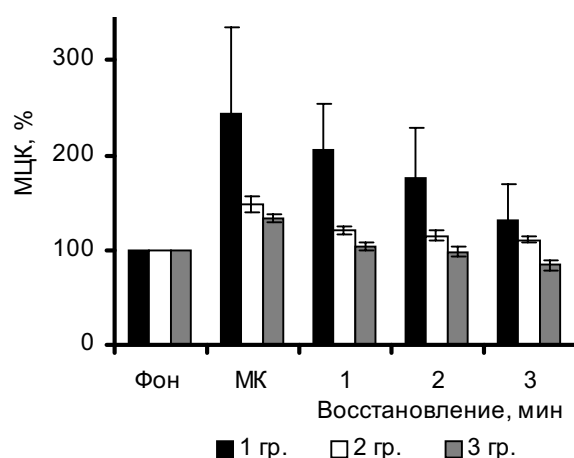


Рис. 3. Зависимость постокклюзионного прироста МЦК в % от исходного фона.

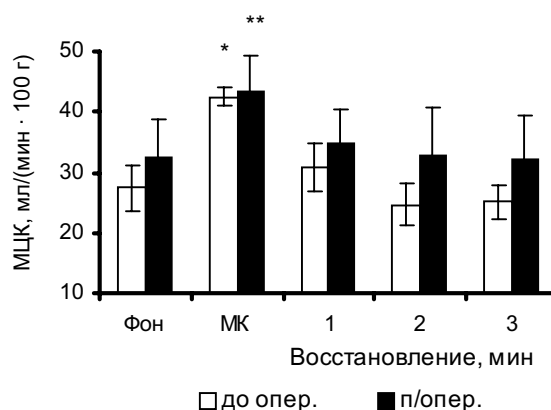


Рис. 4. Окклюзионная проба: МЦК до и после операции АКШ.

рации МК составил $42,5 \pm 1,5$ мл/(мин · 100 г). А у тех же пациентов после КШ МК несколько выше: $43,3 \pm 6,1$ мл/(мин · 100 г). В восстановительном периоде средние показатели также возросли: $ПОК_{1\text{мин}}$, $ПОК_{2\text{мин}}$ и $ПОК_{3\text{мин}}$ увеличились на 3,8; 8,1 и 7,1 мл/(мин · 100 г), соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике процессов сосудистых изменений во время проведения окклюзионной пробы можно выделить 3 фазы: I – период ишемии во время артериальной окклюзии в течение 3 мин, характеризующийся накоплением эндогенных метаболитов; II – постокклюзионный пиковый кровоток, определяется комплексом вазодилатирующих факторов; III – восстановительный период, который зависит от высвобождения эндотелием релаксирующих факторов, снижающих тонус артериол и вызывающих дилатацию вен. По литературным данным, постокклюзионный кровоток у здоровых людей возрастает более чем в 2 раза [7].

Полученные результаты позволили выявить следующие закономерности. Эндотелиальная вазодилататорная функция нарушена у всех трех выделенных групп МЦК. У пациентов с нормальным фоновым кровотоком (2-я группа) снижен вазодилататорный постокклюзионный резерв в 1,5–2,0 раза по сравнению с нормой. У пациентов с повышенным фоновым МЦК (3-я группа) вазодилататорный резервный кровоток реализуется компенсаторно уже в исходном состоянии, поэтому МК увеличивался только на 33%. Этот тип МЦК мы можем характеризовать как функционально компенсаторный. У пациентов 1-й группы исходный фоновый кровоток уже снижен на 67% по сравнению со средней группой, хотя он возрастал после окклюзии в 2,4 раза, но оставался ниже среднего нормального фонового значения. По нашим данным, этот тип нарушения МЦК обусловлен атеросклеротическими нарушениями артериального русла [8]. На этом основании этот тип МЦК можно назвать декомпенсаторным.

Время достижения МК при исходно повышенном компенсаторном кровотоке (3-я группа) увеличено на 54%, а при исходно низком фоновом МЦК (1-я группа) сокращено на 58% по сравнению со средней (2-я группа).

Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом. Исходно сниженный фоновый МЦК, выявленный у 15% больных ИБС, свидетельствовал о сосудистой дисфункции эндотелия. Фенотипические пре-

вращения в эндотелии могут приводить к изменению реактивности сосудов и вазоспазму [2]. Главным показателем дисфункции эндотелия является снижение синтеза оксида азота [5, 12].

