

На правах рукописи

БОЙКО ВИТАЛИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**Состояние микроциркуляции у больных атеросклерозом
коронарных, периферических артерий и возможности
медикаментозной коррекции выявленных нарушений**

14.01.05 – «Кардиология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2017

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Соболева Галина Николаевна**

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук **Федорович Андрей Александрович**

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук,
профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ
«Городская клиническая больница №51» ДЗМ

Крупаткин Александр Ильич – доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отделения функциональной диагностики
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н.Приорова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ года в ____
часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ
«НМИЦ кардиологии» Минздрава России (адрес: 121552, г. Москва, ул.
3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, <https://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Ав – амплитуда веноулярного ритма
Ак – амплитуда кардиального ритма
Ам – амплитуда миогенных вазомоций
Ан – амплитуда нейрогенных вазомоций
Аэ – амплитуда эндотелиальных вазомоций
ААНК – атеросклероз артерий нижних конечностей
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АО – проба с артериальной окклюзией
АСК – ацетилсалициловая кислота
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
ВО – веноокклюзионная проба
вч-СРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом
ДП – дыхательная проба
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β
ИЛ-6 – интерлейкин 6
КА – коронарная(ые) артерия(и)
КК – количество капилляров
ККС – компьютерная капилляроскопия
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
М – уровень базальной перфузии
МЦР – микроциркуляторное русло
ПЗ – перикапиллярная зона
пф – перфузионные единицы
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование АД
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТП – тепловая проба
ФК – функциональный класс
ХП – холодовая проба
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭП – электростимуляционная проба
Кv – коэффициент вариации
PsO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Атеросклеротические изменения стенок артериальных сосудов лежат в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), занимающих лидирующие позиции в структуре причин смертности во всем мире.

Очевидно противоречие между теоретически установленным понятием атеросклероза как системного процесса с вовлечением эндотелия как макро-, так и микрососудов и отсутствием исследований о наличии морфо-функциональных изменений на уровне микроциркуляции, обусловленных атеросклерозом, звена кровообращения, где происходит тканевой обмен кислородом.

Для визуализации атеросклеротических изменений на уровне артерий эластического и мышечно-эластического типа в настоящее время широко используются такие методы диагностики, как ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ангиография. Прямых прижизненных методов визуализации коронарного микроциркуляторного русла в настоящее время нет.

Накопленные данные указывают на то, что микроциркуляция кожи может отражать состояние микроциркуляторных процессов в других органах, в том числе и в сердечной мышце [Holowatz L. A. и соавт. 2008]. Доказана корреляция показателей микроциркуляции в коже по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с коронарным резервом у здоровых добровольцев [Khan F. и соавт., 2008]. В 2011 г. рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов ЛДФ была включена в список рекомендованных методов исследования для оценки функции эндотелия.

Актуальность изучения влияния атеросклероза на показатели микроциркуляции также обусловлена наличием клинических состояний у больных атеросклерозом, которые труднообъяснимы в отсутствие

гемодинамически значимых стенозов в магистральных артериях. Например, феномен *no-reflow* после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), который ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [Morishima I., 2000; Resnic F. S., 2003], или сохранение приступов стенокардии у больных после успешной реваскуляризации миокарда (операция аорто-коронарного шунтирования, ЧКВ).

В медикаментозной терапии больных атеросклерозом и соответствующими клиническими проявлениями (ИБС, перемежающаяся хромота) используются как препараты с очевидным сосудорасширяющими свойствами (антагонисты кальция, иАПФ, БРА, нитраты), так и препараты без очевидного прямого влияния на микроциркуляцию – статины, блокаторы P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013 г.), группа последних препаратов обладает положительным влиянием на прогноз жизни пациентов с указанными заболеваниями. Не исключено, что позитивный прогностический эффект статинов и блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов может быть также связан с их влиянием на микроциркуляцию.

Цель исследования

Изучить состояние микроциркуляции у больных атеросклерозом коронарных, периферических артерий и возможности медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования

1) Изучить и сопоставить параметры микроциркуляции сосудов кожи (ЛДФ кожи с функциональными пробами) у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий и лиц без ССЗ.

2) Сравнить параметры микроциркуляции сосудов кожи (ЛДФ кожи с функциональными пробами, капилляроскопия) у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от наличия сопутствующего атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

3) Сопоставить параметры микроциркуляции сосудов кожи (ЛДФ с функциональными пробами) у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий с уровнем маркеров воспаления в крови (вч-СРБ, ИЛ-6).

4) Оценить характер воздействия препаратов (розувастатин, тикагрелор) на показатели микроциркуляции (ЛДФ с функциональными пробами) у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий.

Научная новизна

Впервые изучено влияние атеросклероза как системного процесса на состояние микроциркуляции кожи по данным ЛДФ с функциональными пробами на клинической модели больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий в отсутствие артериальной гипертонии и сахарного диабета.

Впервые выполнена оценка состояния микроциркуляции по данным ЛДФ с функциональными пробами у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

Впервые у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий установлена зависимость между выраженностью микроциркуляторных нарушений по данным ЛДФ кожи с функциональными пробами и уровнем вч-СРБ в крови, валидированного маркера воспаления.

Впервые у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий определено благоприятное влияние блокатора P_2Y_{12} -рецепторов тикагрелора на МЦР методом ЛДФ кожи с функциональными пробами.

Практическая значимость. Показано, что компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа и определение тканевого напряжения O_2 могут использоваться в качестве дополнительных методов исследования для комплексной оценки тяжести и распространенности атеросклеротического поражения сосудистого русла. Получены новые данные о розувастатине и тикагрелоре с учетом дополнительного влияния на уровне микроциркуляции.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты внедрены в научно-исследовательскую работу отдела новых

методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 11 июля 2017 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол №47). Диссертация рекомендована к защите.

