

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8

С. И. АНДРИЕВСКИХ¹, Г. Г. ХУБУЛАВА²

Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия
454003, Россия, г. Челябинск, пр. Героя России Родионова Е. Н., д. 2

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
e-mail: astas76@list.ru

Статья поступила в редакцию 11.04.19; принята к печати 12.07.19

Резюме

Современные успехи медикаментозного и хирургического лечения ишемической болезни сердца, к сожалению, не решают всего арсенала проблем, связанных с нарушением микроциркуляторной перфузии миокарда. Предложенные методы воздействия на микроваскулярную дисфункцию ишемизированного миокарда, к которым, в том числе, относятся клеточная кардиомиопластика и лазерная тунелизация миокарда, оказывают относительно непродолжительный позитивный эффект. Для более успешного применения этих современных подходов существенную роль играет повышение компенсаторно-репаративных возможностей у этих больных. Положительный результат лечения в таком случае может быть достигнут применением пред- и послеоперационной иммунокоррекции, поскольку все эти процессы носят иммунообусловленный характер.

Ключевые слова: микроваскулярная дисфункция, трансмиокардиальная лазерная тунелизация, иммунокоррекция

Для цитирования: Андриевских С. И., Хубулава Г. Г. Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):5–8. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8.

UDC 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8

S. I. ANDRIEVSKIKH¹, G. G. KHUBULAVA²

Microvascular dysfunction of myocardium in patients with ischemic heart disease and ways of its correction

¹ Federal center for cardiovascular surgery, Russia, Chelyabinsk

² Hero of Russia Rodionov E. N. street, Chelyabinsk, Russia, 454003

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg

6 Academiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044

e-mail: astas76@list.ru

Received 11.04.19; accepted 12.07.19

Summary

Modern advances in the medical and surgical treatment of coronary heart disease (CHD), unfortunately, will not solve the entire arsenal of problems, associated with impaired microcirculatory myocardial perfusion. The proposed methods of influence on microvascular dysfunction of the ischemic myocardium, including cell cardiomyoplasty and laser myocardial tunneling, include a relatively short-lasting positive effect. For a more successful application of these modern approaches, an increase in the compensatory-reparative capabilities in these patients plays a significant role. A positive result of treatment, in this case, can be achieved by applying pre- and postoperative immunocorrection, since all these processes are immuno-conditioned.

Keywords: micro vascular dysfunction, transmyocardial laser revascularization, immune correction

For citation: Andrievskikh S. I., Khubulava G. G. Microvascular dysfunction of myocardium in patients with ischemic heart disease and ways of its correction. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(3):5–8. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8. (In Russ).

Хроническая сердечная недостаточность, субстратом которой является кардиосклероз, как наиболее частый исход ишемической болезни сердца по сей день является серьезнейшей социальной проблемой. Больше половины смертей приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), и эта доля, в отличие от западных стран, имеет тенденцию к росту [1].

Нужно отметить, что субстратом таких патологических состояний является не только поражение крупных магистральных артерий коронарной системы, но и дисфункция микрососудистой системы. Причем год от года тенденции к уменьшения микрососудистых и дистальных поражений сосудистой системы не наблюдается, а, скорее, наоборот [2].

Более того, именно выраженная микроваскулярная дисфункция является субстратом для развития тяжелых форм ишемической болезни сердца.

Патофизиологии микрососудистого русла при ИБС и развившийся сердечной недостаточности отводится очень важное значение в последние годы. Скажем, V. Murthy et al. [3] отметили, что ИБС – это спектр поражений коронарных артерий, не ограниченный обструктивными бляшками в эпикардиальных артериях, выявляемых при коронарографиях. Сюда входят и анатомические, и функциональные поражения малых коронарных сосудов, и это чрезвычайно важно понимать, поскольку эти сосуды контролируют объем и распределение крови в миокарде.

Известно, что сосудистое русло миокарда делится на сосудистую систему кондуктивного типа, к которому относят эпикардиальные артерии диаметром более 400 микрон. Артериолы и прекапилляры являются сосудами резистивного типа. За обеспечение адекватной перфузии миокарда отвечают резистивные сосуды – именно микроциркуляторное русло является основным местом регуляции коронарного кровотока [4].

Общая резистентность коронароартериального русла складывается из трех компонентов: резистентность эпикардиальных сосудов (первый уровень), мелких артерий и артериол (второй уровень) и сети интрамиокардиальных капилляров (третий уровень) [5]. Именно блокирование кровотока на втором и третьем уровнях имеет важнейшее значение в понимании механизмов, отвечающих за эффективность всех видов хирургического воздействия у пациентов с ИБС.

