

К. Ю. Николаев^{1,2}, Л. В. Попова¹,
А. А. Николаева², Г. И. Лифшиц^{1,2}, А. И. Ходанов²

¹ Новосибирский государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН
ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089, Россия
E-mail: nikolaeva33@bk.ru

НИЗКАЯ СОСУДИСТАЯ РЕАКТИВНОСТЬ К ГИСТАМИНУ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Целью данного исследования было изучение связей между низкой сосудистой реактивностью к гистамину и клиническими характеристиками у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). У 82 пациентов (54 мужчины, 28 женщин, средний возраст $60,34 \pm 7,68$ лет) измеряли кожную сосудистую реактивность к гистамину с помощью лазерной доплеровской флоуметрии в области предплечья. Низкий вазодилататорный ответ на гистамин ассоциировался с наличием Q-позитивного инфаркта миокарда в анамнезе у лиц с ИБС ($p = 0,009$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микроциркуляция, сосудистая реактивность, гистамин.

Известно, что, несмотря на наличие эндотелий-независимого механизма действия гистаминовой вазодилатации, основное действие этого вазоактивного вещества (ВАВ) в сосудах микроциркуляторного русла реализуется через эндотелий. Поэтому, установив факт изменения сосудистой реактивности к гистамину (СРГ), как правило, говорят о дисфункции эндотелия [1]. Снижение СРГ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) расценивается как проявление нарушений депрессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса [2]. На формирование низкой микроциркуляторной СРГ оказывает существенное влияние курение. Кроме этого, низкая СРГ прямо ассоциирована с очень высоким риском возникновения фатальных событий в десятилетний период у больных с клиническими проявлениями атеросклероза сонных и коронарных артерий [3]. Парадоксальная (прессорная) СРГ также является неблагоприятным прогностическим признаком при артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей микроциркуляторной сосудистой реактивности к гистамину у больных с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Целью работы явилась оценка связей низкой сосудистой реактивности к гистамину с клиническими показателями при ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

В группу больных с ИБС вошли 82 человека – 54 мужчины (65,9 %) и 28 женщин (34,1 %). Средний возраст обследованных составил $60,34 \pm 7,68$ года ($M \pm \sigma$), причем обследованные существенно не различались по этому показателю. Среди больных 54 человека (65,9 %) перенесли ранее инфаркт миокарда, причем у 41 пациента (75,9 %) он был Q-позитивным. Выявлено, что 5 больным (6,1 %) было выполнено аортокоронарное шунтирование, а у 7 пациентов (8,5 %) – ангиопластика коронарных артерий (АКА). У 78 лиц (95,1 %) на фоне ИБС выявлена АГ. Наиболее часто у лиц с ИБС из сопутствующей патологии встречался сахарный диабет 2-го типа (15,9 %), варикозная болезнь нижних конечностей (15,9 %) и хронический пиелонефрит (14,6 %).

Всем обследованным лицам проводился сбор жалоб и анамнеза, анализ имеющейся у них медицинской документации, опрос о курении, физикальное исследование, определение показателей роста, веса, расчет индекса Кетле II, измерение окружности талии, показателей артериального давления.

Показатели СРГ определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе кровотока ЛАКК-02 с компьютерным интерфейсом (НПП «Лазма», Россия). Исследование кожного кровотока проводили в зоне Захарьина – Геда на наружной поверхности предплечья на 4 см выше шиловидных отростков. В участок кожи внутривожно вводили 0,1 мл раствора гистамина в концентрации 10^{-7} г/мл. Измерения показателей ЛДФ для данного ВАВ проводились в месте введения через пять минут после инъекции в течение трехминутного периода. При интерпретации доплерограммы оценивался показатель микроциркуляции в зоне введения гистамина, который выражался в перфузионных единицах (перф. ед.). Расчет величины сосудистой реактивности (СР) микроциркуляторного русла в ответ на введение ВАВ был проведен по формуле:

$$СР = ПМ_{\text{вав}} - ПМ_{\text{ик}},$$

где $ПМ_{\text{вав}}$ – показатель микроциркуляции в зоне введения эндотелий-зависимого ВАВ гистамина; $ПМ_{\text{ик}}$ – показатель микроциркуляции исходного кровотока. Данный метод является высоко воспроизводимым и отражает функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [5].