Материалы диссертации представлены на международных и российских конференциях: Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016), симпозиуме International Atherosclerosis society (Санкт-Петербург, 2016), XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017), конгрессе European Society of Cardiology (Барселона, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных научных работ, из них 3 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 168 публикаций отечественных и иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 20 рисунками.

База проведения исследования. Отдел ангиологии и отдел новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором лично проведен отбор больных согласно критериям включения/исключения, выполнены исследования микроциркуляции методами ЛДФ и компьютерной капилляроскопии, составлена база данных, проведена статистическая обработка полученных

результатов, написаны все разделы диссертации, подготовлены печатные работы и устные сообщения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования.

В исследование включено 95 человек: 81 пациент со стабильной ИБС и 14 добровольцев без ССЗ по результатам клинико-инструментального обследования.

В основную группу включали пациентов со стабильной ИБС с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, верифицированным по данным коронароангиографии (стенозы $\geq 50\%$), с сопутствующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (ААНК) или без него.

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей устанавливали на основании клинической картины «перемежающейся хромоты», при снижении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) систолического АД $< 0,9$, при наличии реваскуляризации нижней конечности в анамнезе или стеноза магистральных артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ по данным ультразвукового дуплексного сканирования.

Критериями **исключения** из исследования были: острый коронарный синдром в течение предшествующих 3 мес.; хроническая сердечная недостаточность со снижением ФВ $< 40\%$; сахарный диабет; нарушения ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия); тяжелая почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования; воспалительные или инфекционные заболевания.

Все пациенты, вошедшие в основную группу, прошли клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование пациента, биохимический анализ крови, офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, определение ЛПИ и исследование микроциркуляции кожи методом ЛДФ и компьютерной

капилляроскопии (ККС) ногтевого ложа. Части пациентов дополнительно выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД), определение маркеров воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1 β).

В группу контроля отбирали некурящих лиц в возрасте 40-60 лет без ССЗ, не страдающих сахарным диабетом. По результатам обследования, включавшего офисное измерение АД, СМАД и холтеровское мониторирование ЭКГ, в группу контроля было включено 14 добровольцев.

Специальные методы обследования

Исследования микроциркуляции методами ЛДФ и ККС проводились в утренние часы, до приема препаратов. Пациентов также просили воздержаться от курения, употребления алкогольных напитков и напитков, содержащих кофеин, на протяжении не менее 12 часов до проведения исследований.

ЛДФ кожи предплечья с функциональными пробами проводилась с помощью одноканального лазерного анализатора «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра ($\lambda = 800$ нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» («ЛАЗМА», Россия), в положении «лежа на спине» после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении $+23 \pm 1^\circ\text{C}$ и постоянно поддерживаемой температуре в области исследования ($+32^\circ\text{C}$). Датчик располагали в стандартной точке, расположенной на наружной поверхности левого предплечья по срединной линии, на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей.

Исходно регистрировали ЛДФ-сигнал в течение 6 минут, одновременно на 5-й палец той же руки был подключен пульсоксиметрический датчик. Оценивали уровень базальной перфузии (M); среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови – сигма (σ); коэффициент вариации (Kv, %); насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом – PsO₂; среднее относительное содержание HbO₂ крови, усредненное по всему микрососудистому руслу (артериолы, капилляры, вены), – SO₂; относительное процентное содержание гемоглобина в общем объеме

биологической ткани – Vг. Исходную ЛДФ-грамму подвергали вейвлет-анализу для расчета амплитудно-частотного спектра сигнала в диапазоне эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), кардиального (Ак) и веноулярного (Ав) звеньев модуляции микрокровотока.

Следующим этапом проводили ЛДФ с констрикторными (дыхательной – ДП, холодной – ХП и веноокклюзионной – ВО) и дилататорными пробами (тепловой – ТП, электростимуляционной – ЭП, пробой с артериальной окклюзией – АО).

Протокол ДП: запись исходного кровотока в течение 1 мин, затем участника исследования просили сделать глубокий вдох и задержать дыхание на 15 сек. После восстановления (примерно на 150-й секунде) пробу повторяли.

Протокол ХП: после записи исходного кровотока в течение 1 мин включали термостат и снижали температуру в области исследования с максимальной скоростью до $+8^{\circ}\text{C}$, поддерживали заданную температуру в течение 2 мин с последующим возвращением к исходным значениям температуры ($+32^{\circ}\text{C}$) в течение 3 мин.

Протокол ВО: после записи исходного кровотока в течение 1 мин в манжете тонометра, которую располагали на плече, нагнетали давление до 60 мм. рт.ст. на 2 мин, а после декомпрессии регистрировали восстановление кровотока в течение 3 мин.

Протокол ТП: после записи исходного кровотока в течение 1 мин ступенчато повышали температуру в области исследования до $+42^{\circ}\text{C}$ со скоростью 4°C в минуту и поддерживали ее на протяжении 12,5 мин.

ЭП проводили после смены области исследования. Протокол ЭП: электростимуляционный датчик устанавливали в точке, расположенной на 10-15 см проксимальнее стандартной точки на наружной поверхности предплечья (приблизительно на границе средней и верхней трети предплечья). Регистрировали запись исходного кровотока в течение 1 мин, затем проводили электростимуляцию на протяжении 1 мин (сила тока –

0,5 мА, частота – 2 Гц, длительность импульса – 0,5 мс), а после окончания воздействия фиксировали характер кровотока в течение 8 мин.

