

Возрастные особенности микрогемодициркуляции

Филиал «НИИ кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»
e-mail: sss@cardio.tmn.ru

Реферат

Целью исследования явилась оценка функциональных изменений микрососудистого русла у практически здоровых лиц различного возраста. В исследовании приняли участие 82 практически здоровых человека, разделенных на 2 группы. В 1 группу вошли лица в возрасте от 20 до 40 лет ($n=38$; средний возраст — $29,0 \pm 1,14$ года); 2 группу составили исследуемые в возрасте 41–60 лет ($n=44$; средний возраст — $49,7 \pm 0,9$ года). Соотношение лиц мужского и женского пола в группах было равнозначным. Исследование микроциркуляции (МЦ) проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии. Было установлено, что с возрастом наблюдалось угнетение активных механизмов регуляции микрокровотока за счет эндотелиальных и миогенных компонентов. В старшей группе исследуемых выявлено снижение резерва тканевой гемоперфузии и активизации артериоло-венулярного шунтирования крови, что указывает на снижение микроциркуляторной продуктивности. На основании результатов корреляционного анализа авторы приходят к выводу, что обнаруженные изменения МЦ могут быть связаны со сдвигами в липидном и углеводном обмене, отражая доклинический этап развития патологии.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, возраст, здоровые лица.

Vasiliev A. P., Streltsova N. N.

Age-specific features of microhemocirculation

Branch of Federal State Budgetary Institute Research Institute of Cardiology of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences «Tyumen Cardiology Center»
e-mail: sss@cardio.tmn.ru

Abstract

The objective was to assess microvascular functional changes in apparently healthy patients of different ages. 82 patients were involved in the study and divided into 2 groups. The first group consisted of patients aged 20–40 years old ($n=38$; mean age $29,0 \pm 1,14$ years) and the second group of patients aged 41–60 years old ($n=44$; mean age $49,7 \pm 0,9$ years). Male/female ratio in two groups was equal. Microcirculation (MC) was assessed by Laser Doppler Flowmetry. The study showed that active regulatory mechanisms of microcirculation were reduced with age due to endothelial and myogenic components. In the older group there were detected the decrease of tissue hemoperfusion reserve and arteriolar-venular blood shunting activation indicated the reduction of microvascular efficiency. Based on the results of correlation analysis, the authors conclude that microcirculation changes founded during the study may be associated with lipid and carbohydrate metabolism shifts that reflect the development of pathology in nonclinical stage.

Keywords: laser doppler flowmetry, microcirculation, age, healthy persons.

Введение

Тесный функциональный контакт микроциркуляторного (МЦ) русла с тканями определяет адекватность их трофического обеспечения, создающей для жизни необходимый гомеостаз [2, 11, 17]. Функциональная биологическая роль терминального сосудистого русла делает его важнейшим компонентом, определяющим функциональное состояние организма. В силу этого именно МЦ является той областью, где, прежде всего, происходят сдвиги компенсаторно-приспособительного характера и формируются патологические изменения. В настоящее время не вызывает сомнения, что в основе многих заболеваний лежат нарушения МЦ и капиллярного кровотока. Исходя из изложенного, нам представляется весьма важным проследить характер изменений, происходящих на уровне микрососудистого (МС) русла с возрастом у практически здоровых людей. Как известно, возраст является независимым фактором

риска развития многих заболеваний, прежде всего, патологии сердечно-сосудистой системы [4, 8]. Прогрессирующие сдвиги важных функциональных показателей жизнедеятельности четко связаны с возрастом. С годами наблюдается закономерный рост массы тела, артериального давления, уровня холестерина, триглицеридов в крови и т. д.

Цель исследования

Оценить характер функциональных изменений микрососудистого русла у практически здоровых людей различных возрастных групп.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось у 82 практически здоровых людей, разделенных на 2 группы. В 1 группу вошли лица в возрасте от 20 до 40 лет ($n=38$; средний возраст — $29,0 \pm 1,14$ года); 2 группу составили

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

исследуемые в возрасте 41–60 лет ($n=44$; средний возраст — $49,7 \pm 0,9$ года).

Соотношение лиц мужского и женского пола было примерно одинаковым: $64,3/35,7$ % и $58,6/41,4$ % соответственно.

Исследование МЦ проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) по общепринятой методике [10]. Испытуемый находился в горизонтальном положении. Датчик располагался на тыльной поверхности левого предплечья на 4 см выше шиловидного отростка локтевой кости. Указанная область, по-видимому, оптимальна для изучения МЦ, поскольку она является зоной Захарьина-Геда сердца, бедна артериоло-венулярными анастомозами, в большей степени отражает кровоток в нутритивном русле и в меньшей степени подвержена воздействиям окружающей среды [14].

