

КОРОНАРНАЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПРИЧИНЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Н. П. КОПИЦА, Н. В. БЕЛАЯ, Н. В. ТИТАРЕНКО, И. Т. ЗАРИВЧАЦКАЯ, И. И. КОМИР

Институт терапии им. А. Т. Малой АМН Украины, Харьков

Представлены современные литературные данные о механизмах развития коронарной микроциркуляторной дисфункции. Рассмотрены основные причины развития коронарной микроциркуляторной дисфункции, а также патологические состояния, при которых она встречается.

Ключевые слова: коронарная микроциркуляторная дисфункция, миокард, диагностика.

Основной причиной острого инфаркта миокарда является тромбоз эпикардиальных коронарных артерий, поэтому стратегия лечения всегда была направлена на восстановление их проходимости. Разработана концепция «открытой коронарной артерии» при остром инфаркте миокарда. Микрососудистому артериальному руслу (мелкие коронарные артерии и капилляры) долгое время не уделялось внимания. В последние годы было установлено, что тромбоз эпикардиальных коронарных артерий приводит к патологическим изменениям в системе мелких артерий и капилляров, что оказывает влияние на течение и исход заболевания. Более чем у 25% пациентов с восстановленным эпикардиальным коронарным кровотоком не удалось восстановить перфузию клеток миокарда.

Микроциркуляторная дисфункция (МД) в настоящее время является одним из факторов риска развития миокардиальной ишемии. Так, величина коронарного резерва, который отражает состояние микроциркуляторного русла, является независимым предиктором риска повторной реваскуляризации и более частого развития серьезных кардиальных осложнений [1–3].

Коронарная артериальная система состоит из трех отделов, выполняющих разные функции. Проксимальный отдел представлен эпикардиальными коронарными артериями диаметром от 500 мкм до 2–5 мм, которые выполняют емкостную функцию и создают небольшое сопротивление коронарному кровотоку. Средний отдел представлен преартериолами диаметром от 100 до 500 мкм. Их специфическая функция — поддержание давления в пределах минимального значения при изменении коронарного перфузионного давления. Более дистальный отдел представлен интрамуральными артериолами диаметром менее 100 мкм, в которых происходит значительное изменение давления. Их функция заключается в непосредственном обеспечении кровью кардиомиоцитов.

Эпикардиальные коронарные артерии и проксимальные артериолы играют важную роль в поддержании разницы давления, которая возникает при изменении кровотока, за счет эндотелий-зависимой дилатации. Микрососудистое русло состоит из ар-

териол, которые уменьшаются в диаметре вплоть до 5 мкм, образуя капилляры. Последние образуют блоки, каждый из которых состоит из 15–20 капилляров, связанных с одной конечной артериолой. Стенка капилляров состоит из монослойного эндотелия, лежащего на базальной мембране [4].

В настоящее время не существует прямого способа визуализации коронарной микроциркуляции *in vivo*. Для ее оценки используется несколько методов, которые основаны на количественном определении коронарного кровотока — измерении количества крови, протекающей через определенный коронарный сосуд за единицу времени (мл/мин). Наиболее простой метод — оценка коронарного кровотока при ангиографии по критериям TIMI. Оценивается антеградный кровоток и вымывание контраста дистальнее места обструкции после введения контрастного вещества в эпикардиальные артерии [5, 6].

Более прямое и точное количественное определение микроциркуляторной функции базируется на измерении миокардиального кровотока при помощи позитронно-эмиссионной томографии, которая позволяет определить кровоток на единицу массы ткани (мл/мин/г). Магниторезонансная томография миокарда или трансторакальная эхокардиография с внутривенной инфузией контрастного вещества могут также использоваться для количественного определения миокардиального кровотока [7].

Коронарный резерв отражает способность судистого дерева изменять свое сопротивление. Поскольку резистентность кровотоку первично создается микрососудами, коронарный резерв является мерой способности микрососудов реагировать на стимулы и, таким образом, отражает их функцию. Коронарный резерв выражается как отношение величины кровотока при максимальной гиперемии, которая достигается интракоронарной или интравенозной инфузией аденозина или интравенозной инфузией дипиридамола, к величине кровотока в покое (базальный ток). У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) степень редукции коронарного резерва прямо пропорциональна выраженности стеноза, в то время как у лиц

с ангиографически нормальными артериями этот показатель является маркером МД. Считается, что показатель коронарного резерва менее 2,0 свидетельствует о сниженном коронарном резерве [6].

