ВАСИЛЬЕВ А. П., СТРЕЛЬЦОВА Н. Н.,
СЕКИСОВА М. А., ДУБОВА Т. В.

Изменение микроциркуляторной картины после однократного приема коринфара у больных артериальной гипертонией

Филиал научно-исследовательского института кардиологии «Тюменский кардиологический центр»
e-mail: sss@cardio.tmn.ru

Реферат

Методом лазерной допплеровской флоуметрии исследована микроциркуляция (МЦ) кожи у 39 здоровых лиц однократно и у 36 больных артериальной гипертонией до и после приема 20 мг коринфара. Прием коринфара сопровождался ростом интенсивности функционирования механизмов контроля МЦ, увеличением доли участия в периферической гемоциркуляции пульсового кровенаполнения при снижении процентного вклада активных ритмических составляющих в общем спектре колебаний кровотока (эндотелиального, нейрогенного, миогенного) и ростом тканевой перфузии. У пациентов с отчетливым гипотензивным эффектом коринфара указанные сдвиги отличались большей выраженностью; у больных с меньшим эффектом достоверных изменений в МЦ-картине не произошло.

Ключевые слова: *артериальная гипертония, микроциркуляция, коринфар.*

Vasiliev A. P., Streltsova N. N., Sekisova M. A., Dubova T. V.

Alterations in microcirculation after single dose of corinfar in patients with arterial hypertension

The branch of institute of cardiology «Tyumen Cardiology Center»
e-mail: sss@cardio.tmn.ru

Abstract

Skin microcirculation (MC) was assessed by Laser Doppler Flowmetry method in 39 healthy patients once and in 36 patients with arterial hypertension before and after receiving corinfar 20 mg. Increase of intensity in MC control mechanisms, increase of influence on peripheral pulse blood filling haemocirculation with decrease of active rhythmic components in total spectrum of fluctuation of blood flow (endothelial, neurogenic, myogenic) and increase in tissue perfusion were observed during corinfar therapy. All changes were more significant in patients with evident hypotensive effect of corinfar. No significant MC changes were observed in patients with less effect of corinfar.

Keywords: *arterial hypertension, microcirculation, corinfar.*

Введение

Биологическое значение микроциркуляции (МЦ) как структурно-функционального образования трудно переоценить. На уровне капиллярно-тканевого обмена осуществляются жизненно важные процессы, определяющие гомеостаз организма [5, 11].

В МЦ-русле реализуется реакция на воздействие изменений внутренней среды и внешних факторов, направленная на сохранение адекватного метаболическим запросам трофического обеспечения тканей. Следовательно, изучение параметров периферического кровотока в динамике можно использовать в качестве критерия оценки физиологичности и эффективности тех или иных лечебных факторов. В частности, нам представляется важным проследить характер изменений МЦ-картины под влиянием антигипертензивного препарата с выраженным вазолитическим действием — коринфара, при однократном его приеме у больных артериальной гипертонией (АГ).

Цель исследования

Оценить возмущения, которые вносит данный препарат в уже сформировавшиеся компенсаторные сдвиги, направленные на поддержание капиллярно-тканевого обмена в условиях повышенного периферического сосудистого сопротивления.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 36 больных АГ 2–3 степени, мужского и женского пола (средний возраст — 54,3±1,1 года). Контрольную группу составили 39 практически здоровых лиц обоего пола (средний возраст 48,1±3,6 года). Здоровым лицам однократно, а больным после 2-хдневной отмены лекарственных препаратов дважды — до и через 2 часа после сублингвального приема 20 мг коринфара, проводилось исследование МЦ. МЦ исследовали методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) на отечественном аппарате «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА»).