В ходе исследования рассчитывали следующие параметры базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднее квадратическое отклонение (СКО, флакс, перф. ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ; $K_v = \text{СКО} / \text{ПМ} \times 100$ %, свидетельствующий о вазомоторной активности сосудов. Кроме того, 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). Величину вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра рассчитывали по формуле $P = (\text{Аэ}^2 / \text{Аэ}^2 + \text{Ан}^2 + \text{Ам}^2 + \text{Ад}^2 + \text{Ас}^2) \times 100$ %. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК, %). Расчетным методом определяли показатель артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ, ед.). Индекс флаксмоций, отражающий эффективность МЦ, рассчитывали по отношению суммы амплитуд активных и пассивных факторов модуляции: $\text{ИФ} = (\text{Аэ} + \text{Ан} + \text{Ам}) / (\text{Ад} + \text{Ас})$ [5, 12, 16].

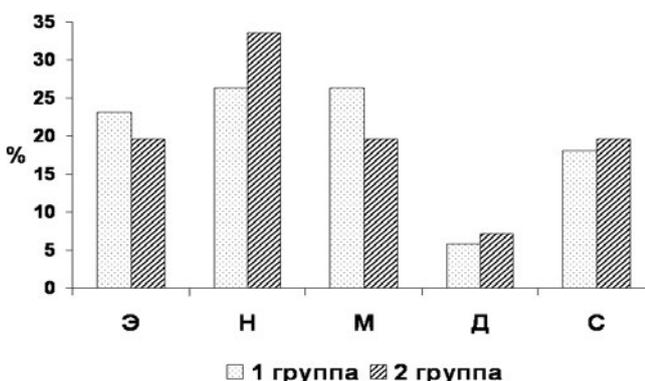


Рис. 1. Вклад различных факторов регуляции микроциркуляции у исследуемых 1 и 2 групп: Э — эндотелиальный; Н — нейрогенный, Д — дыхательный; С — пульсовой факторы контроля МЦ

Всем исследуемым проводили определение уровня общего холестерина (ХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой (ХСЛПНП, ммоль/л), высокой (ХСЛПВП, ммоль/л) плотности, триглицеридов (ТГ, ммоль/л), глюкозы (ммоль/л), С-пептида (С-п, пмоль/л), гликированного гемоглобина в крови (%), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) и среднее артериальное давление ($\text{АД}_{\text{ср}} = (\text{АД}_{\text{систолическое}} - \text{АД}_{\text{диастолическое}}) / 3 + \text{АД}_{\text{диастолическое}}$; мм рт. ст.).

Статистический анализ. Полученные результаты обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistika 7.0». Данные представлены как $M \pm m$. Для оценки распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различия показателей использовали критерий t Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Вилкоксона для парных сравнений (при распределении, отличном от нормального). Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$. Для установления корреляционных связей использовался метод анализа корреляций по Пирсону (при нормальном распределении) или ранговая корреляция по Спирмену (при распределении, отличном от нормального).

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали исследования (табл. 1), у исследуемых старшей возрастной группы выявлена незначительная избыточная масса тела (ИМТ — $26,6 \pm 0,69$ $\text{кг}/\text{м}^2$) и несколько повышенный уровень ХС в крови ($5,64 \pm 0,18$ ммоль/л) за счет атерогенного ХСЛПНП ($3,39 \pm 0,14$ ммоль/л). Кроме того, у данного контингента лиц наблюдалась некоторая тенденция к росту АД и уровня глюкозы крови, которые, оставаясь в рамках физиологической нормы, достоверно превышали указанные показатели у здоровых 1 группы на 4,4 и 12,8 % соответственно. Полученные результаты согласуются с известными данными, свидетельствующими о росте числа и выраженности неблагоприятных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом [1, 9, 15].

Принимая во внимание фундаментальное значение МЦ в обеспечении гомеостаза организма, можно предполагать, что уже на раннем, доклиническом этапе формирования патологии будут обнаружены морфофункциональные сдвиги различного характера на уровне МС-русла.

