

Особенности микрососудистой реактивности и половой диморфизм у пациентов с ишемической болезнью сердца

*Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
им. акад. Е. Н. Мешалкина
e-mail: Labfis@ngs.ru*

Реферат

С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии исследовалась микрососудистая реактивность периферического микроциркуляторного кровотока верхних конечностей. Представлены результаты исследований в зависимости от пола пациентов с ИБС (n=402), поступивших в клинику для оперативного лечения. Установлен выраженный половой диморфизм: показатели микроциркуляции и дисперсии были достоверно выше у женщин с ИБС, в то же время показатель сосудистой реактивности оказался более высоким у лиц мужского пола.

Ключевые слова: микроциркуляция, половой диморфизм, сосудистая реактивность, ишемическая болезнь сердца, ИБС, лазерная доплеровская флоуметрия.

Kamensky O. V., Bulatetskaya L. M., Cherniavsky A. M.

Characteristic of microvascular reactivity and sexual dimorphism in patients with coronary heart disease

*Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology
e-mail: Labfis@ngs.ru*

Abstract

The research results according to gender of patients with coronary artery disease (n=402) admitted to hospital for surgery. Using the method of laser Doppler flowmetry has been studied microvascular reactivity of peripheral microcirculatory blood flow of the upper extremities. It is established pronounced sexual dimorphism: level of microcirculation and dispersion were significantly higher in women with coronary heart disease, at the same time index of vascular reactivity was higher in males.

Keywords: microcirculation, sexual dimorphism, vascular reactivity, coronary artery disease, laser Doppler flowmetry.

Введение

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ключевым элементом в развитии атеросклероза и одним из ранних проявлений ишемической болезни сердца [11]. Исследователи оценки коронарной эндотелиальной вазореактивности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями также пришли к выводу, что изменение функции эндотелия является основным прогностическим фактором для неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12]. Поэтому выявление эндотелиальной дисфункции позволяет выделять пациентов с риском атерогенеза [6].

Результаты современных популяционных исследований демонстрируют гендерные различия в распространенности и тяжести сердечно-сосудистых заболеваний. Различия в эпидемиологии ишемической болезни сердца (ИБС) между женщинами и мужчинами в основном остаются необъяснимыми,

как мы все еще не в состоянии объяснить, почему женщины находятся под защитой к ИБС до пожилого возраста отличие от мужчин [14].

Современные исследования подтверждают роль эндотелия в этих различиях. В частности, защита сердечно-сосудистой системы в пременопаузе у женщин в основном обусловлена повышенной вазодилатационной способностью эндотелия [10].

Установлено, что величина вазодилатационной реакции плечевой артерии на ишемический стимул отражает функцию эндотелия и значительно коррелирует с коронарной эндотелиальной функцией и коронарным атеросклерозом [11]. Показаны различия в ответной сосудистой реактивности на эндотелиальный стимул у женщин до менопаузы и мужчин [9]. Однако гендерные различия микрососудистой реактивности практически не изучены.

Цель исследования

Оценка особенностей реактивности микрососудистого русла у пациентов с ИБС с помощью метода лазерно-доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в зависимости от пола.

Материал и методы исследования

Обследованы 402 пациента, поступившие в клинику для оперативного лечения ИБС, 317 (79 %) мужчин и 85 (21 %) женщин с ИБС — стенокардией напряжения II–III ФК по Канадской классификации, хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК по Нью-Йоркской классификации, сопровождавшейся в 77 % случаев АГ I–III ст., в возрасте от 43 до 82 лет (средний возраст составил $62,0 \pm 0,76$ года). У всех пациентов по данным коронарографии было установлено одно-, двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий.

Регистрация периферического микроциркуляторного кровотока (МЦК) верхних конечностей производилась с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на двухканальном аппарате BLF-21 “Transonic System Inc.” (США). Запись ЛДФ-граммы правой и левой верхних конечностей производилась одновременно на двух каналах лазерно-доплеровского флоуметра в условиях температурного комфорта при температуре окружающей среды $24\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ после адаптации к условиям исследования. Датчики фиксировались на ладонной поверхности дистальной фаланги большого пальца правой и левой конечности. Для расчета средних величин МЦК оценивались ровные участки записи ЛДФ-граммы длительностью не менее минуты.