Пробу с АО проводили после повторной смены датчика и области исследования. Протокол пробы с АО: первоначальный датчик устанавливали на наружной поверхности предплечья на 5-8 см проксимальнее стандартной точки (приблизительно на середине предплечья). После записи базальной перфузии в течение 1 мин быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенной на плече, до значений, превышающих САД на 30-50 мм рт.ст., на 5 мин, а после быстрой декомпрессии регистрировали характер восстановления перфузии.

Степень констрикции (ΔM , %) в констрикторных пробах (ДП, ХП и ВО) рассчитывали по следующей формуле:

$$\Delta M\% = (M_{исх} - M_{мин}) / M_{исх} \times 100\%,$$

где $M_{исх}$ – средний уровень исходной перфузии, $M_{мин}$ – минимальный уровень перфузии при проведении пробы.

Степень максимального прироста перфузии ($\Delta M\%$), или дилататорный микроциркуляторный резерв, в дилататорных пробах (ТП, ЭП, АО) рассчитывали по следующей формуле:

$$\Delta M\% = M_{макс} / M_{исх} \times 100\%,$$

где $M_{исх}$ – средний уровень исходной перфузии, $M_{макс}$ – максимальный уровень перфузии в пробе.

Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа. ККС выполняли на приборе «Капилляроскан-01» (ООО «Новые энергетические технологии», Россия), с увеличением $\times 380$, разрешающей способностью 0,8 мкм в поле зрения 500×400 мкм. Исследование проводили в области ногтевого ложа IV пальца правой кисти в положении «сидя» при постоянной температуре в помещении $+23 \pm 1^\circ\text{C}$. Оценивали следующие показатели: размер перикапиллярной зоны (ПЗ) – расстояние от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка в микрометрах; количество капилляров (КК) в поле зрения на

тыльной поверхности ногтевой фаланги исходно (функциональная rareфикация) и после 2-х минутной пробы с венозной окклюзией на уровне плеча (структурная rareфикация).

Этапы исследования

Для решения поставленных задач исследование было разделено на 3 части и сформированы соответствующие группы.

Часть I. «Изучение состояния микроциркуляции у пациентов с атеросклерозом коронарных, периферических артерий»

В эту часть вошли пациенты из основной группы с ИБС без АГ в возрасте 40-60 лет (n = 34) и добровольцы без ССЗ (n = 14). Проводилось сравнение показателей микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с ИБС с атеросклерозом коронарных артерий и добровольцев без ССЗ, а также у пациентов с только ИБС и пациентов с ИБС в сочетании с ААНК.

Заключение об отсутствии АГ делали на основании данных анамнеза, офисного измерения АД, СМАД. Часть пациентов принимала препараты, обладающие антигипертензивным действием (бета-блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ, БРА), эти препараты были назначены для лечения ИБС и в низких дозах.

В группе ИБС без АГ все пациенты были мужского пола, медиана возраста составила 53,0 [49,0; 56,0] года, в большинстве случаев они перенесли инфаркт миокарда в анамнезе (76,5%) и были курильщиками, в том числе в анамнезе (88,2%). Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (ЛПИ < 0,9) наблюдалось у 10 пациентов, при этом в 40% случаев отмечалась клиника перемежающейся хромоты I-III стадии по классификации Фонтейна-Покровского. Все пациенты находились на терапии: АСК (100%); клопидогрел (41%), аторвастатин (100%), бета-блокаторы (97%), иАПФ/БРА (71%), антагонисты кальция (6%).

В группе контроля (добровольцы без ССЗ) было 93% мужчин, медиана возраста составила 48,5 [42,0; 51,0] года.

Часть II. «Изучение влияния розувастатина на показатели микроциркуляции и маркеры воспаления»

В эту часть исследования вошло 30 пациентов, которые соответствовали нижеуказанным дополнительным критериям исключения: терапия статинами в течение последних 4 недель; вмешательства на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев; повышение АД > 160/100 мм рт.ст.;_противопоказания к назначению статинов. Изучалось влияние терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут в течение 12 недель на показатели микроциркуляции в коже и маркеры воспаления (рис. 1).

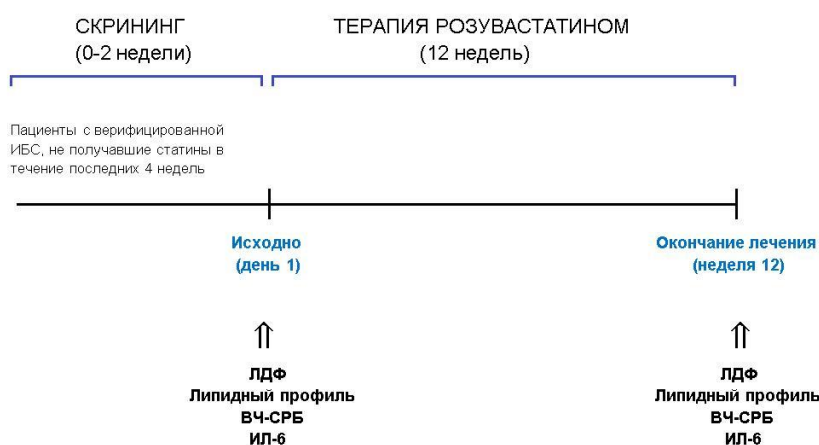


Рисунок 1. Дизайн части II

В этой группе 80% были мужчины, медиана возраста составила 59,0 (53,0; 64,8) года, 60% были курильщиками (в том числе в анамнезе), инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 43% пациентов.