На основании клинических исследований, в которых изучалась МД, было выделено четыре ее типа: дисфункция при отсутствии ИБС и заболеваний миокарда, дисфункция при наличии заболеваний миокарда, дисфункция при наличии атеросклеротической обструкции эпикардиальных коронарных артерий и ятрогенная дисфункция. В патогенезе коронарной МД играют роль несколько механизмов, которые проявляются разнообразием клинических признаков. Выделяют изменения в структуре микрососудов (обструкция просвета, инфильтрация сосудистой стенки, сосудистое ремоделирование, ухудшение ангиогенеза, периваскулярный фиброз), их функции (эндотелиальная дисфункция, дисфункция гладкомышечных клеток, вегетативная дисфункция), экстравазальные изменения (наружная компрессия, снижение перфузии во время диастолы).

Среди причин МД при отсутствии ИБС или других заболеваний миокарда большое значение имеет курение. Коронарная МД была выявлена у курильщиков без признаков ИБС и без клинических симптомов, у которых коронарный резерв был снижен на 21% в сравнении с таковым у некурящих в контрольной группе. Кратковременное назначение витамина С, антиоксидантов нормализовало коронарный резерв у курильщиков, но не имело значительного эффекта у некурящих пациентов контрольной группы, подтверждая гипотезу, что повреждающий эффект курения объясняется хотя бы частично повышением оксидантного стресса [8].

Снижение коронарного резерва было также подтверждено у асимптомных пациентов с гиперхолестеринемией и ангиографически чистыми коронарными артериями, у которых отмечалась обратимость этого состояния при снижении уровня холестерина. Также была установлена обратно пропорциональная статистически значимая корреляционная зависимость между коронарным резервом и уровнями липидных фракций у пациентов с повышенными уровнями общего холестерина в крови [9].

Прямое повреждающее действие гипергликемия оказывает на сосуды, и в частности на эндотелиальную функцию, за счет повышения вазоконстрикции и развития тенденции к тромбообразованию. Доказано, что коронарный резерв снижается у пациентов с диабетом и это может быть ранним маркером атеросклероза [10].

Таким образом, коронарная МД при отсутствии обструктивных заболеваний коронарных артерий является функциональным эквивалентом традиционных коронарных факторов риска.

Симптомы и признаки миокардиальной ишемии часто обнаруживаются у пациентов с первичными (дилатационная и гипертрофическая)

и вторичными (гипертензивная и клапанная) кардиомиопатиями. Этот тип миокардиальной ишемии в большинстве случаев обусловлен ремоделированием интрамуральных коронарных артериол, и оценка коронарной дисфункции может быть полезна в стратификации риска [11].

Для пациентов с синдромом Х, у которых отмечается снижение коронарного кровотока и метаболические нарушения, приводящие к миокардиальной ишемии, коронарная МД является вероятной причиной микроциркуляторной стенокардии. Maseri et. al. [12] предположили, что в результате МД происходит локальная ишемия, приводящая к микронекрозам. Наличие таких дефектов может объяснить парадоксальную стенокардию и депрессию или даже элевацию сегмента ST при отсутствии гипокинезии у пациентов.

При стабильной стенокардии коронарная МД дистальнее места стеноза играет важную роль в формировании ишемии. У пациентов с поражением одной коронарной артерии и нормальной функцией левого желудочка был выявлен сниженный коронарный резерв в участках, соответствующих ангиографически нормальным коронарным артериям [13]. Причиной коронарной МД дистальнее критического коронарного стеноза могут быть несоответствие субэпикардиальной преартериолярной дилатации повышенной потребности миокарда в кислороде, а также преартериолярная и артериолярная констрикция. При наличии критического стеноза трансмуральная миокардиальная перфузия перераспределяется в направлении субэпикардиальных слоев левого желудочка.

В классических экспериментах E. O. Feigl [14] продемонстрировал проявление селективной симпатически обусловленной констрикции субэпикардиальных сосудов при физической нагрузке, что способствовало улучшению субэндокардиальной перфузии. У пациентов с заболеваниями коронарных артерий этот компенсаторный механизм нарушен. Существует предположение, что блокада А1-аденозиновых рецепторов улучшает ишемический порог при физической нагрузке. Это происходит, вероятно, благодаря селективной субэпикардиальной вазоконстрикции, возникающей в результате пресинаптического ингибирования А1-аденозиновых рецепторов, приводящей к усилению высвобождения катехоламинов из периваскулярных симпатических нервных окончаний. Клинические исследования продемонстрировали повышение микроциркуляторной резистентности при предсердной стимуляции, что предполагает наличие микроциркуляторной констрикции при тахикардии. Эта парадоксальная микрососудистая преартериолярная констрикция является причиной появления дилатации капилляров, что приводит к поддержанию перфузионного давления достаточно высоким для обеспечения обмена веществ в капиллярной сети в других участках миокарда [15]. У лиц со стабильной ИБС потенциально защитные механизмы капиллярной дисфункции

могут в дальнейшем ухудшать тяжесть стресс-индуцированной миокардиальной ишемии, вероятно связанной с атеросклерозом коронарной МД.