Оценивалась реакция коллатерального кровообращения кисти дистальных сегментов локтевой артерии на окклюзионный сосудистый тест с помощью ЛДФ-метрии (патент 2209585 от 10.08.2003). Перед началом окклюзионного сосудистого теста регистрировали уровень фонового МЦК. На каждом сегменте лазер-доплерфлюограммы определяли среднее арифметическое значение показателя перфузии в микроциркуляторном русле (М) и среднее квадратичное отклонение (СКО) величины М — амплитуды колебаний кровотока от среднего потока крови М. Окклюзионный тест осуществлялся по следующей схеме: 3 мин регистрировали микрокровоток в покое, 1 мин — одновременная окклюзия лучевой (ЛЧА) и локтевой (ЛКА) артерий, 2 мин — окклюзия ЛЧА, 2 мин — восстановление кровотока после окклюзии.

Измеряемый во время пробы микроциркуляторный кровоток выражали также в процентном эквиваленте по отношению к фону. Для характеристики вазомоторных сосудистых реакций, согласно разработанной нами методике, рассчитывали следующие показатели:

1) уровень коллатерального кровотока на 1-й и 2-й минутах окклюзии ЛЧА:

$$KK_{1м} = M_{1м} / M_{фон} \text{ и } KK_{2м} = M_{2м} / M_{фон}, \%,$$

где M_1 — микроциркуляторный кровоток на 1-й минуте окклюзии ЛЧА; M_2 — микроциркуляторный кровоток на 2-й минуте окклюзии ЛЧА;

2) дефицит коллатерального кровотока по отношению к фону на 1-й и 2-й минутах окклюзии ЛЧА:

$$ДКК_{1м} = 100 \% - KK_{1м} \text{ и } ДКК_{2м} = 100 \% - KK_{2м}, \%,$$

3) кровоток восстановления на 1-й и 2-й минутах после прекращения окклюзии:

$$KB_{1м} = M_{1в} / M_{фон} \text{ и } KB_{2м} = M_{2в} / M_{фон}, \%,$$

где $M_{1в}$ и $M_{2в}$ — микроциркуляторный кровоток на 1-й и 2-й минутах восстановления после окклюзии ЛЧА;

4) индекс компенсаторной вазодилатации, характеризующий степень восстановления кровотока после прекращения окклюзии ЛЧА:

$$ИКВ = KB_{1м} - KB_{2м}, \%,$$

Кроме исследуемых параметров микроциркуляции, оценивался ряд клинических показателей: масса тела (m), кг, рост (h), м, и индекс массы тела (ИМ), или индекс Кетле, который рассчитывался по формуле $ИМТ = m/h^2$ (кг/м²). Анализировался также липидный статус, включавший показатели концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой, низкой плотности и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП) с расчетом коэффициента (индекса) атерогенности. Для оценки полового диморфизма рассчитывался показатель, характеризующий соотношение признака у мужчин и женщин: ♂♂/♀♀.

Статистический анализ полученных результатов производили при помощи программного пакета STATISTICA 6.1 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов приведены в табл. 1. Важно отметить, что обратившиеся в клинику для хирургического лечения ИБС мужчины были в среднем на 4 года моложе, чем женщины, и их было в 4 раза больше, чем женщин, что подтверждает известный факт о меньшей устойчивости мужского организма к патологии коронарных сосудов. Возрастное ухудшение функции эндотелия отмечается раньше у мужчин, чем у женщин [8]. Фрамингемское исследование было первым, в котором представлены существенные отличия между мужчинами и женщинами с ИБС.

В табл. 1 отмечены характерные особенности полового диморфизма размеров тела и его строения. Представители мужского пола были значительно крупнее женщин: достоверно выше и имели больший вес, однако показатель ИМТ, характеризующий степень избыточного веса, был у них достоверно ниже, чем у женщин. При этом величина ИМТ у женщин, согласно рекомендациям ВОЗ, расценивается как ожирение I-й степени (>30 кг/м²). Ожирение является основным независимым фактором риска коронарных заболеваний. Известно, что у женщин с ожирением сердечно-сосудистый риск увеличивается в 4 раза [2].