Часть III. «Изучение влияния тикагрелора + АСК в сравнении с клопидогрелом + АСК и только АСК на показатели микроциркуляции кожи»

В части III изучалось влияние тикагрелора + АСК по сравнению с клопидогрелом + АСК или только АСК на показатели микроциркуляции, а также ухудшаются ли параметры микроциркуляции через 1 мес. после отмены тикагрелора (рис. 2). В зависимости от получаемой терапии было сформировано 3 группы больных: (1) группа терапии тикагрелором в дозе

180 мг/сут; (2) группа терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/сут и (3) группа терапии только АСК в дозе 75-100 мг/сут. Пациенты получали тикагрелор или клопидогрел в течение не менее 1 месяца. Для однородности групп включали только пациентов, принимающих в качестве гиполипидемической терапии аторвастатин.

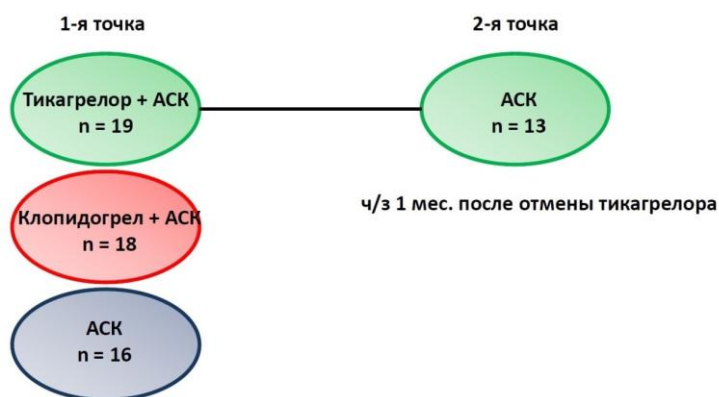


Рисунок 2. Дизайн части III

Статистический анализ данных

Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиль).

Сравнение количественных переменных между группами проводили при помощи теста Манна-Уитни, теста Краскела-Уоллиса с применением критерия Данна (при числе групп сравнения более двух). Динамику количественных показателей внутри группы на фоне лечения оценивали при помощи критерия Уилкоксона. При сравнении качественных показателей использовали: χ^2 -критерий Пирсона максимального правдоподобия с построением таблиц сопряженности, точный критерий Фишера (двусторонний вариант), критерий Fisher-Freeman-Halton (для таблиц сопряженности 2x3). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения показателей микроциркуляции у пациентов с ИБС без артериальной гипертонии и добровольцев без ССЗ

При оценке результатов ЛДФ кожи с констрикторными пробами в группе ИБС без АГ выявлен достоверно более выраженный констрикторный ответ по данным холодной пробы по сравнению с группой контроля (55 [50; 67] % против 45 [33; 53] %; $p = 0,02$). Результаты дыхательной пробы и пробы с венозной окклюзией были сопоставимы между двумя группами.

По данным ЛДФ кожи с дилататорными пробами у пациентов с ИБС без АГ отмечался статистически значимо более низкий уровень дилататорного микроциркуляторного резерва в тепловой пробе по сравнению с группой контроля (265 [199; 342] % против 397 [313; 453] %; $p < 0,01$). При оценке результатов электростимуляционной пробы и пробы с артериальной окклюзией различий в дилататорном микроциркуляторном резерве между группами не обнаружено.

Значимо более высокий вазоконстрикторный ответ при холодной пробе у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой говорит о повышенной констрикторной активности в ответ на симпатическую (норадренергическую) стимуляцию. Значимое снижение дилататорного ответа при тепловой пробе у больных ИБС с коронарным атеросклерозом косвенно указывает на вазомоторную дисфункцию микрососудистого эндотелия. В то же время отсутствие различий между группами при проведении электростимуляционной пробы говорит о сохранении чувствительности к нейропептидам системы ноцицепции у пациентов с ИБС.

Результаты сравнения показателей микроциркуляции в подгруппе только ИБС и ИБС + ААНК

В зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего ААНК пациенты с ИБС без АГ были разделены на две подгруппы: подгруппа только ИБС ($n = 24$) и подгруппа ИБС + ААНК ($n = 10$).

При сопоставлении результатов капилляроскопии ногтевого ложа в подгруппе ИБС + ААНК по сравнению с подгруппой ИБС выявлено

статистически значимо меньшее количество функционирующих капилляров (60 [51; 65] против 47 [38; 54]; $p = 0,03$), при этом количество резервных капилляров не различалось.

При сопоставлении результатов ЛДФ между двумя группами выявлено лишь одно достоверное различие: у пациентов с ИБС + ААНК значения PsO_2 были ниже, чем у пациентов с только ИБС (97,0 [96,0; 98,0] против 95,5 [94,0; 96,0]; $p = 0,02$).

Меньшее количество функционирующих капилляров и снижение PsO_2 в группе ИБС с сопутствующим ААНК по сравнению с группой только ИБС указывает в пользу концепции атеросклероза как системного процесса, при котором распространенный атеросклероз ассоциирован с ухудшением обменных процессов на уровне МЦР. В то же время различий между группами в активности «тонус-формирующих» и пассивных механизмов регуляции кровотока, величине ответа при проведении ЛДФ с констрикторными и дилататорными пробами не выявлено.