Оценивали следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ; пф. ед.), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднее квадратическое отклонение (СКО, флакс; пф. ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ; коэффициент вариации (Kv), соответствующий отношению между изменчивостью перфузии (флаксом, σ) и средним уровнем перфузии (Kv=СКО/ПМ×100 %; ед.), свидетельствующий о вазомоторной активности сосудов. Вычисление частотно-амплитудного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. В различных диапазонах оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы микроциркуляции — выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Расчетным методом определяли показатель артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ; ед.). Величину вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра рассчитывали по формуле $P=(Аэ^2/Аэ^2+Ан^2+Ам^2+Ад^2+Ас^2)\times100$ %. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК, %), максимальный уровень гемоперфузии ткани ($ПМ_{мах}$; перф. ед.) и период полувосстановления ПМ до первоначальных значений (T1/2, с). В работе использовалась также дыхательная проба, дающая представление о симпатической регуляции сосудистого тонуса [6, 9].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Statistika 7.0. Данные представлены как M±m. Для оценки достоверности различия показателей использовали критерий t Стьюдента и критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различие считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из данных табл. 1, МЦ-картина больных АГ, принявших участие в исследовании, имеет ряд отличий, характеризующихся достоверно более низким РКК (179,2±5,2 % против 239,9±9,9 % у здоровых) и $ПМ_{мах}$ (12,3±0,6 пф. ед. против 14,2±0,3 пф. ед. у здоровых), что, вероятно, обусловлено уменьшением плотности микрососудистого русла, нарушением реологии крови, дисфункцией эндотелия и повышеным тонусом артериол и прекапилляров. Несмотря на то, что выраженность тканевой гемоперфузии (ПМ) у них не отличалась от таковой в группе здоровых лиц, более высокий показатель шунтирования крови (+16,7 %; $p<0,05$) дает основание полагать, что в условиях вазоконстрикции часть кровотока не носит нутритивный характер, т. е. осуществляется в обход капиллярному руслу.

Более быстрый период восстановления кровотока после декомпрессии конечности в процессе выполнения окклюзионной пробы (T1/2), составивший 5,8±0,4 с против 6,9±0,3 с в группе здоровых ($p<0,01$), свидетельствует о повышенной реактивности сосудистого тонуса у больных АГ.

Частотно-амплитудный анализ кривой ЛДФ продемонстрировал некоторое увеличение у больных АГ флакса в нейрогенном (+35,3 %; $p<0,01$) и более выраженное преобладание осцилляций в дыхательном (+62,5 %; $p<0,01$) диапазонах. Полученные данные свидетельствуют о преобладании нейрогенного контроля в активном спектре регуляции микрососудистого тонуса, увеличении роли пульсового кровенаполнения в микроциркуляции и венозном полнокровии. Последнее объясняется интенсификацией шунтового кровотока и, вероятно, имеет компенсаторное значение, так как обеспечивает увеличение посткапиллярного давления, распространяющегося ретроградно на капиллярное русло и способствующего более полному транскапиллярному обмену [1, 10].

Вся гамма изменений МЦ-картины при АГ подчинена основополагающей функции терминального сосудистого русла — обеспечению метаболических запросов тканей в условиях повышенного периферического сопротивления.

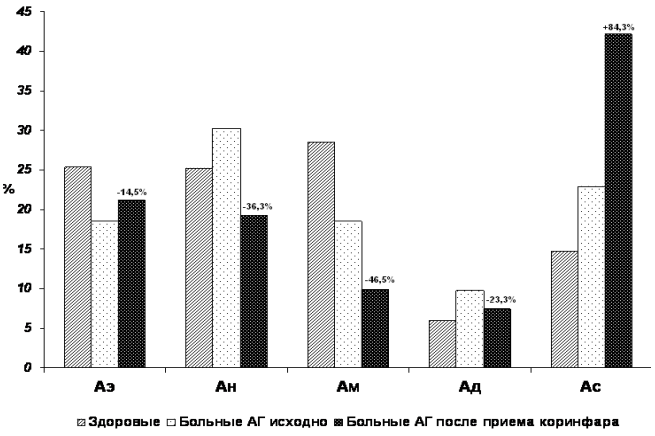

Рис. 1. Вклад различных ритмических составляющих в общую структуру колебаний кровотока у здоровых и больных АГ до и после приема коринфара. Цифрами обозначены процентные отличия показателей после приема коринфара у больных АГ по сравнению с исходными значениями

