

## МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Людмила Владимировна ПОПОВА<sup>1,3</sup>, Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ<sup>2,3</sup>, Алевтина Андреевна НИКОЛАЕВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Центральная клиническая больница СО РАН  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 25<sup>2</sup>ГУ НИИ терапии СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1<sup>3</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Целью данной статьи явилось обсуждение связей микроциркуляторной сосудистой реактивности и коронарного атеросклероза. Повреждение эндотелия при атеросклерозе приводит к уменьшению сосудистой реактивности к эндотелий-зависимым веществам, гистамину и ацетилхолину, при различных клинических проявлениях коронарного атеросклероза. Эти изменения связаны с дислипидемиями и нарушениями в антиоксидантной защите. Многофакторный анализ обнаружил, что низкая сосудистая реактивность к ацетилхолину была независимо связана с коронарным атеросклерозом.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, микроциркуляция, сосудистая реактивность.

Сосудистая реактивность (СР) – собирательное понятие, оно определяется рядом показателей. Во-первых, чувствительностью сосуда к вазоактивным веществам (ВАВ), которая оценивается по пороговой сосудистой реакции на ВАВ. С нее начинается изменение диаметра сосуда. Во-вторых, максимальным эффектом, который оценивается по пиковому показателю вазоконстрикции или вазодилатации. Выделяют специфическую СР (определяется реакцией «вещество-рецептор») и неспецифическую, которая зависит от ряда факторов. К последним относятся объем циркулирующей крови, активность симпатoadреналовой системы, количество специфических рецепторов и их чувствительность к ВАВ, обмен натрия в организме, система внутриклеточных посредников (цАМФ, протеинкиназа С и др.), внутриклеточный уровень ионов Са, сократительные и регуляторные белки гладких мышц, их чувствительность к ионам Са, активность АТФ-азы, количество и размеры гладкомышечных клеток и т.д. Также к этим факторам относят структуру соединительнотканного матрикса и толщину сосудистой стенки, обуславливающую соотношение стенка/просвет сосуда, величина которого является одной из определяющих в конечном эффекте действия ВАВ, так как согласно уравнению Пуазейля сопротивление кровотоку пропорционально 4-й степени радиуса сосуда [1].

Специфическая сосудистая реактивность может быть эндотелий-независимой и эндо-

телий-зависимой. Так, эндотелий-независимая вазодилатация развивается в ответ на введение некоторых нитросоединений, например нитроглицерина или нитропруссиды натрия. Эти агенты являются донорами NO, который непосредственно вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Эндотелий-зависимая СР является результатом действия ряда вазоконстрикторов и вазодилаторов. Известно, что некоторые прессорные (ангиотензин II, тромбин, норадреналин, адреналин и т.д.) и депрессорные (ацетилхолин, гистамин, брадикинин и т.д.) ВАВ опосредуют свое действие на сосудистый тонус через рецепторы эндотелия с выработкой вазоконстриктора – эндотелина-1, и вазодилатора – оксида азота. Оксид азота является мощным вазодилатором, модулирующим тонус сосудов, приводя к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня цГМФ. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам. При заболеваниях избыток оксида азота вызывает увеличение периферической вазодилатации как при вазоплегическом шоке, а недостаток NO может приводить к тяжелым заболеваниям, включая артериальную гипертонию и атеросклероз [2, 3].

В последние годы оценка СР микроциркуляторного русла к эндотелий-зависимым ВАВ широко используется для детекции эндо-

*Попова Л.В.* – зав. академическим терапевтическим стационаром АДФ ЦКБ СО РАН, ассистент ГОУ ВПО НГУ, e-mail: doctorpopova@mail.ru

*Николаев К.Ю.* – главн.н.с. ГУ НИИ терапии СО РАМН, профессор ГОУ ВПО НГУ, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

*Николаева А.А.* – главн.н.с. ГУ НИИ терапии СО РАМН, e-mail: nikolaeva33@bk.ru

лиальных дисфункций в клинических и экспериментальных исследованиях [4, 5]. В ряде исследований продемонстрирована высокая воспроизводимость показателей микроциркуляторной сосудистой реактивности к ацетилхолину и гистамину, что позволяет использовать их в клинических исследованиях [6, 7].