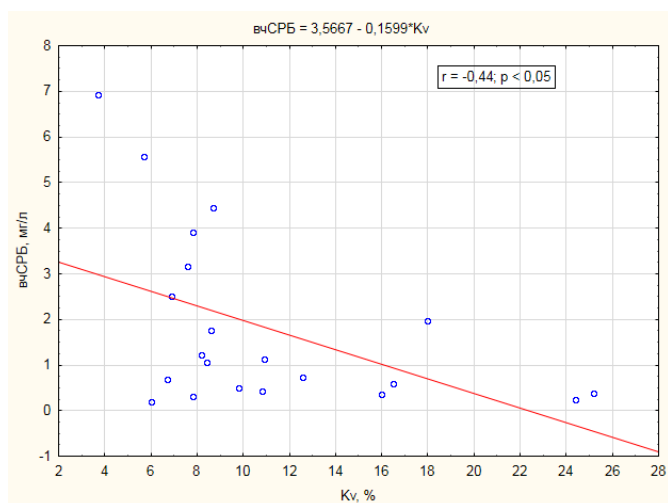
Результаты изучения влияния розувастатина на показатели микроциркуляции и маркеры воспаления

Исходный уровень маркеров воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1 β) в сыворотке крови был проанализирован у 21 пациента. Средний уровень вч-СРБ в сыворотке крови исходно составил 1,05 (0,43; 2,51) мг/л, ИЛ-6 — 2,36 (2,16; 2,52) пг/мл. При сопоставлении с референсными значениями диагностических наборов уровень вч-СРБ был повышенным у 5 пациентов (23,8%), уровень ИЛ-6 не был повышенным ни у одного пациента, а ИЛ-1 β был обнаружен у 4 пациентов (19,0%).

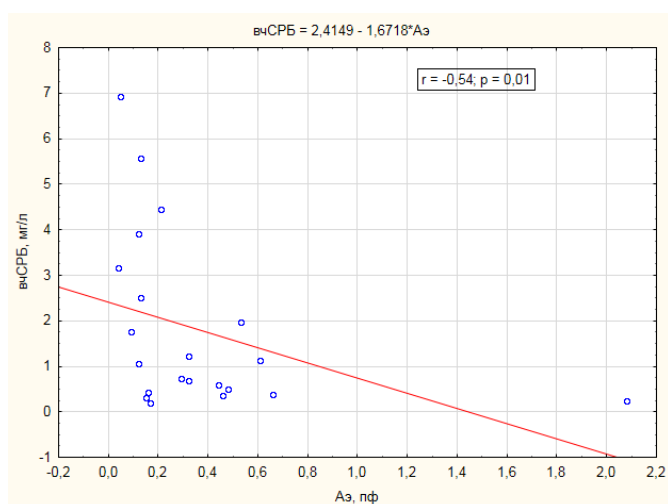
Исходный уровень маркеров воспаления в крови (вч-СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1 β) был сопоставлен с параметрами микроциркуляции по данным ЛДФ кожи. Обнаружено наличие отрицательных корреляционных зависимостей умеренной силы между уровнем вч-СРБ и коэффициентом вариации — K_v ($r = -0,44$; $p < 0,05$), амплитудой эндотелиальных вазомоций ($r = -0,54$; $p = 0,01$) и амплитудой нейрогенных вазомоций ($r = -0,55$; $p < 0,01$) (рис 3 А,

Б, В), что говорит о неблагоприятном влиянии воспаления на состояние микроциркуляции у пациентов с ИБС.

А)



Б)



В)

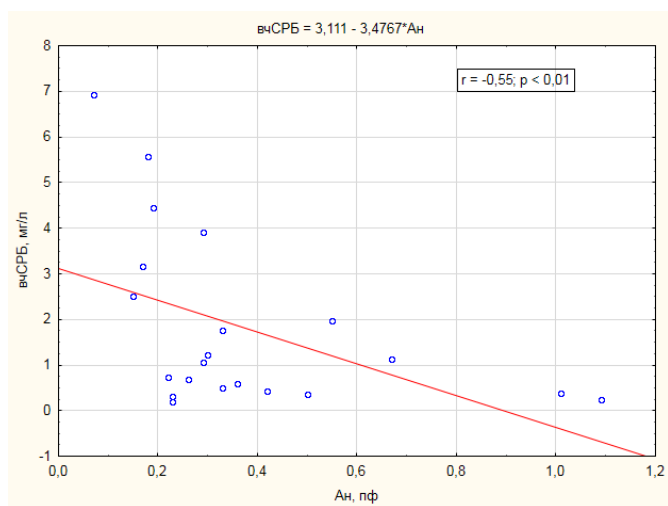


Рисунок 3. Отрицательные корреляции между уровнем вч-СРБ в сыворотке крови и коэффициентом вариации — Kv (А), амплитудой эндотелиальных вазомоций — Аэ (Б) и амплитудой нейрогенных вазомоций — Ан (В) по данным ЛДФ кожи; r – коэффициент корреляции Спирмена

При сопоставлении уровня ИЛ-6 с показателями микроциркуляции по данным ЛДФ кожи достоверных корреляционных зависимостей не обнаружено. По-видимому, СРБ, неспецифический маркер системного воспаления, более информативен при оценке нарушений микроциркуляторного русла по сравнению с сывороточными уровнями цитокинов. Это может быть связано с тем, что поступившие в кровотоки цитокины быстро захватываются клетками посредством высокоаффинных рецепторов.

Показатели микроциркуляции по данным ЛДФ кожи исходно (день 1) и через 12 недель терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут были оценены у 25 пациентов. Динамика изменения показателей липидного профиля на фоне лечения розувастатином представлена в табл. 1.

Таблица 1

Динамика изменения показателей липидного профиля на фоне терапии розувастатином (n = 25)

Показатель	Исходно	Через 12 нед.	Δ (12-0)	<i>p</i>
Общий холестерин (ммоль/л)	6,06 (5,34; 6,63)	4,09 (3,31; 4,88)	-32,5%	< 0,01
ХС ЛПНП (ммоль/л)	4,26 (3,55; 4,88)	2,30 (2,00; 2,88)	-46,0%	< 0,01
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,03 (0,95; 1,34)	1,07 (0,97; 1,29)	3,9%	0,46
Триглицериды (ммоль/л)	1,31 (1,14; 1,82)	1,09 (0,79; 1,43)	-16,8%	0,02

Уровень маркеров воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6) в сыворотке крови исходно и через 12 недель лечения розувастатином был определен у 15 пациентов (табл. 2). Как видно из таблицы, на фоне терапии

розувастатином в дозе 10 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровня вч-СРБ, а уровень ИЛ-6 оставался без изменений.