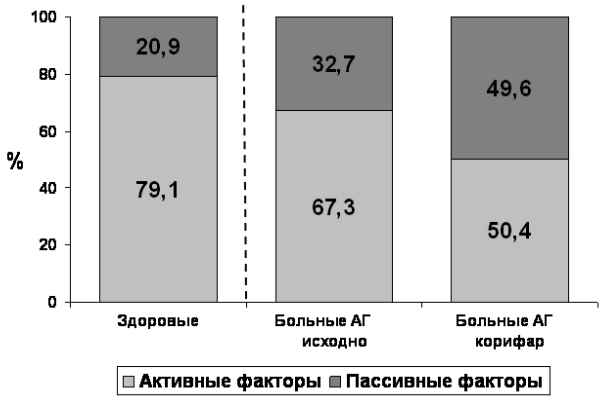

Рис. 2. Соотношение активных и пассивных факторов регуляции МЦ у здоровых и больных АГ

Показатели АД и ЛДФ у здоровых и больных АГ до и после однократного приема коринфара

Таблица 1

Параметр	Здоровые	Больные АГ		P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}	$\Delta\%_{2-3}$
		исходно	после приема коринфара				
АДс	117,3±1,2	154,4±2,6	132,8±2,5	<0,001	<0,001	<0,001	–14,0
АДд	76,1±0,8	100,4±2,0	89,3±1,3	<0,001	<0,001	<0,001	–11,3
ПК	7,1±0,3	6,9±0,3	8,71±0,4	НД	<0,001	<0,001	+25
Kv	5,5±0,45	6,3±0,5	7,3±0,5	НД	НД	<0,01	+15,9
СКО	0,39±0,02	0,44±0,04	0,64±0,05	НД	<0,001	<0,01	+45,4
$ПМ_{max}$	14,2±0,3	12,3±0,6	11,6±0,5	<0,01	НД	<0,001	–5,7
РКК	239,9±9,9	179,2±5,2	131,5±4,6	<0,001	<0,001	<0,001	–26,6
T1/2	6,9±0,3	5,8±0,4	3,3±0,4	<0,05	<0,01	<0,001	–42,6
ДП	11,1±2,0	14,6±1,6	19,1±2,8	НД	НД	<0,05	+30,8
Аэ	0,18±0,01	0,18±0,02	0,22±0,02	НД	НД	НД	+22,2
Ан	0,17±0,01	0,23±0,03	0,21 ±0,02	НД	НД	НД	–8,7
Ам	0,18±0,02	0,18±0,03	0,15±0,02	НД	НД	НД	–16,7
Ад	0,08±0,008	0,13±0,01	0,13±0,01	<0,001	НД	<0,001	–
Ас	0,13±0,01	0,2±0,02	0,31±0,02	<0,01	<0,01	<0,001	+55,5
ПШ	1,14±0,05	1,33±0,01	1,45±0,07	<0,05	НД	<0,001	+9,0

Однократный прием коринфара — мощного вазодилататора, механизм действия которого основан на блокаде входа ионов кальция в медленные кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов [8] — в стандартной дозе 20 мг привел к снижению у больных АГ систолического АД (АДс) с 154,4±2,6 до 132,8±2,5 мм рт. ст., диастолического АД (АДд) — с 100,4±2,0 до 89,3±1,3 мм рт. ст.

Гипотензивный эффект препарата сопровождался достоверным ростом ПМ с 6,9±0,3 до 7,3±0,5 пф. ед. При этом уровень флакса (СКО), отражающий среднюю модуляцию во всех частотных диапазонах [6], увеличился на 45,4 % ($p<0,01$). Этот факт свидетельствует о росте напряженности функционирования механизмов регуляции микроциркуляторных процессов.

В то же время показатель Kv, в определенной мере позволяющий нивелировать влияние амплитуд пассивных ритмов (пульсовых и дыхательных), не имел значимых изменений. Следовательно, можно полагать, что рост гемоперфузии после приема коринфара у больных АГ обусловлен не активными механизмами контроля микрососудистого тонуса (эндотелиальный, миогенный, нейрогенный), а, как показал анализ частотно-амплитудной структуры ритмов колебаний перфузии крови (табл. 1), увеличением роли пульсового кровенаполнения (Ас) — единственного параметра в спектре изучаемых ритмов, достоверно отреагировавшего на прием препарата (+55 %; $p<0,01$).