Установлено, что эндотелий-зависимая СР при коронарном атеросклерозе нарушается не только на макро-, но и на микроциркуляторном уровне [8]. Так, при коронарном атеросклерозе выявлено снижение периферической микроциркуляторной СР к ацетилхолину, гистамину и серотонину, но не к эндотелий-независимому вазодилататору – нитропруссиду натрия. Флювастатин и лизиноприл быстро и существенно улучшали нарушенную микроциркуляторную СР. Это улучшение блокировалось при предварительном использовании ингибиторов NO-синтазы [9]. На основании этого можно сделать вывод о ключевой роли нарушений биосинтеза оксида азота в формировании изменений СР микроциркуляторного русла к эндотелий-зависимым ВАВ.

В ряде исследований изучены особенности микроциркуляторной СР при различных клинических проявлениях коронарного атеросклероза. Так, при нестабильном течении коронарного атеросклероза на фоне дислипидемии отмечается угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты на фоне высокого уровня серотонина в крови и низкой СР микроциркуляторного русла к гистамину [10]. Значительное снижение активности системы антиоксидантной защиты, в первую очередь каталазы, способствует более выраженным процессам перекисного окисления липидов на поверхности эндотелиальных клеток. Выявлено, что повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение антиоксидантной защиты (АОЗ) сочетается с нарастанием тяжести течения стабильного коронарного атеросклероза, а особенно выражены эти изменения при нестабильном течении данного заболевания [11]. Снижение СР к эндотелий-зависимому вазодилататору – гистамину – у больных с нестабильным течением атеросклероза и нарушениями липидного обмена связано с высоким уровнем холестерина и триглицеридов, активацией процессов ПОЛ и снижением АОЗ [12, 13]. Известно, что длительная терапия, направленная на коррекцию дислипидемии, приводит к нормализации СР на уровне микроциркуляции и крупных сосудов [9].

Достаточно хорошо в настоящее время изучены особенности сосудистых реакций микроциркуляторного русла на эндотелий-зависимые ВАВ при остром инфаркте миокарда. При Q-негативном и Q-позитивном инфарктах миокарда был выявлен разный характер сосудистых реакций на эндотелий-зависимые вазопрессоры – норадреналин, адреналин, ангиотензин II и эндотелий-зависимые вазодилататоры – аденозин, серотонин, гистамин. У больных с Q-негативным острым инфарктом миокарда (ОИМ) исходно высокие показатели микроциркуляторной СР к вазопрессорам – адреналину и ангиотензину II – оставались повышенными до конца 1-й недели (к норадреналину СР быстро снижалась), однако при этом увеличивалась реакция микрососудов на вазодилататоры, особенно на серотонин. К концу 2-й недели СР к вазопрессорам возвращалась к норме, а СР к вазодилататорам – к исходным величинам. Иная динамика микроциркуляторной СР выявлена в группе больных с Q-позитивным ОИМ: исходно повышенные (с первых суток) сосудистые реакции на вазопрессоры в процессе наблюдения возрастали и достигали максимальных значений к концу стационарного периода наблюдения [14, 15].

Известно, что при ОИМ значительно увеличивается активность симпатно-адреналовой системы, что индуцирует вазоконстрикцию [16]. В экспериментальном исследовании обнаружено, что периферическая СР к норадреналину при ОИМ была повышена в сочетании с прессорной реакцией сосудов на различные концентрации ацетилхолина. [17]. Таким образом, при ОИМ наблюдается сдвиг прессорно-депрессорного сосудистого баланса в сторону вазоконстрикторных реакций, и особенно такой сдвиг выражен при Q-позитивном ОИМ.

У больных с тяжелым течением ОИМ обнаружено сочетание значительного снижения СР микроциркуляторного русла к эндотелий-зависимым ВАВ с нарушениями АОЗ и высоким уровнем серотонина крови [18]. Таким образом, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла при нестабильном коронарном атеросклерозе и ОИМ в сочетании с липидными нарушениями ассоциировано со значительным угнетением механизмов АОЗ.

При остром инфаркте миокарда у наиболее тяжелых больных, особенно с последующим летальным исходом, появлялись признаки тяжелой дисфункции эндотелия – на фоне увеличения СР к прессорам отмечалось резкое

снижение микроциркуляторной СР к вазодилаторам, появление прессорной (парадоксальной) СР [14, 15]. Прессорная СР на эндотелий-зависимые вазодилаторы (гистамин, ацетилхолин) обусловлена действием циклооксигеназы и выделением вазоконстрикторов — тромбоксана А<sub>2</sub> и простагландина Н<sub>2</sub> [19]. Данный феномен рассматривается как проявление тяжелой дисфункции эндотелия и хорошо описан на уровне крупных сосудов при их атеросклеротическом поражении [20].