Обработка полученных данных проводилась с помощью статистической программы SPSS 10.05. Исследуемые переменные были протестированы на нормальность распределения с помощью визуальной оценки гистограмм. Применялись параметрические и не-

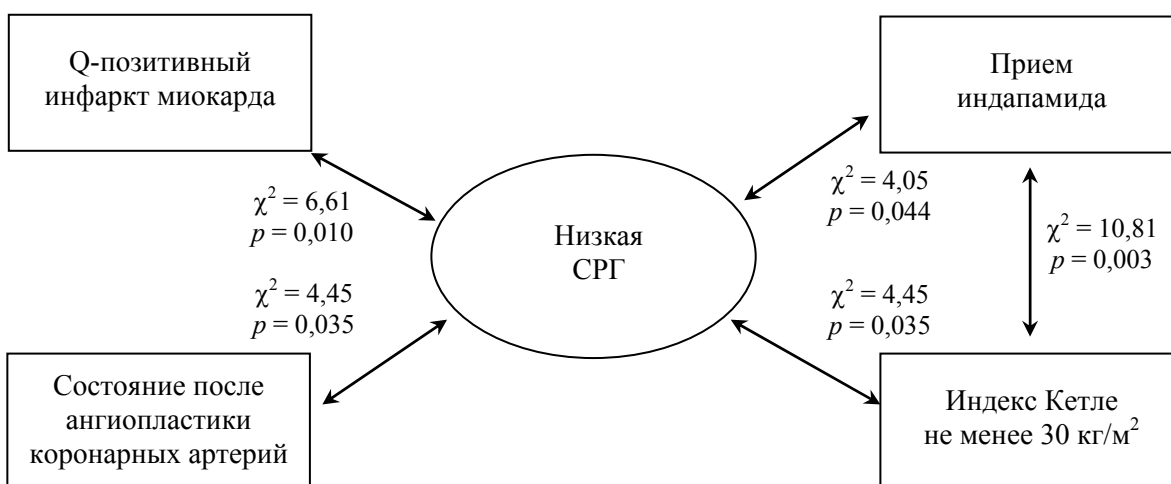
параметрические методы статистики. Для анализа сопряженности использовались критерии χ^2 Пирсона и Фишера. Для оценки вклада ряда клинических факторов в формирование низкой СРГ нами проводился многофакторный анализ с использованием бинарной логистической регрессии.

Результаты исследования и обсуждение

Средние значения СРГ среди обследованных составили $11,41 \pm 4,64$ перф. ед. ($M \pm \sigma$), а значения нижнего квартиля были 8,24 перф. ед. Сосудистая реактивность к гистамину не выше этого уровня рассматривалась нами как низкая СРГ.

Обнаружено, что низкая СРГ была прямо связана с перенесенным Q-позитивным инфарктом миокарда, чаще встречалась у пациентов, перенесших ангиопластику коронарных артерий (рис.). Кроме этого, СРГ не более 8,24 перф. ед. была прямо ассоциирована с высокими значениями индекса Кетле (не менее 30 кг/м^2) и приемом индапамида. Следует отметить, что высокие значения индекса Кетле были прямо связаны с приемом индапамида.

Нами были оценены ассоциации между переменными «низкая СРГ», «индекс Кетле не менее 30 кг/м^2 » и «прием индапамида» с помощью парциального корреляционного анализа. Выявлено, что корреляционная связь между низкой СРГ и приемом индапамида статистически не значима при



введении в анализ параметра «индекс Кетле не менее 30 кг/м²» ($r = 0,152$; $p = 0,176$), а ассоциация между низкой СРГ и индексом Кетле не менее 30 кг/м² также статистически не достоверна, если в анализ вводится переменная «прием индапамида» ($r = 0,168$, $p = 0,135$). Только ассоциация индекса Кетле не менее 30 кг/м² с приемом индапамида была статистически значима при введении в анализ переменной «низкая СРГ» ($r = 0,328$; $p = 0,003$). Таким образом, ассоциации низкой СРГ с приемом индапамида, а также с индексом Кетле не менее 30 кг/м² не носили сущностный характер.

Для определения вклада этих факторов в формирование низкой СРГ у больных с ИБС был проведен анализ с использованием модели бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовалась дихотомическая переменная «низкая СРГ», а как ковариации в анализ были введены переменные «Q-позитивный инфаркт миокарда» и «состояние после АКА». Было выявлено высокое качество созданной регрессионной модели ($\chi^2 = 6,85$, $p = 0,009$). В результате анализа установлено, что с помощью данной регрессионной модели корректно было сгруппировано 75,6 % наблюдений. Обнаружено, что наиболее значимым клиническим фактором в формировании низкой сосудистой реактивности к гистамину у больных с ИБС являлся перенесенный Q-позитивный инфаркт миокарда ($p = 0,009$), а переменная «состояние после АКА» не попала в уравнение регрессионной модели ($p = 0,081$).