При развитии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST коронарная МД дистальнее критического стеноза играет важную роль в определении тяжести миокардиальной ишемии не только в результате механизмов, действующих при стабильной ИБС, но также вследствие других механизмов, являющихся специфическими у пациентов с нестабильной стенокардией. Marzilli et al. [16] обнаружили, что у пациентов с нестабильной стенокардией эпизоды преходящей миокардиальной ишемии в покое связаны с риском повышения коронарной резистентности и что это повышение предотвращается путем назначения антитромбоцитарных препаратов. Более того, степень коронарной МД пропорциональна системному уровню С-реактивного белка — маркера воспаления, не связанного с традиционными коронарными факторами риска. Таким образом, механизм нарушения микроциркуляции при повышении С-реактивного белка отличается от такового при воздействии факторов риска [17].

В очень ранние сроки развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST снижение базального кровотока является достаточно серьезным для ухудшения сократимости участков здорового миокарда, кровоснабжение которого осуществляется ангиографически нормальными коронарными артериями. Применение альфа-блокаторов уменьшает коронарную капиллярную дисфункцию и улучшает сократимость миокарда. Это дает основание предположить, что усиление симпатической активации, вероятно, способствует ухудшению микроциркуляции. Также большую роль в развитии МД в месте реканализации инфарктной артерии играет так называемый феномен «no-reflow». Данный феномен является результатом патологических изменений, происшедших в процессе ишемии и усугубляющихся в течение реперфузии. При реперфузионной терапии происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки, потеря эндотелий-зависимой сосудодвигательной функции, нарушение симпатической иннервации и внешняя компрессия в результате интерстициального отека и закупорки тромбоцитами и нейтрофилами [18]. Установлена связь между повреждением капилляров и ремоделированием миокарда, что влияет на клинический исход [19].

Коронарная вазоконстрикция была выявлена после успешной чрескожной коронарной ангиопла-

стики. Вазоконстрикция наблюдалась как в месте дилатации, так и дистальнее ее. Было установлено, что коронарный резерв дистальнее дилатированной артерии оставался все еще сниженным в течение недели после успешной чрескожной коронарной ангиопластики. Исходы вмешательства на коронарных артериях в значительной мере зависят от того, насколько восстановление просвета стенозированной артерии улучшает кровоток на уровне микроциркуляции [20]. L. Gregorini et al. [21] выявили эпикардиальную коронарную вазоконстрикцию вскоре после чрескожной коронарной ангиопластики в результате активации α -адренорецепторов, которая уменьшалась после приема антагонистов α -адренергических рецепторов (доксазозин) перед процедурой. Эта изменяющаяся вазоконстрикция коронарных капилляров в результате медиации α -адренергических рецепторов может быть причиной задержки редукции ишемии миокарда при физической нагрузке после успешной чрескожной коронарной ангиопластики. Эти данные свидетельствуют о том, что при адекватных или даже оптимальных ангиографических результатах пластики эпикардиальных сосудов степень сохраняющихся нарушений микроциркуляции остается ключевым звеном, определяющим в последующем клиническое состояние больных и их долговременный прогноз.

Таким образом, важным является поиск методов, улучшающих коронарную микроциркуляцию. Среди медикаментозных препаратов, нормализующих микроциркуляторную функцию, выделяют β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, статины, антагонисты ПВ/ПИА-рецепторов, аденозинергические средства, триметазидин.

Статины за счет гиполипидемического действия уменьшают атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий сердца, снижая количество холестерина и липопротеидов низкой плотности; они прямо воздействуют на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций, препятствуют нарушениям синтеза NO⁻, основного эндотелиального вазодилататора. Статины препятствуют развитию окислительного стресса и воспаления, увеличивают активность антиоксиданта параоксаназы, ассоциированного с липопротеидами высокой плотности [22]. Одним из перспективных методов стимуляции ангиогенеза в миокарде у пациентов с ИБС в настоящее время является кардиологическая ударно-волновая терапия. Применение этого метода позволяет значительно облегчить течение осложненных форм ИБС за счет улучшения микроциркуляции [23].