В пятилетнем проспективном исследовании оценены прогностические аспекты микроциркуляторной СР к эндотелий-зависимым ВАВ в отношении фатальных событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и в том числе с коронарным атеросклерозом. В этом исследовании обнаружена связь фатальных событий с низкой СР к норадреналину, а также с помощью многофакторного анализа установлена высокая прогностическая значимость в отношении фатальных событий прессорной (парадоксальной) СР к вазодилатору гистамину [21].

В последние годы появились данные о существенном снижении микроциркуляторной сосудистой реактивности к эндотелий-зависимому ВАВ ацетилхолину при кальцинозе коронарных артерий, причем оно, по данным многофакторного анализа, не зависело от влияния клинических факторов и сопутствующей медикаментозной терапии. Данный феномен отражает значительные нарушения функции эндотелия на фоне коронарного атеросклероза и может также быть связан с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22]. Кроме этого, обнаружено, что у больных с клинически манифестирующим атеросклерозом наиболее значимым клиническим фактором, связанным с формированием низкой микроциркуляторной СР к гистамину, является перенесенный Q-позитивный инфаркт миокарда, а низкой СР к ацетилхолину — величина окружности талии [23].

Таким образом, при различных клинических проявлениях коронарного атеросклероза отмечаются существенные изменения в микроциркуляторной сосудистой реактивности, вероятно ассоциированные с прогнозом.

#### Литература

1. Штеренталь И.Ш., Золотова В.Ф., Мерзиевская В.М. и др. Периферические механизмы регуляции артериального давления. Новосибирск: Наука: 1988. 176.

*Shterental I.Sh., Zolotova V.F., Merzhievskaja*

*V.M. et al. Peripheral mechanism of regulation of blood pressure. Novosibirsk: Nauka, 1988. 176.*

2. *Migliacci R., Falcinelli F., Imperiali P. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis // Ital. Heart J. 2004. 5 (5): 371-377.*

3. *Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. //Circulation 2002; 105: 546-549.*

4. *Delaney C., Shaw J., Day T. Acute, local effects of iontophoresed insulin and C-peptide on cutaneous microvascular function in Type 1 diabetes mellitus // Diabet. Med. 2004. 21 (5): 428-433.*

5. *Ijzerman R.G., de Jongh R.T., Beijik M.A. et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin // Eur. J. Clin. Invest. 2003. 33 (7): 536-542.*

6. *Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла // Омский научный вестник (приложение). 2005. 1: 198-200.*

*Nikolaev K.Yu., Parhomenko E.I., Lifshits G.I. et al. Repeatability of indices of endothelial-dependent vascular reactivity of microcirculation // Omskiy nauchniy vestnik (prilozhenie). 2005. 1: 198-200.*

7. *Newton D.J., Khan F., Belch J.F. Assessment of microvascular endothelial function in human skin // Clinical Science. 2001. 101: 567-572.*

8. *Anderson T. J., Uehata A., Gerhard, M. D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // J. Am. Coll. Cardiol. 1995. 26: 1235-1241.*

9. *Tiefenbacher C.P., Friedrich S., Bleeke T. et al. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 286: H1425-H1432.*

10. *Николаева А.А., Николаев К.Ю., Попова Л.В. и др. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии разной степени тяжести // Кардиология. 1998. 36 (7): 13-15.*

*Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Yu., Popova L.V. et al. Dynamics of adaptive indices, peroxide oxidation of lipids and antioxidant protection in instable angina pectoris of different degree of severity. Kardiologiya. 1998. 36(7):13-15.*

11. *Серкова В.К. Клинико-биохимическая характеристика функциональных классов стенокардии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1985.*

*Serkova V.K. Clinical-biochemical description of functional classis of angina pectoris: Abstract of dissertation for a Doctor's degree. Kharkov, 1985.*

12. *Cardillo C., Kileoine C., Cannon R.O. et al. Xantine oxidase inhibition wich oxuprinol improves endothelial vasodilator function in hyperholerolemic but not in hypertensive patients // Hypertension. 1997/ 30: 57-63.*

13. *Попова Л.В. Прогностическая значимость сосудисто-гормональных изменений и перекисного окисления липидов при острых коронарных синдромах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2000.*

*Popova L.V. Prognostic concernment of vascular-*

hormones alterations and peroxide oxidation of lipids in acute coronary syndromes: Abstract of Ph.D. thesis. Novosibirsk, 2000.

14. Николаев К.Ю. Сосудисто-гормональная реактивность при мягкой артериальной гипертензии и остром инфаркте миокарда - подходы к профилактике и лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998.

Nikolaev K.Yu. Vascular- hormones reactivity under soft arterial hypertension and acute myocardial infarction – approach to prevention and treatment: Abstract of dissertation for a Doctor's degree. Novosibirsk, 1998.