Таблица 2

Динамика изменения уровня маркеров воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6) в сыворотке крови на фоне терапии розувастатином (n = 15)

Показатель	Исходно	Через 12 нед.	Δ (12-0)	<i>p</i>
вч-СРБ (мг/л)	1,25 (0,46; 3,54)	0,85 (0,32; 2,24)	-32,0%	0,02
ИЛ-6 (пг/мл)	2,47 (2,16; 2,63)	2,48 (2,20; 2,98)	0,4%	0,18

На фоне терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут отмечалось достоверное увеличение уровня базальной перфузии, амплитуды кардиального ритма и амплитуды веноулярного ритма, а также достоверное увеличение амплитуды всех «активных» механизмов модуляции кровотока: эндотелиального, нейрогенного и миогенного (табл. 3), что в совокупности указывает на усиление притока крови в МЦР.

Таблица 3

Динамика изменения показателей базальной перфузии по данным ЛДФ кожи на фоне терапии розувастатином (n = 25)

Показатель	Исходно	Через 12 нед.	Δ (12-0)	<i>p</i>
М (пф)	5,0 (3,3; 5,6)	5,7 (4,5; 7,5)	14,0%	< 0,01
Аэ (пф)	0,17 (0,13; 0,32)	0,35 (0,24; 0,41)	105,9%	0,01
Ан (пф)	0,23 (0,17; 0,33)	0,37 (0,22; 0,53)	60,9%	< 0,01
Ам (пф)	0,12 (0,10; 0,25)	0,23 (0,16; 0,30)	91,7%	0,02
Ав (пф)	0,09 (0,06; 0,11)	0,13 (0,11; 0,17)	44,4%	< 0,01
Ак (пф)	0,12 (0,08; 0,14)	0,16 (0,12; 0,19)	33,3%	< 0,01

Индивидуальные изменения уровня базальной перфузии, функциональной активности «пассивных» и «активных» механизмов модуляции кровотока по данным ЛДФ кожи на фоне терапии розувастатином представлены на рис. 4.

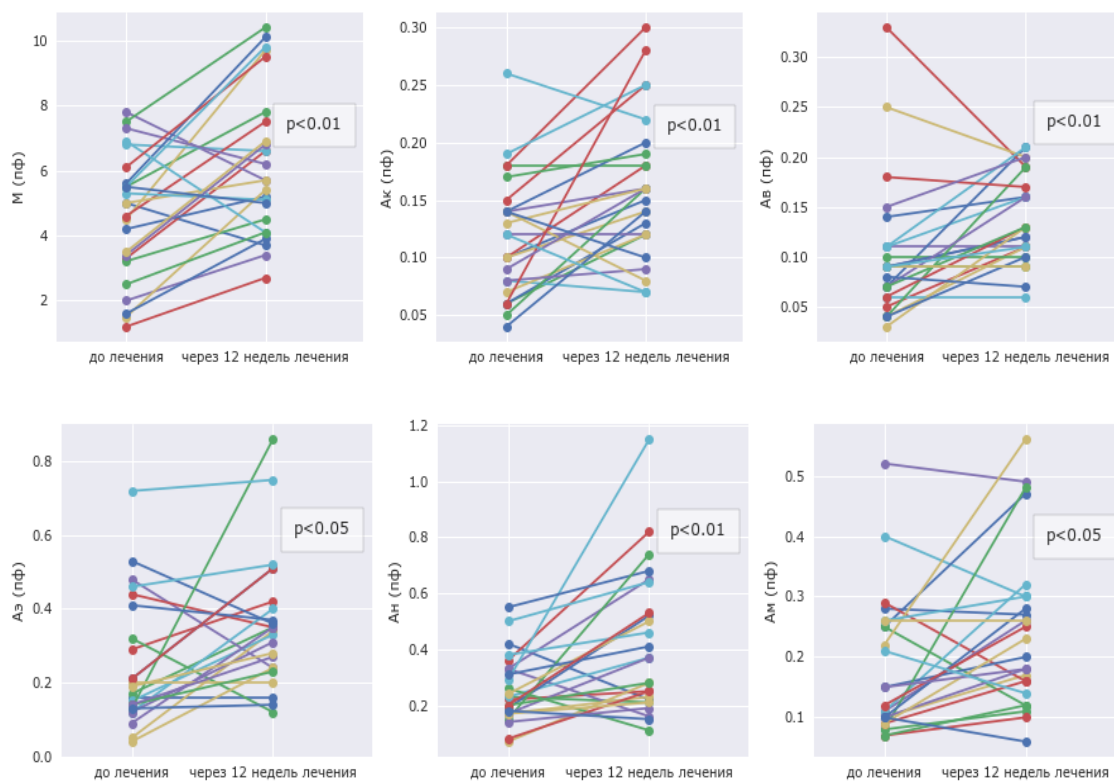


Рисунок 4. Индивидуальные изменения уровня базальной перфузии и функциональной активности «пассивных» и «активных» механизмов модуляции кровотока по данным ЛДФ кожи на фоне лечения розувастатином (n = 25)

Сокращения: М – базальная перфузия, Ак – амплитуда кардиального (пульсового) ритма; Ав – амплитуда венолярного (респираторно обусловленного) ритма, Аэ – амплитуда эндотелиальных вазомоций; Ан – амплитуда нейрогенных вазомоций; Ам – амплитуда миогенных вазомоций.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между степенью изменения уровня ХС ЛПНП (Δ ХС ЛПНП) и степенью изменения показателей микроциркуляции (Δ) по данным ЛДФ кожи через 12 недель терапии розувастатином не обнаружено. В то же время при сопоставлении степени изменения уровня вч-СРБ (Δ вч-СРБ) в сыворотке крови и степени изменения показателей микроциркуляции выявлена отрицательная корреляционная зависимость умеренной силы между Δ вч-СРБ и степенью изменения амплитуды эндотелиальных вазомоций (Δ Аэ) ($r = -0,56$; $p < 0,05$) (рис. 5). Это позволяет сделать предположение, что улучшение вазомоторной

функции микрососудистого эндотелия обусловлено противовоспалительным механизмом действия розувастатина.