Из активных механизмов регуляции тканевой гемоперфузии следует отметить эндотелиальный фактор. Амплитуда колебаний кровотока в диапазоне эндотелиального контроля увеличилась под влиянием коринфара на 22,2 %, не достигнув, однако, значимого различия по сравнению с исходными данными.

Показатель РКК под действием коринфара снизился со 179,2±5,2 до 131,5±4,6 % (–26,6 %; $p<0,001$). В то же время сохранение $ПМ_{max}$ на прежнем уровне приводит к мысли о том, что резерв кровотока как бы «выбран» на исходном этапе, до проведения окклюзионной пробы, в результате увеличения перфузии (ПМ) на ту же величину (25,4 %), что и снижение РКК. Этот факт подтверждается наличием обратной корреляционной связи между изменением ПМ и РКК после однократного приема коринфара: $r= –0,52$; $p=0,0026$.

Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено, помимо наличия эндотелиальной дисфункции, грубыми изменениями МЦ органической природы (анатомическая рарефикация, ремоделирование сосудистой стенки) и весьма характерными для АГ реологическими нарушениями крови с образованием сладж-синдрома и увеличением числа так называемых плазматических, не функционирующих капилляров [4, 12].

Гипотензивный эффект коринфара сопровождался снижением показателя T1/2 с 5,8±0,4 с до 3,3±0,4 с ($p<0,001$), что следует расценивать как увеличение реактивности микрососудистого русла.

Изменение АДср и показателей МЦ у больных АГ 1-й и 2-й групп до и после однократного приема коринфара

Таблица 2

Параметр	Больные АГ 1 группа		Больные АГ 2 группа		Δ % 1–2	Δ % 3–4	P_{1-2}	P_{3-4}	P_{1-3}	P_{2-4}
	исходно	после приема коринфара	исходно	после приема коринфара						
АДср (мм рт. ст.)	121,9±2,3	101,9±1,2	112,1±3,3	107,1±3,2	–16,4	–4,5	<0,001	НД	<0,001	НД
ПМ (пф. ед.)	6,6±0,38	8,9±0,46	7,8±0,40	8,0±0,80	+40,3	+2,5	<0,001	НД	<0,05	НД
СКО (пф. ед.)	0,37±0,036	0,64±0,07	0,63±0,091	0,72±0,1	+73,0	+14,3	<0,001	НД	<0,01	НД
Аэ (пф. ед.)	0,16±0,02	0,23±0,02	0,21±0,04	0,19±0,03	+43,7	–9,5	<0,05	НД	НД	НД
Ан (пф. ед.)	0,19±0,03	0,21±0,03	0,29±0,08	0,20±0,04	+10,5	–31,0	НД	НД	НД	НД
Ам (пф. ед.)	0,16±0,03	0,18±0,02	0,21±0,04	0,15±0,02	+12,5	–28,6	НД	НД	НД	НД
Ад (пф. ед.)	0,09±0,014	0,15±0,017	0,12±0,02	0,1±0,01	+66,6	–16,7	<0,05	НД	НД	<0,05
Ас (пф. ед.)	0,19±0,025	0,32±0,032	0,22±0,06	0,30±0,07	+68,4	+36,4	<0,001	НД	НД	НД

В определенной мере это находит подтверждение в выраженной тенденции к большему снижению ПМ при дыхательной пробе (ДП).

Изменения вклада колебаний разной частоты в модуляцию кровотока у здоровых и больных АГ до и после приема коринфара представлены на рис. 1.

По нашим данным, МЦ больных осуществлялась при меньшем участии контроля эндотелиальных и миогенных факторов регуляции на 27,2 и 65,3 % соответственно. То есть АГ характеризуется депрессией активных факторов регуляции периферической гемоциркуляции, которые в сумме составляют у исследуемых больных лишь 67,3 % в общем спектре изучаемых факторов тканевой перфузии, в то время как в норме на их долю приходится 79,1 % (рис. 2). Прием коринфара сопровождался значительными сдвигами спектральных характеристик.