15. Штеренталь И.Ш., Мерзиевская В.М., Николаева А.А. и др. Реактивность периферических сосудов к физиологическим вазоактивным веществам при инфаркте миокарда // Кардиология. 1989; 29 (11): 87-91.

Shterental I.Sh., Merzhievskaya V.M., Nikolaeva A.A. et al. Responsiveness of peripheral blood vessels to physiologically vasoactive agents in myocardial infarction // Kardiologiya. 1989. 29 (11): 87-91.

16. Witkowska M., Halawa B. Beta-adrenergic receptors and catecholamines in acute myocardial infarction // Mater. Med. Pol. 1989; 21 (3): 195-198.

17. Thomas D.P., Hudlicka O., Brown M.D., Devenci D. Alterations in small arterioles precede changes in limb skeletal muscle after myocardial infarction // Am. J. Physiol. 1998. 275 (3): 1032-1039.

18. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю. и др. Особенности изменений гистамин-серотониновой системы у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология. 1997. 37 (1): 42-45.

Nikolaeva A.A., Lifshits G.I., Nikolaev K.Yu. et al. Peculiarity of alterations histamine-serotonin system in patient with acute myocardial infarction in dependence

of degree of severity of illness // Kardiologiya. 1997. 37 (1): 42-45.

19. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. 1997. 20 (Suppl. II): II-3 - II-10.

20. Караченцев А.Н. Фармакологическая регуляция сократительной активности миоцитов венечных артерий при гистаминовом коронарораспазме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Смоленск, 1989.

Karachintsev A.N. Pharmacological regulation of contractive activity of myocytes of coronary vessels in histamine coronary spasm: Abstract of Ph.D. thesis. Smolensk, 1989.

21. Пархоменко Е.И. Сосудистая реактивность: прогностические аспекты и особенности у мужчин и женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Новосибирск, 2004.

Parhomenko E.I. Vascular reactivity: prognostic aspects and peculiarity in male and female with cardiovascular diseases: Abstract of Ph.D. thesis. Novosibirsk, 2004.

22. Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. Сосудистая реактивность к эндотелий-зависимым вазоактивным веществам при кальцинозе коронарных артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. 13 (4): 21-24.

Popova L.V., Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A. Vascular reactivity of endothelium-dependent vasoactive agents in patient with coronary artery calcinosis // Angiologia i Sosudistaya Khirurgiya. 2007. 13 (4): 21-24.

23. Николаев К.Ю., Попова Л.В., Ходанов А.И., Николаева А.А. Клинические факторы и сосудистая реактивность при ишемической болезни сердца // Сибирский консилиум. 2007. 8 (63): 40-42.

Nikolaev K.Yu., Popova L.V., Khodanov A.I., Nikolaeva A.A. Clinical factors and vascular reactivity in coronary heart disease // Sibirskiy konsilium. 2007. 8 (63): 40-42.

## MICROCIRCULATORY VASCULAR REACTIVITY IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Ludmila Vladimirovna POPOVA<sup>1,3</sup>, Konstantin Yurevich NIKOLAEV<sup>2,3</sup>, Alevtina Andreevna NIKOLAEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central clinical hospital of Siberian Branch Russian Academy of Sciences  
25, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russia

<sup>2</sup> Institute of Internal Medicine Siberian Branch Russian Academy of Medical Sciences  
175/1, Borisa Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia

<sup>3</sup> Institution of State Education of Higher Professional Education Novosibirsk State University  
2, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russia

The aim of this article is to discuss the associations of microcirculatory vascular reactivity and coronary atherosclerosis. Endothelial damage induced by atherosclerosis leads to the reduction in vascular reactivity to endothelial-dependent agents - histamine and acetylcholine in different clinical forms of coronary atherosclerosis. These changes are associated with dyslipidemias and disorders in antioxidant protection. Multiple analysis of data revealed that low vascular reactivity to acetylcholine was independently correlated with coronary atherosclerosis.

**Key words:** coronary atherosclerosis, microcirculation, vascular reactivity.

Popova L.V. – Head of academic therapeutic department of Central clinical hospital of SB RAS, assistant of Institution of State Education of Higher Professional Education Novosibirsk State University, e-mail: doctorpopova@mail.ru

Nikolaev K.Yu. – principal research worker of Institute of Internal Medicine SB RAMS, professor of Institution of State Education of Higher Professional Education Novosibirsk State University, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Nikolaeva A.A. – principal research worker, e-mail: nikolaeva33@bk.ru