Показатели липидного спектра также имели гендерные отличия. Уровень защитного холестерина липопротеинов высокой плотности у мужчин оказался достоверно ниже, чем у женщин. Согласно данным исследования National Health And Nutrition

Таблица 1

Показатель	Группа 1 (мужчины)	Группа 2 (женщины)	Половой диморфизм	p
	M1±m1	M2±m2	♂♂/♀♀	
Возраст, лет	59,8±0,32	63,3±0,53	0,94	<0,00001
Рост, см	171±0,3	158±0,5	1,08	<0,00001
Масса тела, кг	87±1,9	80±1,0	1,09	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6±0,62	32,3±0,40	0,92	<0,05
Количество инфарктов	1,42±0,03	1,42±0,07	1	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,38±0,06	5,62±0,12	0,96	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,03	1,30±0,05	0,85	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,47±0,05	3,51±0,11	0,99	>0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,89±0,03	0,92±0,04	0,97	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,99±0,05	1,96±0,10	1,01	>0,05
Индекс атерогенности, отн. ед.	4,28±0,08	3,75±0,11	1,14	<0,001
АДС, мм рт. ст.	37±0,9	140±1,3	0,98	>0,05
АДД, мм рт. ст.	83±0,5	86±0,7	0,96	<0,01
АДср., мм рт. ст.	91±0,6	104±0,8	0,97	<0,05

Examination Surveys (NHANES), на протяжении всей жизни у женщин уровни липопротеинов (ЛП) высокой плотности (ЛПВП) на 5–10 мг/дл (0,13–0,26 ммоль/л) выше, чем у мужчин. Достоверные отличия между группами выявлены также по индексу атерогенности: этот показатель у мужчин существенно преобладал. Во многих исследованиях показано, что дислипидемия ухудшает микрососудистую реактивность, при этом риск развития ИБС значительно увеличивается [13]. Дислипидемия, как сообщается, ухудшает эндотелийзависимую релаксацию в микроциркуляторном и макроциркуляторном звене. Гормоны яичников, особенно эстрогены, через их защитное действие от атеросклероза снижают риск сердечно-сосудистых событий у женщин репродуктивного возраста. Женские половые гормоны оказывают существенное влияние на состояние сосудистого тонуса, причем это касается как периферических, так и коронарных артерий. Прежде всего, это обусловлено способностью эстрогенов увеличивать уровень оксида азота, являющегося эндогенным фактором сосудистой релаксации, а также повышать его биодоступность, что приводит к возрастанию резерва вазодилатации [5]. Эта защита теряется с наступлением менопаузы. Необходимо отметить, что обследованные пациентки женского пола находились в состоянии менопаузы, т. е., когда защита, обеспечиваемая эстрогенами, теряется. Именно, эндотелиальная дисфункция во время климакса может являться непосредственной причиной возникновения ИБС и самостоятельным фактором риска атеросклероза.

Средние показатели артериального давления были повышены в обеих группах. Однако более высокий уровень диастолического давления, а также среднего давления отмечен в группе женщин. По приведенным данным [2], у женщин до 60 лет распространенность АГ ниже, после 60 лет — выше, чем у мужчин.

Показатели состояния периферической микроциркуляции у пациентов в зависимости от пола, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, приведены на рис. 1. Как видно на графике, у пациентов мужского пола фоновый уровень микроциркуляции был достоверно ниже, чем у лиц женского пола, и сохранялся более низким при выполнении сосудистого теста, что свидетельствует о повышении периферического сосудистого тонуса у пациентов-мужчин и более выраженной дилатации у женщин. Соотношение показателя микроциркуляции ♂♂/♀♀ на протяжении всего теста варьировало от 0,80 до 0,86. При этом характерно, что величина ±m, характеризующая дисперсию показателя микроциркуляции у мужчин, была почти в два раза ниже, чем у женщин, на протяжении всего теста.

Как известно повышенному уровню микроциркуляции участка кожи, как правило, соответствует более высокая температура и теплоотдача [7]. Повидимому, снижение теплоотдачи у женщин за счет более выраженной жировой прослойки проксимальных отделов компенсируется приспособительным механизмом, обуславливающим повышение микроциркуляции и теплоотдачи через дистальные участки

конечностей. Аналогичные соотношения микроциркуляции кожи отмечают в детском возрасте.

Следует отметить, что, как показана на рис. 1, после прекращения окклюзии ЛчА у мужчин отмечалось повышение микрокровотока на первой минуте восстановления, в то время как у женщин повышение перфузии наступало только на второй минуте восстановления. Таким образом, у мужчин намного быстрее восстанавливался микрокровоток, чем у женщин.

Высокую динамичность процесса восстановления кровотока после прекращения окклюзии ЛчА у пациентов мужского пола демонстрирует индекс компенсаторной вазодилатации, или восстановления (рис. 2). Гендерные различия по среднему значению этого показателя наиболее выражены: $\delta\delta/\delta\delta=1,87$. Таким образом, очевидное превосходство у пациентов мужского пола по сравнению с лицами женского пола обнаруживается в более высокой динамике восстановительных процессов.