Как следует из рис. 1, несколько увеличилась роль очень низкочастотных колебаний в эндотелиальном диапазоне (на 14,6 %) по сравнению с исходными данными. Одновременно наблюдалось уменьшение вклада в модуляцию кровотока низкочастотных (Ан, Ам) и дыхательных (Ад) ритмов на 36,3, 46,5 и 24,5 % соответственно. При этом доля пульсового кровенаполнения в спектре факторов микрогемоциркуляции возросла в 1,84 раза — с 22,9 до 42,2 %.

Анализ соотношения вкладов пассивных и активных факторов гемоперфузии продемонстрировал еще большее снижение роли последних, достигшее уровня 50,4 % (рис. 2).

Следует отметить, что сумма амплитуд активных колебаний кровотока, обусловленных факторами регуляции микрососудистого тонуса, под влиянием гипотензивного препарата не претерпела изменений (0,59 пф. ед. против 0,58 пф. ед.). Следовательно, обнаруженные сдвиги в соотношении вклада изучаемых групп факторов обусловлены интенсификацией пассивных механизмов, прежде всего, пульсового кровенаполнения.

Таким образом, гипотензивный эффект однократного приема коринфара сопровождался реорганизацией структуры обеспечения тканевой перфузии с увеличением роли пульсового кровенаполнения микрососудистого русла.

Поскольку гипотензивное действие коринфара у больных АГ имело существенные различия, нам представляется весьма важным проанализировать отличительные особенности МЦ в группах больных с хорошим и минимальным его эффектом. С этой целью все больные были разделены на 2 группы: 1-я — со снижением среднего АД (АДср=Адд+(Адс–Адд)/3) после приема препарата на 10 и более мм рт. ст.; 2-я — со снижением Адср менее 10 мм рт. ст.

По нашим данным, на исходном этапе исследования больные 2 группы имели более низкие показатели АДср (112,1±3,3 мм рт. ст. против 121,9± мм рт. ст. в 1-й группе; p<0,01).

В соответствии с этим отличались и параметры базального микрокровотока (табл. 2). Так, уровень тканевой гемоперфузии (ПМ) во 2-й группе иссле-

дуемых был выше на 18,2 % ($p<0,05$). Показатель флакса (СКО) также превосходил таковой в 1-й группе пациентов на 70,3 %, составив 0,63±0,09 пф. ед. против 0,37±0,04 пф. ед. ($p<0,001$). При исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови выявлена выраженная тенденция у больных 2-й группы к увеличению флаксмоций в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах.

Прием коринфара сопровождался снижением АДср в 1-й группе больных на 16,4 % ($p<0,001$), во 2-й — на 4,5 % (различие недостоверно). При этом показатели ПМ и СКО у пациентов 1-й группы существенно возросли, достигнув уровня значений в альтернативной группе больных, в которой изменений данных параметров не произошло.

В структуре частотно-амплитудных характеристик гемоперфузии у пациентов с выраженной гипотензивной реакцией достоверные изменения отмечены в эндотелиальном (+43,7 %), дыхательном (+66,6 %) и пульсовом (+68,4 %) диапазонах, в то время как в группе больных с минимальным гипотензивным эффектом значимых сдвигов этих показателей не наблюдалось (табл. 2).

Таким образом, больные АГ с отчетливым гипотензивным эффектом коринфара отличались более высокими начальными показателями АД и связанной с ним выраженной депрессией активных факторов регуляции микрогемоциркуляции, снижением уровня флакса, характеризующего состояние функциональной активности механизмов контроля периферического кровообращения и, как следствие, ограничением тканевой гемоперфузии. Гипотензивное действие коринфара сопровождается улучшением изучаемых функциональных параметров МЦ.

Выводы

Представленные данные подтвердили факт выраженных изменений МЦ у больных АГ, продемонстрированный ранее в многочисленных исследованиях [2, 3, 5, 7, 9].