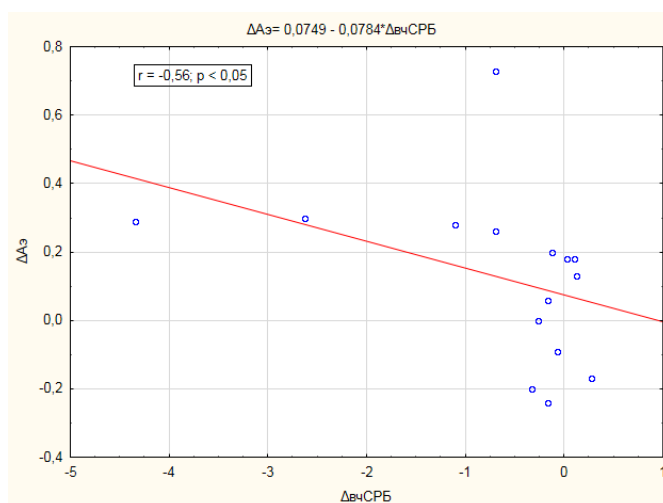


Рисунок 5. Отрицательная корреляция между степенью изменения амплитуды эндотелиальных вазомоций ($\Delta A_{\text{э}}$) по данным ЛДФ кожи и степенью изменения уровня вч-СРБ ($\Delta \text{vчСРБ}$) в сыворотке крови на фоне лечения розувастатином; r – коэффициент корреляции Спирмена

Результаты изучения влияния тикагрелора в сравнении с клопидогрелом и АСК на показатели микроциркуляции кожи

Клиническая характеристика пациентов в трех группах приведена в табл. 4.

Таблица 4

Клиническая характеристика больных в части III

Клиническая характеристика	Подгруппа «тикагрелор + АСК» (n = 19)	Подгруппа «клопидогрел + АСК», (n = 18)	Подгруппа «АСК», (n = 16)	p_{1-3}
Возраст, лет (Me [25%;75%])	55,0 (53,5; 57,5)	56,0 (52,0; 59,0)	51,5 (48,5; 57,0)	НД
Мужчины, n (%)	18 (94,7%)	18 (100%)	15 (93,8%)	НД
Курение, n (%)	18 (94,7%)	14 (77,8%)	15 (93,8%)	НД
Артериальная гипертония, n (%)	6 (31,6%)	4 (22,2%)	5 (31,3%)	НЗ
Ишемическая болезнь сердца				

<ul style="list-style-type: none"> стабильная стенокардия ФК I-IV, n (%) ИМ в анамнезе, n (%) 3-хсосудистое поражение КА, n (%) 	5 (26,3%)	10 (55,6%)	12 (75,0%)	<0,05
Терапия				
<ul style="list-style-type: none"> Аторвастатин иАПФ/БРА Бета-блокаторы Антагонисты кальция 	19 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	-
	16 (84%)	14 (78%)	10 (63%)	НД
	18 (95%)	18 (100%)	16 (100%)	НД
	0	2 (11%)	2 (13%)	НД

Сокращения: НД – не достоверно.

При сопоставлении параметров микроциркуляции были выявлены различия между группами в дилататорном микроциркуляторном резерве ($\Delta M_{тп}$) при проведении ЛДФ с тепловой пробой. $\Delta M_{тп}$ в подгруппе «тикагрелор + АСК» был достоверно выше (375 [304; 458]), чем подгруппе «клопидогрел + АСК» (276 [199; 379]; $p < 0,05$) и подгруппе «АСК» (269 [212; 371]; $p < 0,05$) (рис. 6). Статистически значимых различий в $\Delta M_{тп}$ между подгруппами «клопидогрел + АСК» и «АСК» не обнаружено.

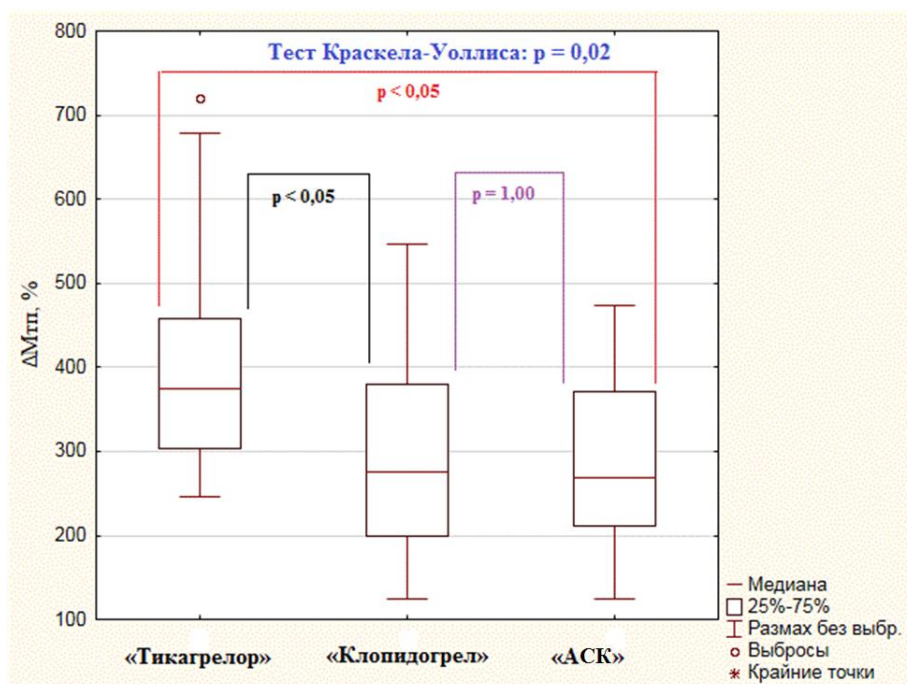


Рисунок 6. Дилататорный микроциркуляторный резерв по данным ЛДФ в сочетании с тепловой пробой в подгруппах «тикагрелор + АСК», «клопидогрел + АСК» и «АСК»