В то же время резкое повышение МЦК после окклюзионной пробы свидетельствовало о частичном восстановлении вазодилататорной функции эндотелия, что приводило к улучшению периферической микроциркуляции на время пробы. Увеличение скорости МЦК в первые 30–35 с после окклюзионной пробы соответствовало пиковому или резервному потоку крови, обусловленному дилатацией и снижением сосудистого сопротивления под влиянием эндотелийзависимых релаксирующих факторов, таких как оксид азота, простаглицлин и др. [4, 9, 10]. Оксид азота является мощным вазодилататором, модулирующим тонус сосудов, приводя вазорелаксацию опосредованно через повышение уровня циклического монофосфата.

Наиболее выраженное влияние релаксирующих факторов на эндотелий после окклюзионной пробы было выявлено у пациентов со сниженным фоновым МЦК и в меньшей мере у пациентов с нормальным и повышенным фоновым МЦК. Стимулом для эндотелия служило увеличение напряжения сдвига при постокклюзионном увеличении артерии в зоне ишемии. Из литературных данных известно, что скорость кровотока определяется вазодилатацией артерий под влиянием вазодилатирующих веществ, синтезируемых эндотелием сосудистой стенки [1, 11]. В тех случаях, когда исходный МЦК был в норме или повышен, вазодилататорный эндотелиальный эффект был выражен слабее. Пиковый поток и его длительность зависят прежде всего от миогенного ответа и вазодилатирующих факторов.

Особо следует отметить тенденцию к повышению МЦК как фонового, так и в ответ на окклюзионную пробу после КШ. Возможно, что после хирургического лечения ИБС и улучшения центральной гемодинамики повышается периферический МЦК как фоновый, так и после окклюзионного теста. Увеличение напряжения сдвига в ответ на увеличенный постокклюзионный кровоток является универсальным стимулом для эндотелия всех типов кровеносных сосудов. В экспериментах было показано, что эндотелий венозного русла вырабатывает релаксирующие субстанции, которые вызывают дилатацию вен и снижают тонус артерий [9, 10]. Можно предположить, что в результате КШ улучшается функция ЛЖ, нормализуется центральная гемодинамика и улучшается перифе-

рическая микроциркуляция и ее резервные возможности, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС в зависимости от уровня периферического фонового микроциркуляторного кровотока выделено 3 группы: с нормальным фоновым МЦК, с повышенным фоновым МЦК в стадии компенсации и с низким исходным фоновым МЦК в стадии декомпенсации.
2. После ишемии, вызванной окклюзионной пробой у всех пациентов с ИБС, выявлено снижение реактивной гиперемической реакции, обусловленной ограничением выработки эндотелием релаксирующих факторов в ответ на ишемию.
3. У пациентов со сниженным фоновым МЦК в декомпенсаторной стадии резко снижена фоновая метаболическая вазодилатация, что связано с дисфункцией эндотелия и атеросклеротическим поражением сосудов.
4. У пациентов, обследованных после КШ, отмечается повышение МЦК как фонового, так и постокклюзионного, что свидетельствует об улучшении периферического кровотока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. // Сердечная недостаточность. 2002. Т. 3. № 1. С. 7–11.
2. Галевцова З.Ш. // Омский научный вестник. 2003. № 3. С. 17–20.
3. Козлов В.И., Мач Ф.Б., Литвин О.А. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии. М., 2001. С. 22.
4. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. Т. 3. С. 31–36.
5. Николаев К.Ю. // Омский научный вестник. 2003. № 3. С. 123–126.
6. Петрищев Н.И. // Омский научный вестник. 2005. № 1. С. 20–22.
7. Покровский А.В., Харазов А.В. Исследование микроциркуляции // Клиническая ангиология / Под ред. А.В. Покровского. М.: Медицина, 2004. С. 219–232.
8. Чернявский А.М., Окунева Г.Н., Альсов С.И., Булатецкая Л.М. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. Т. 10. № 1. С. 63–69.
9. Carlsson I., Sollevi A., Wenmalm A. // J. Physiology. 1987. V. 389. P. 147–161.
10. Koller A., Durnyly J. // Am. J. Physiol. Circ. Physiol. 1998. V. 275. P. 831–836.
11. Luscher T.F. // Lung. 1990. V. 68. P. 27–34.
12. Rongen J.A., Smits P., Thien T. // Neth. J. Med. 1994. V. 44. № 1. P. 26–35.