Однако относительные показатели, характеризующие коллатеральный кровоток по отношению к фоновой величине (KK_1) значимых отличий не имели и составили на первой минуте окклюзии ЛчА: 90 % у мужчин и 88 % у женщин ($p>0,05$). Аналогично на второй минуте окклюзии ЛчА в исследуемых группах показатели KK_2 были одинаковы и составляли 87 %.

Динамика вариабельности микрососудистой реактивности у пациентов с ИБС в зависимости от пола при выполнении сосудистого теста представлена на рис. 3. Следует отметить, что этот показатель — среднеквадратичное отклонение (СКО), характеризующий степень вариабельности при каждом измерении у конкретного пациента, был достоверно ниже в группе мужчин по сравнению с группой женщин на всех этапах пробы: соотношение этого показателя у $\delta\delta/\delta\delta$ варьировало от 0,64 до 0,81.

Полученные результаты о выраженном половом диморфизме показателя вариабельности микроциркуляции (СКО) у пациентов с ИБС свидетельствует о том, что уровень приспособительных реакций у пациентов-мужчин достоверно ниже, чем у женщин. Поскольку чем ниже СКО, тем ниже уровень модуляций тканевого кровотока: пульсовых, дыхательных, эндотелиальных и вазомоторных колебаний [3]. По результатам исследований авторов [4] профили спектров колебательной активности параметров центральной и периферической гемодинамики значительно отличаются у мужчин и женщин.

Таким образом, полученные результаты о большей дисперсии показателя микроциркуляции у женщин свидетельствуют о более широкой норме реакции. Под нормой реакции понимают границы (диапазон), в рамках которых может меняться конкретный признак в разных условиях среды.

Следовательно, у лиц женского пола показатель микроциркуляции на воздействие среды может изменяться в более широких пределах, что дает большие приспособительные возможности, и, соответственно, лучшую выживаемость в неблагоприятных условиях. Как известно, фенотипическая реализация пола

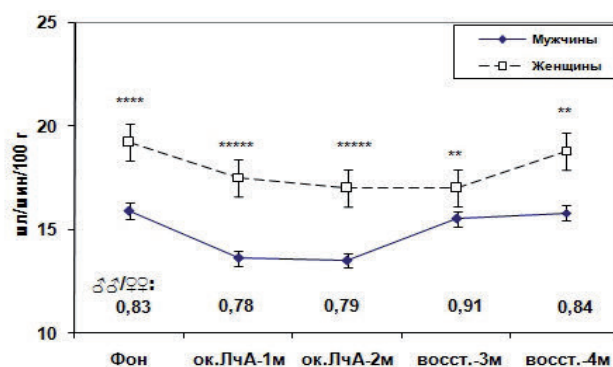


Рис. 1. Сосудистый тест: микроциркуляторный кровоток у пациентов с ИБС в зависимости от пола

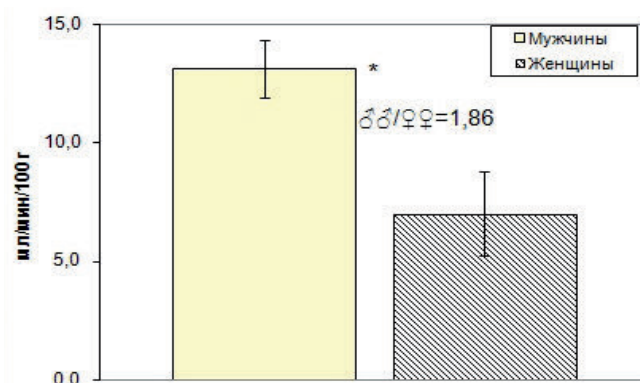


Рис. 2. Сосудистый тест: индекс восстановления в зависимости от пола

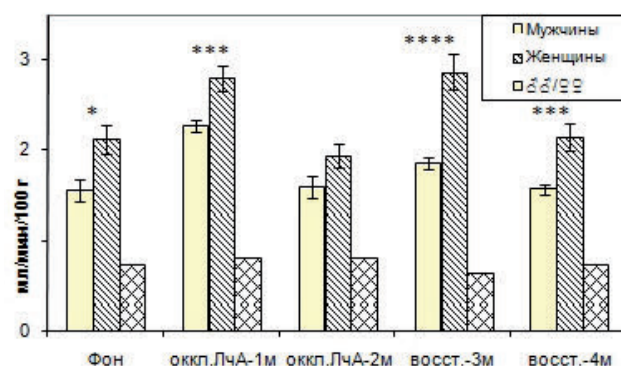


Рис. 3. Сосудистый тест: динамика показателя вариабельности микроциркуляторного кровотока (СКО) у пациентов с ИБС в зависимости от пола