Низкая СРГ может быть связана с высоким уровнем занятости Н₁-рецепторов на фоне гипергистаминемии, так как ответ на гуморальный стимул определяется не только количеством агониста, но и числом занятых рецепторов [6]. В ряде исследований обнаружено, что повышение уровня гистамина крови у больных с коронарным атеросклерозом прямо связано с возникновением острых коронарных событий и является существенным фактором риска в их возникновении [7; 8].

Нами выявлено, что наиболее значимым клиническим фактором в формировании низкой сосудистой реактивности к гистамину у больных с ИБС являлся перенесенный Q-позитивный инфаркт миокарда. Ранее

было продемонстрировано, что парадоксальная (прессорная) СРГ прямо связана с осложненным течением острого инфаркта миокарда [9]. Кроме этого, тяжелое течение острого инфаркта миокарда сопряжено не только со значительным снижением СРГ, но и с нарушениями антиоксидантной защиты и высоким уровнем серотонина крови [10]. Вероятно, что существенные нарушения со стороны сосудистых реакций микроциркуляторного русла на гистамин сохраняются в течение длительного промежутка времени после перенесенного инфаркта миокарда и являются прогностически неблагоприятным признаком.

Выводы

1. У больных с ишемической болезнью сердца низкой сосудистой реактивностью к гистамину является уровень, не превышающий 8,24 перфузионных единиц.
2. Перенесенный Q-позитивный инфаркт миокарда является ключевым клиническим фактором в формировании низкой микроциркуляторной сосудистой реактивности к гистамину у больных с ишемической болезнью сердца.

Список литературы

1. Куроедов А. Ю. Характеристика варианта артериальной гипертензии с первичной дисфункцией эндотелия и эффект от фармакотерапии эналаприлом // Семейные подходы к организации первичной профилактики ИБС и артериальной гипертензии. Новосибирск, 2000. С. 51–76.
2. Николаев К. Ю. Сосудисто-гормональная реактивность при мягкой артериальной гипертензии и остром инфаркте миокарда – подходы к профилактике и лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998.
3. Гичева И. М. Сосудистая реактивность и риск фатальных событий при клинических проявлениях атеросклероза сонных и коронарных артерий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
4. Пархоменко Е. И. Сосудистая реактивность: прогностические аспекты и особенности у мужчин и женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.

5. *Воспроизводимость* показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла / К. Ю. Николаев, Е. И. Пархоменко, Г. И. Лифшиц и др. // Омский научный вестник. 2005. № 1. С. 198–200.

6. *Johansson B.* Determinants of vascular reactivity // Fed. Proc. 1974. Vol. 33, № 2. P. 121–126.

7. *Blood histamine* is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis / S. Clejan, S. Japa, C. Clemetson et al. // J. Cell. Mol. Med. 2002. Vol. 6. P. 583–592.

8. *Sasaguri Y., Tanimoto A.* Role of macrophage-derived histamine in atherosclerosis – chronic participation in inflammatory response // J. Atheroscler. Tromb. 2004. Vol. 11, № 3. P. 122–130.

9. *Особенности* сосудистой реактивности к прессорным и депрессорным вазоактивным веществам при осложненном течении острого инфаркта миокарда / К. Ю. Николаев, А. А. Николаева, Е. И. Пархоменко и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2003. № 4. С. 56–57.

10. *Реактивность* эндотелия сосудов к вазоактивным веществам и ее взаимосвязь с перекисным окислением липидов и нарушением гормональной регуляции у больных с острым инфарктом миокарда / А. А. Николаева, Е. И. Николаева, О. А. Беклемишева и др. // Бюл. СО РАМН. 1997. № 4. С. 48–53.

Материал поступил в редколлегию 15.03.2008

K. Yu. Nikolaev, L. V. Popova, A. A. Nikolaeva, G. I. Lifshits, A. I. Khodanov

Low Vascular Reactivity to Histamine in Patients with Coronary Heart Disease

The objective of this study was to examine the associations between low vascular reactivity to histamine and clinical parameters in patients with coronary heart disease (CHD). In 82 patients (54 men, 28 women; average age $60,34 \pm 7.68$ years), we measured skin vascular reactivity to histamine by laser-Doppler flowmetry on the forearm. The low vasodilator response to histamine associated with Q-positive myocardial infarction in anamnesis of patients with CHD ($p = 0,009$).

Keywords: coronary heart disease, microcirculation, vascular reactivity to histamine.