Л и т е р а т у р а

1. De Silva R., Camici P. G. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function // *Cardiovasc. Res.*— 1994.— Vol. 28.— P. 1595–1612.

2. Stenting of culprit lesions in unstable angina leads to a marked reduction in plaque burden: a major role of plaque embolization? A serial intravascular ultrasound study / F. Prati, T. Pawlowski, R. Gil et al. // *Circulation.*— 2003.— Vol. 107.— P. 2320–2325.

3. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study / C. Cavallini, S. Savonitto, R. Violini et al. // *Eur Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 1494–1498.
4. *Chilian W. M.* Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop // *Circulation.*— 1997.— Vol. 95.— P. 5228.
5. *Kaufmann P. A., Camici P. G.* Myocardial blood flow by PET: technical aspects and clinical applications // *JnuclMed.*— 2005.— Vol. 46.— P. 7588.
6. *Gibson C. M., Cannon C. P., Murphy S. A.* Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 1909–1913.
7. *Jerosch-Herold M., Wilke N., Stillman A. E.* Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution // *Med. Phys.*— 1998.— Vol. 25.— P. 73–84.
8. *Kaufmann P. A., Gneccchi-Ruscione T., di Terlizzi M.* Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 1233–1238.
9. *Kaufmann P. A., Gneccchi-Ruscione T., Shafers K. P.* LDL and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— Vol. 36.— P. 103–109.
10. *Yokoyama I., Momomura S., Ohtake T.* Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 30.— P. 1472–1477.
11. *Cecchi F., Olivotto I., Gistri R.* Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 1027–1035.
12. *Maseri A., Crea F., Kaski J. C.* Mechanisms of angina pectoris in syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1991.— Vol. 17.— P. 499–506.
13. *Uren N. G., Marraccini P., Gistri R.* Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1993.— Vol. 22.— P. 650–658.
14. *Feigl E. O.* The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction // *Circulation.*— 1987.— Vol. 76.— P. 737–745.
15. *Sambuceti G., Marzilli M., Mari A.* Coronary microcirculatory vasoconstriction is heterogeneously distributed in acutely ischemic myocardium // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*— 2005.— Vol. 288.— P. 2298–2305.
16. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and coronary resistance in unstable angina / M. Marzilli, G. Sambuceti, R. Testa, S. Fedele // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 40.— P. 2102–2109.
17. *Tomai F., Ribichini F., Ghini A. S.* Elevated C-reactive protein levels and coronary microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2099–2105.
18. *Galiuto L.* Optimal therapeutic strategy in the setting of post-infarct no re-flow: the need for a pathogenetic classification // *Heart.*— 2004.— Vol. 90.— P. 123–125.
19. *Wu K. C., Zerhouni E. A., Judd R. M.* Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97.— P. 765–772.
20. *Uren N. G., Crake T., Lefroy D.* Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1993.— Vol. 21.— P. 612–621.
21. *Gregorini L., Marco J., Palombo C.* Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 31.— P. 992–1001.
22. *Дедов И. И., Александров А. А.* Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда // *Consilium Medicum.*— 2004.— Т. 6, № 9.— С. 36–46.
23. *Хадзегова А. Б., Школьник Е. Л., Копелева М. В.* Ударно-волновая терапия — новое направление в лечении ишемической болезни сердца // *Кардиология.*— 2007.— № 11.— С. 90–94.

КОРОНАРНА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ПРИЧИНИ ЇЇ РОЗВИТКУ

М. П. КОПИЦЯ, Н. В. БЕЛА, Н. В. ТИТАРЕНКО, І. Т. ЗАРИВЧАЦЬКА, І. І. КОМИР

Представлено сучасні літературні дані про механізми розвитку коронарної мікроциркуляторної дисфункції. Розглянуто основні причини розвитку коронарної мікроциркуляторної дисфункції, а також патологічні стани, за яких вона зустрічається.

Ключові слова: коронарна мікроциркуляторна дисфункція, міокард, діагностика.

CORONARY MICROCIRCULATORY DYSFUNCTION AND THE CAUSES OF ITS DEVELOPMENT

N. P. KOPITSA, N. V. BELAYA, N. V. TITARENKO, I. T. ZARIVCHATSKAYA, I. I. KOMIR

Up-to-date literature data about the mechanisms of coronary microcirculation dysfunction are presented. Main causes of coronary microcirculation dysfunction as well as the pathological states at which it occurs are discussed.

Key words: coronary microcirculatory dysfunction, myocardium, diagnosis.

Поступила 09.06.2009