На момент завершения сбора данных исследование микроциркуляции во 2-й точке в подгруппе «тикагрелор + АСК» было выполнено у 13 пациентов, 3 пациента продолжали терапию тикагрелором, а 3 пациента выбыли из-под наблюдения. При сопоставлении параметров микроциркуляции на фоне терапии тикагрелором (1-я точка) и через 1 месяц после его отмены (2-я точка) наблюдалось достоверное снижение дилататорного микроциркуляторного резерва в тепловой пробе (375 [321; 445] против 260 [200; 322]; $p < 0,01$).

Исходя из этих данных, можно сделать вывод об улучшении вазомоторной функции микрососудистого эндотелия при терапии тикагрелором.

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильной ИБС с атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с лицами без ССЗ по данным ЛДФ кожи выявлено снижение дилататорного микроциркуляторного резерва в тепловой пробе и более высокий вазоконстрикторный ответ при холодной пробе.

2. У больных стабильной ИБС с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по сравнению с больными только ИБС выявлено уменьшение количества функционирующих капилляров по данным компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа и снижение насыщения кислородом в тканях по данным ЛДФ кожи с пульсоксиметрией.

3. Выявлена обратная корреляция между уровнем вч-СРБ и показателями микроциркуляции по данным ЛДФ кожи — амплитудой эндотелиального ритма ($r = -0,54$; $p = 0,01$) и коэффициентом вариации ($r = -0,44$; $p < 0,05$), которые отражают вазомоторную функцию микрососудистого эндотелия, и амплитудой нейрогенного ритма ($r = -0,55$; $p < 0,01$).

4. Терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут у больных стабильной ИБС сопровождается не только гиполипидемическим эффектом, но и улучшает микроциркуляцию по данным ЛДФ кожи, о чем свидетельствует увеличение общего уровня перфузии в тканях, снижение тонуса прекапиллярных артериол, улучшение вазомоторной функции эндотелия, снижение нейрогенной и миогенной активности.

5. Выявлена обратная корреляция между степенью изменения уровня вч-СРБ и степенью изменения амплитуды эндотелиального ритма на фоне терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут у больных стабильной ИБС ($r = -0,56; p < 0,05$).

6. На фоне терапии тикагрелором + ацетилсалициловая кислота у больных ИБС по данным ЛДФ кожи наблюдается более высокий дилататорный ответ при тепловой пробе по сравнению с таковым на терапии клопидогрелом + ацетилсалициловая кислота или только ацетилсалициловой кислотой, а также снижение дилататорного ответа через 1 месяц после отмены тикагрелора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для комплексной оценки тяжести и распространенности атеросклеротического поражения сосудистого русла в качестве дополнительных методов исследования могут использоваться компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа и определение тканевого напряжения O_2 .
- При выборе терапии у пациентов с ИБС рекомендовано учитывать благоприятное влияние розувастатина и тикагрелора на функциональное состояние микроциркуляции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) **Бойко В.В.**, Соболева Г.Н. «Нетромбоцитарные» эффекты тикагрелора// Кардиология. –2016. –Т.56. –№7. –С.100-104.
- 2) **Бойко В.В.**, Соболева Г.Н., Федорович А.А., Кирдяшкина Т.А. Атеросклероз и микроциркуляция. Результаты пилотного исследования микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца// Кардиологический вестник. –2016. –Т.ХІ. –№2. –С.48-55.
- 3) **Бойко В.В.**, Соболева Г.Н., Федорович А.А., Карпова И.Е. Влияние розувастатина на показатели микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца// Кардиологический вестник. –2017. – Т.ХІІ. –№1. –С.26-30.
- 4) **Vitalina Boiko**, Galina Soboleva, Andrey Fedorovich. Does atherosclerosis affect microcirculatory function? // Book of abstracts. Symposium of the International Atherosclerosis Society “Anitschkow Days”. St. Petersburg, Russia. –2016. – P.301.
- 5) **Boiko V.V.**, Soboleva G.N., Fedorovich A.A., Karpova I.E. Rosuvastatin improves cutaneous microcirculation by mechanisms beyond lipid lowering // Journal of Hypertension Research. –2017. –Vol.3, Suppl. 1. –P.46
- 6) **Бойко В.В.**, Соболева Г.Н., Федорович А.А., Карпова И.Е. Плейотропные эффекты статинов: влияние на микроциркуляцию // Сборник тезисов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва. –2017. –С.123.
- 7) Соболева Г.Н., **Бойко В.В.**, Федорович А.А. Влияние воспаления на показатели микроциркуляции у больных с ишемической болезнью сердца // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного». Москва. –2017. –С.45
- 8) **V. Boiko**, G. Soboleva, A. Fedorovich. Cutaneous microcirculatory function in patients with coronary artery disease and IL-6 // European Heart Journal. –2017. –Vol. 38, Suppl. 1. –P.1251.