Одним из основных компонентов микроваскулярной недостаточности ишемизированного миокарда является дисфункция эндотелия. При данном состоянии происходит дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных, с одной стороны (оксид азота (NO₂), простаглицина, тканевого активатора плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелина, супероксид-аниона, тромбосана А2, ингибитора тканевого активатора плазминогена) [6, 7].

По мере усугубления эндотелиальной дисфункции определяющей находкой как при стабильной, так и нестабильной стенокардии, будет вазоконстрикция. Как полагает M. Marzilli [8], микроциркуляторная дисфункция, выражающаяся главным образом в вазоконстрикции, – это основной патогенетический механизм ИБС и кардиомиопатий.

По наблюдениям J. M. Muller-Delp [9], у целого ряда пациентов увеличение кровотока по стенозированным эпикардиальным артериям с помощью коронарного шунтирования или стентирования возможно только при условии адекватной дилатации артериол и увеличении емкости коронароартериолярного русла. Таким образом, спазм и высокое сопротивление микрососудистого русла миокарда являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечных событий после прямых методов реваскуляризации миокарда [10, 11].

Распространенность дисфункции микроциркуляторного русла в группе пациентов с ИБС очень велика

и, по данным разных авторов, встречается в более чем 50 % случаев [3, 10]. Причем данная структурно-функциональная патология чаще встречается в женской популяции.

Таким образом, на сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что пациенты с микроциркуляторной дисфункцией имеют худшие исходы, чем без нее [12].

В этой связи является логичным поиск вариантов коррекции данной дисфункции терапевтическими и дополнительными хирургическими методами. И одним из таких перспективных и достаточно эффективных подходов в последние годы стало применение лазерного излучения именно для стимуляции локального ангиогенеза ишемизированного миокарда.

Применение различных типов лазеров для выполнения непрямого реваскуляризации миокарда в настоящее время получило достаточно широкое распространение. В научных центрах, где занимаются этой проблемой, накоплен достаточный опыт экспериментальных исследований и клинических наблюдений по оценке эффективности воздействия лазерного излучения на кровообращение миокарда при его хронической ишемии [4].

Вызывая денервацию и васкулогенез, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) чаще рассматривается как адьюнктивная процедура при выполнении коронарного шунтирования при невозможности эффективно реваскуляризовать дистально пораженные коронарные бассейны [13]. Вазоплегия и, как следствие, дилатация микрососудистого русла способствуют поддержанию устойчивой проходимости шунтов, начиная с конечных этапов операции, тем самым улучшая перфузию и определяя быстрое восстановление сердечного индекса.

В то же время необходимо понимать, что лазерная тунелизация миокарда в некоторых случаях используется у тяжелой категории пациентов с высоким функциональным классом стенокардии, порой рефракторной к медикаментозной терапии, и содержит ряд потенциальных рисков, превышающих пользу от самой процедуры и требует крайне внимательного отбора пациентов с дальнейшей оптимизацией подходов [14].

В связи с этим наибольшую практическую значимость применение лазерной тунелизации получило не как изолированная процедура, а именно в комбинированном воздействии при операции коронарного шунтирования, в том числе и с использованием различных аутологичных клеточных линий [15].

Безусловно, клеточная терапия в лечении хронической систолической дисфункции миокарда является весьма перспективным и современным направлением в решении столь злободневной проблемы [16]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты множества зарубежных и российских исследований, данный подход не находит повсеместного применения, что связано с необходимостью строгого соблюдения технического регламента консервации и предифференцировки клеточных линий, определенного канцерогенного потенциала некоторых из них, а также отсутствием стабильных отдаленных клинических успехов у данной категории пациентов [14].

Все вышесказанное делает еще более актуальной микроваскулярно-клеточную дисфункцию, происхо-

дующую при ишемической кардиомиопатии. Соответственно, подход к лечению данной патологии должен носить комплексный и порой персонифицированный характер [17].

Необходимо сказать, что все вышеупомянутые методы обращены именно к самой тяжелой категории пациентов с дистальными, диффузными формами поражения коронарных артерий и значимой постинфарктной глобальной и регионарной систолической дисфункцией левого желудочка. И не секрет, что данные патологические состояния являются индивидуальными отклонениями в течении стабильной ишемической болезни сердца на фоне снижения адаптационных свойств всего организма [18].

Значительное отягощающее влияние на прогрессирование клинического ухудшения у больных с ИБС и одновременное поражение магистральных и дистальных артерий коронарного русла оказывает сочетание атеросклероза с диабетической ангиопатией, вторичными васкулитами и прогрессирующей соединительно-тканной дисплазией [19, 20].

В настоящее время хорошо доказан взаимно отягощающий характер такого сочетания патологий и, ввиду их иммунообусловленности, проводятся широкие исследования иммунологических аспектов этих процессов, апробация в клинике целых направлений с использованием иммунологических средств в дополнение к базовым методам лечения [10, 21, 22].