На фоне депрессии активных механизмов регуляции микрокровотока наблюдается констрикция артериол и прекапилляров с компенсаторным усилением пульсового кровенаполнения микрососудистого русла, активизация шунтового кровотока с формированием венозного полнокровия и снижение резервов капиллярной гемоперфузии. Последнее, вероятно, в значительной мере обусловлено структурными изменениями микрососудов: ремоделированием сосудистой стенки, уменьшением плотности микрососудов органической природы.

Безусловно, сложное преобразование МЦ-картины при АГ вызвано не только влиянием патогенетических факторов, но и мобилизацией компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение транскапиллярного обмена в соответствии с метаболическими запросами тканей в условиях повышенного периферического сосудистого сопротивления.

В этом случае гипотензивный эффект фармакологического препарата с выраженным вазолитическим действием неизбежно вызовет перестройку системы обеспечения транскапиллярного обмена.

По нашим данным, прием коринфара сопровождается ростом напряжения функционирования механизмов контроля периферического кровотока. При этом увеличение тканевой гемоперфузии происходило в результате активизации пульсового кровенаполнения.

Анализ результатов исследования больных с различным гипотензивным эффектом коринфара показал, что у больных с отчетливым гипотензивным действием препарата наблюдались более высокие показатели исходного АД и, соответственно, более грубые изменения МЦ-картины, характеризующиеся выраженной депрессией факторов активного контроля периферического кровотока и ограничением тканевой перфузии.

Гипотензивный эффект коринфара у них сопровождался улучшением функциональных параметров МЦ, в то время как в группе больных АГ с минимальным гипотензивным эффектом достоверных сдвигов большинства изучаемых параметров периферического кровотока не произошло.

Следует отметить, что корреляционный анализ выявил достоверные связи между изменением после приема коринфара показателя тканевого кровенаполнения (ΔПМ) и амплитуд ритмических колебаний кровотока в эндотелиальном — ΔАэ ($r=+0,57$; $p<0,0004$), нейрогенном — ΔАн ($r=+0,48$; $p<0,007$) и миогенном — ΔАм ($r=+0,52$; $p<0,003$) диапазонах.

Из этого следует, что, несмотря на отсутствие в целом по группе больных АГ изменений амплитуд колебаний перфузии крови в частотном диапазоне активного ее контроля на фоне гипотензивного эффекта коринфара, при индивидуальном анализе отчетливо выявляется участие этих факторов в модификации МЦ-картины.

Данное обстоятельство обусловлено выраженной индивидуальной вариабельностью периферического кровотока и, следовательно, реакцией на фармакологическое воздействие, что требует его учета при интерпретации полученных данных.

Литература

1. *Болезни сердца и сосудов: рук-во для врачей. Т. 4 / ред. Е. И. Чазов. — М.: Медицина, 1992.*
2. *Васильев, А. П. Микроциркуляторная картина у здоровых и больных артериальной гипертонией с различными вариантами периферической гемодинамики / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова // Рос. кардиолог. журн.— 2011. — № 1. — С. 34–39.*
3. *Васильев, А. П. Функциональные особенности микроциркуляторной картины у больных артериальной гипертонией и их прогностическое значение / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10 (5). — С. 14–19.*
4. *Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. — М.: Известие, 1997.*
5. *Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. — М.: Медицина, 1975.*
6. *Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / ред. А. И. Крупаткин, В. В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005.*
7. *Маколкин, В. И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 43. — С. 56–67.*
8. *Метелица, В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. — 2-е изд. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2002.*
9. *Микроциркуляция в кардиологии / ред. В. И. Маколкина. — М.: Визарт, 2004.*
10. *Руководство по кардиологии. Т. 1: Структура и функция сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии / ред. Е. И. Чазов. — М.: Медицина, 1982.*
11. *Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. М.: Медицина. 1975.*
12. *Schmid-Schonbein, G. W. What is relevance of microcirculation in cardiovascular disease? / G. W. Schmid-Schonbein In: Microcirculation in cardiovascular disease. London. 2000: 1-13.*