обусловлена соотношением половых гормонов — андрогенов и эстрогенов. Информационный контакт организма со средой в онтогенезе, согласно эволюционной теории пола Геодакяна [1], определяется и регулируется соотношением в нем мужских (андрогенов) и женских (эстрогенов) гормонов. Избыток андрогенов (мужская конституция) «приближает» (в информационном смысле) систему к среде и ускоряет ее эволюцию, а избыток эстрогенов (женская конституция), наоборот, расширяя норму реакции, «удаляет» от среды и тормозит эволюцию. Повышенная смертность мужского пола представляет собой именно ту суммарную цену, которую платит

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

мужской пол среде за новую информацию. Эта цена, согласно теории, складывается из многих компонентов: у человека большая подверженность «новым» болезням (болезни «века» или «цивилизации»). Эти «новые» болезни, в том числе атеросклероз, инфаркт, гипертония и т. д. чаще поражают мужчин, однако в будущем сегодняшние болезни мужского пола — частую застарелые болезни женского [1].

Таким образом, по клиническим данным пациентов ИБС перед хирургическим лечением установлены выраженные гендерные отличия: среди обследуемых пациентов количество мужчин было в 4 раза больше и они были в среднем на несколько лет моложе женщин, имели более низкий показатель

защитного холестерина липопротеинов высокой плотности и повышенный индекс атерогенности; несмотря на более крупные размеры, индекс массы тела был ниже, чем у женщин, и достоверно ниже диастолическое давление.

При исследовании периферического микроциркуляторного кровотока с помощью окклюзионного теста у пациентов с ИБС установлен выраженный половой диморфизм: фоновый уровень микроциркуляции и дисперсии был достоверно выше у женщин с ИБС и оставался более высокими на протяжении всего теста, в то же время показатель сосудистой реактивности оказался более высоким у лиц мужского пола.

Литература

1. Геодакян, В. А. О существовании «Отцовского эффекта» при наследовании признаков / В. А. Геодакян // *Асимметрия*. — 2008. — № 2 (4). — С. 9–17.
2. Гуревич, М. А. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин / М. А. Гуревич, Л. В. Архипова // *Болезни сердца и сосудов*. — 2009. — № 1. — С. 32–35.
3. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — М.: Медицина, 2005. — 254 с.
4. Наумова, В. В. Особенности медленных колебаний гемодинамики у мужчин и женщин / В. В. Наумова, Е. С. Земцова // *Физиология человека*. — 2009. — № 35 (5). — С. 47–53.
5. Bolego, C. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor — a agonists and is abolished by estrogen deprivation / C. Bolego [et al] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — № 313 (3). — P. 1203–1208.
6. Bonetti, P. O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — № 23 (2). — P. 168–175.
7. Charkoudian Nisha. Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation // *Mayo. Clin. Proc.* — 2003. — № 78 (5). — P. 603–612.
8. Dubey, R. K. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen / R. K. Dubey, B. Imthurn, M. Barton // *Cardiovasc. Res.* — 2005. — № 66 (2). — P. 295–306.
9. Kublickiene, K. Gender and the endothelium / K. Kublickiene, L. Luksha // *Pharmacol. Rep.* — 2008. — № 60 (1). — P. 49–60.
10. Luksha, L. The mechanism of EDHF-mediated responses in subcutaneous small arteries from healthy pregnant women / L. Luksha, H. Nisell, K. Kublickiene // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2004. — № 286 (6). — P. 1102–1109.
11. Sader, M. A. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system / M. A. Sader, D. S. Celermajer // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — № 53 (3). — P. 597–604.
12. Schindler, T. H. Positron emission tomography-measured abnormal responses of myocardial blood flow to sympathetic stimulation are associated with the risk of developing cardiovascular events / T. H. Schindler [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — № 45 (9). — P. 1505–1512.
13. Stulc, T. Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolaemia: Effect of lipid lowering treatment / T. Stulc [et al] // *Physiol. Res.* — 2003. — № 52 (4). — P. 439–445.
14. Vaccarino, V. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors?: Position Paper from the Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation of the European Society of Cardiology / V. Vaccarino [et al] // *Cardiovasc. Res.* — 2011. — № 90 (1). — P. 9–17.