В то же время, даже столь обнадеживающий комплексный подход решения данной проблемы не может решаться только техническими средствами и требует определенных терапевтических мероприятий в предоперационной подготовке пациентов с тяжелыми формами ишемической болезни сердца. В большинстве случаев развитие таких форм обусловлено взаимно отягощающим сочетанием этиопатогенетических факторов в современных проявлениях сердечно-сосудистого патоморфоза [23, 24]. В этом отношении существенное негативное влияние на макро-микроваскулярное русло и снижение компенсаторно-репаративных возможностей у пациентов с ИБС оказывает сочетание атеросклероза с метаболическим синдромом при сахарном диабете [26], прогрессирующей соединительно-тканной дисплазии [23], вторичными недифференцированными васкулитами [20, 26].

Существенную роль в повышении компенсаторно-репаративных возможностей у этих больных может играть иммунокоррекция. Использование в практике сердечно-сосудистого хирурга иммунологических подходов в дополнение к другим современным средствам, стабилизирующих патоморфоз у больных сердечно-сосудистого профиля, в том числе и при ИБС, вполне реален, эффективен и безопасен [27].

На сегодняшний день нет сомнений в необходимости комплексного подхода в современном лечении ИБС у хирургических больных, и уже совершенно очевидно, что за проявлениями ИБС, кроме поражений эпикардиальных артерий, отвечают и микрососуды коронарного русла, коллективно контролирующие объем и распределение крови в миокарде.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что число больных с комбинированными

ми поражениями микроваскулярного русла миокарда прогрессивно увеличивается и проблема комплексной реваскуляризации в этих ситуациях далека от окончательного разрешения. По имеющимся на сегодняшний день данным, одним из перспективных направлений являются иммунокорректирующие воздействия и совершенствование методов лазерной туннелизации миокарда у этой тяжелой категории пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Вишневецкий А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демограф. обозрение. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 6–34. [Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic review. 2016;3(1):6–34. (In. Russ.)].
2. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с. [Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. Moscow, Media Medica, 2008:324. (In. Russ.)].
3. Murthy V, Naya M, Taqueti V et al. Effects of gender on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518–2527. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
4. Бершвили И. И. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация. Вторая жизнь: в 2 т. – М.: ГЕОС, 2016. [Berishvili II. Transmyocardial laser revascularisation. Second life. In 2 volumes. Moscow, GEOS, 2016. (In. Russ.)].
5. Kern MJ, Lerman A, Bech J-W et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on diagnostic and interventional cardiac catheterization, council on clinical cardiology. *Circulation*. 2006;114:1321–1341. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177276.
6. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Е. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100–104. [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FE. Endothelial dysfunction in heart failure: possibilities of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Cardiology*. 2011;(5):100–104. (In. Russ.)].
7. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Донаканян С. А. и др. Состояние NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока после интервенционного и хирургического лечения идиопатической формы фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2013. – № 3. – С. 136–143. [Bokeria LA, Bokeria OL, Donakyan SA et al. State of no-dependent autoregulation of tissular blood flow after interventional and surgical treatment of idiopathic atrial fibrillation. *Annals of arrhythmology*. 2013;(3):136–143. (In. Russ.)]. Doi: 10.15275/annaritmol.2013.3.3.
8. Marzilli M. Coronary microcirculation: the new frontier in coronary artery disease. *Heart Metab*. 2008;38:23–25.
9. Muller-Delp JM. The coronary microcirculation in health and disease. *ISRN Physiol*. 2013; Article ID: 238979:24. Doi: 10.1155/2013/238979.
10. Li T, Vabadarajan P, Rechenmacher S et al. Abstract 1206: Survival patterns in patients with coronary microvascular dysfunction. *Circulation*. 2008;118:10085–10086.

11. Kranenburg van M, Margo M, Thiele H et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014 Sep;7(9):930–939. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010.

12. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2825–2832. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.

13. Бершвили И. И., Игнатьева Ю. В., Семенов М. Х. и др. Влияет ли трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация на результаты операций у больных ишемической болезнью сердца с диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий? // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 52–61. [Berishvili II, Ignat'eva YuV, Semenov MKh, Khvichiya LE, Gusev PV, Vakhromeeva MN. Does transmyocardial laser revascularization influence the outcomes of surgery in patients with ischemic heart disease with diffuse coronary atherosclerosis? *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2013;14(6):52–61. (In Russ.)].

14. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2:CD003712. Doi: 10.1002/14651858.cd003712.pub3.

15. Чернявский А. М., Фомичев А. В., Чернявский М. А. и др. Сравнительная характеристика эффективности методов непрямой реваскуляризации миокарда в хирургии ишемической болезни сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 15–20. [Chernyavsky AM, Fomichev AV, Chernyavsky MA, Bondar VYu, Sergeevichev DS. Comparative characteristics of the effectiveness of the methods of indirect myocardial revascularization in surgery of coronary heart disease. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2013;17(1):15–20. (In Russ.)]. Doi: 1681-3472-2013-1-15-20.

16. Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Кравчук В. Н. и др. Направления клеточной терапии в лечении сердечной недостаточности // Вестн. Рос. военно-мед. акад. – 2016. – № 2 (54). – С. 223–229. [Khubulava GG, Kozlov KL, Kravchuk VN, Shishkevich AN, Mikhailov SS, Lukjanov NG. Directions of cell therapy in the treatment of heart failure. *Messenger of Russian military medical academy*. 2016;2(54):223–229. (In Russ.)].

17. Андриевских И. А., Лукин О. П., Погорелов Д. Е. Нестабильный патоморфоз, иммунокоррекция и профилактика осложнений в сердечно-сосудистой хирургии // Клиническая физиология кровообращения. – 2012. – № 4. – С. 19–24. [Andrievskikh IA, Lukin OP, Pogorelov DE. Unstable patomorfosis, immune correction and complication prophylactic in cardio-vascular surgery. *Clinical Physiology of Circulation*. 2012;(4):19–24. (In Russ.)].

18. Horvath KA, Greene R, Belkind N et al. Left ventricular functional improvement after transmyocardial laser revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66:721–725. Doi: 10.1016/s0003-4975(98)00735-8.

19. Вторушина В. В., Сотникова Н. Ю., Горожанина Т. З. Состояние иммунной системы новорожденных детей с дисплазией соединительной ткани сердца // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 377–378. [Vtorushina VV, Sotnicova NYu, Goroganina TZ. The state of the immune system of newborns with connective tissue dysplasia of the heart. *Medical immunology*. 2004;6(3–5):377–378. (In Russ.)].

20. Насонов Е. Л., Бектова Т. В. Рекомендации по лечению системных васкулитов. URL: <http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec24.pdf> (дата обращения

04.08.2016). [Nasonov EL, Bektova TV. Recommendations for the treatment of systemic vasculitis. (In Russ.). Available at: <http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec24.pdf> (accessed 04.08.2016).].

21. Баранов А. А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 5–9. [Baranov AA. Management recommendations for patients with vasculitis (Based on recommendations of European anti rheumatological League). *Modern Rheumatology J.* 2009;3(2):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2009-531.

22. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. – М.: Мир, 2008. – 135 с. [Tsinkernagel R. *Fundamentals of immunology*. Moscow, Mir, 2008:135. (In Russ.)].

23. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК. – М., 2012. – 78 с. [Inherited connective tissue disorders. Russian recommendations RSCO. Moscow, 2012:78. (In Russ.)].

24. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с. [Serov VV, Shekhter AB. *Connective tissue (functional morphology and general pathology)*. Moscow, Medicine, 1981:312. (In Russ.)].

25. Стрижаков Л. А., Моисеев С. В., Коган Е. А. и др. Факторы риска атеросклероза и клинико-морфологические сопоставления при системных васкулитах // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 4. – С. 18–23. [Strizhakov LA, Moiseyev SV, Kogan EA et al. Risk factors for atherosclerosis and clinical and morphological comparisons with systemic vasculitis. *Rheumatology Science & Practice*. 2012;(4):18–23. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-1106.

26. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтера, 2004. – 440 с. [Nasonov EL. *Antiphospholipid syndrome*. Moscow, Littera, 2004:440. (In Russ.)].

27. Байракова Ю. В., Григорьев А. М., Баздырев Е. Д. и др. Роль субклинического воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после коронарного шунтирования // Ишем. болезнь сердца. – 2013. – № 3. – С. 18–22. [Bairakova AM, Grigoriev AM, Bazdyrev ED et al. The role of subclinic inflammation in development of cardiovascular complications in CABG patients. *Ischemic heart disease*. 2013;(3):18–22. (In Russ.)].

Информация об авторах:

Андриевских Станислав Игоревич – канд. мед. наук, зав. кардиохирургическим отделением № 1 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: astas76@list.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник 1-й кафедры хирургии усовершенствования врачей имени академика П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

Author information

Andrievskikh Stanislav I. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiac Surgery Department № 1, Federal Centre of cardiovascular surgery, Chelyabinsk, e-mail: astas76@list.ru.

Khubulava Gennadii G. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the 1st Department of Surgery of the Advanced Medical School named after Academician P. A. Kupriyanov Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: ggkh07@rambler.ru.