Частотно-амплитудный анализ ЛДФ-граммы продемонстрировал статистически достоверное уменьшение амплитуды колебаний кровотока в эндотелиальном и миогенном спектре флаксмоций у исследуемых 2 группы, составившее $0,13 \pm 0,01$ и $0,13 \pm 0,014$ перф. ед. против $0,16 \pm 0,01$ и $0,17 \pm 0,015$ перф. ед. в 1 группе лиц соответственно (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о недостаточной функциональной активности эндотелия, характеризующейся ограниченным выбросом релаксирующего фактора — NO [19, 20] и повышенным тонусом микрососудов прекапиллярного сегмента [12]. Результаты спектрального анализа (рис. 1) также указывают на уменьшение величины вклада в общую мощность

Демографические и физиологические параметры исследуемых

Таблица 1

Показатель	1 группа	2 группа	p
Возраст (лет)	29,0±1,14	49,7±0,9	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	23,0±0,63	26,6±0,69	<0,001
АДср (мм рт. ст.)	86,9±1,6	90,7±1,0	<0,05
М/Ж (%)	64,3/35,7	58,6/41,4	—
ХС (ммоль/л)	4,62±0,19	5,64±0,18	<0,001
ХСЛПНП (ммоль/л)	2,5±0,13	3,39±0,14	<0,001
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,49 ±0,11	1,48 ±0,08	НД
ТГ (ммоль/л)	1,29±0,15	1,28±0,11	НД
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,7±0,12	5,3±0,09	<0,001
С-пептид (пмоль/л)	1,48±0,19	1,66±0,08	НД
Гликированный гемоглобин (%)	5,09±0,09	5,42±0,08	<0,01

спектра колебаний микрокровотока эндотелиального и миогенного компонентов в старшей возрастной группе на 3,7 и 6,7 % соответственно. В то же время доля нейрогенного фактора регуляции периферического кровотока во 2 группе лиц составила 33,7 против 26,4 % в 1 группе, что указывает на увеличение притока крови в МС-русло вследствие ослабления тонуса артериол, контролируемого симпатической нервной системой. Увеличенный вследствие этого приток крови в МС-русло в условиях повышенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров отчасти направляется по артериоло-венулярным шунтам, тонус которых также находится под нейрогенным контролем [3, 12, 13]. Подтверждением данного факта являются более высокие значения ПШ во 2 группе исследуемых — 1,29±0,08 против 1,05±0,07 ед. в 1 группе лиц (p<0,01). Более высокий показатель тканевой гемоперфузии (ПМ) в старшей группе (7,71±0,4 по сравнению с 6,47±0,29 перф. ед. в альтернативной группе; p<0,01), по-видимому, в значительной мере обусловлен увеличением шунтового кровотока в обход нутритивному руслу. Это обстоятельство дает основание говорить о менее продуктивном у них микроциркуляторном тканевом кровенаполнении. При этом следует отметить, что периферическая гемоциркуляция обеспечивается у данной категории лиц при меньшем участии активных факторов контроля МЦ, на что, по мнению ряда авторов [5, 12], указывают более низкие значения показателя Кв: 4,19±0,36 против 5,89±0,38 % в 1 группе исследуемых. Депрессия механизмов, оказывающих непосредственное влияние на тонус микрососудов, свидетельствует о снижении эффективности микрогемоциркуляции. Убедительным подтверждением сказанному является снижение ИФ, составившего 2,06 ед., в то время как в 1 группе этот показатель равнялся 2,27 ед.

Результаты окклюзионной пробы свидетельствуют о снижении в старшей возрастной группе резервного потенциала микрокровотока. Так, показатель РКК у них составил 192,9±1,07 %, что на 16,8 % меньше, чем у молодых лиц, — 231,9±1,03 % (p<0,01).

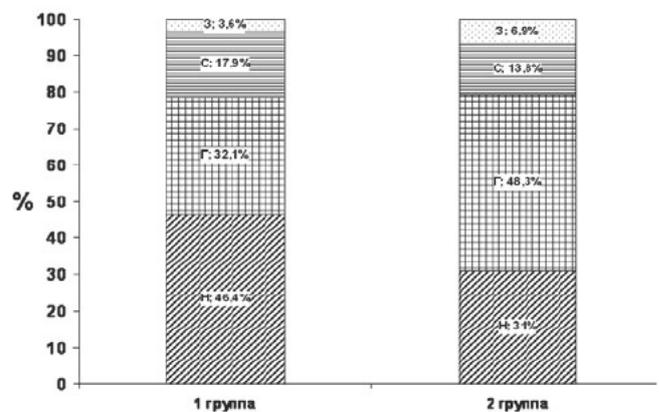


Рис. 2. Частота встречаемости гемодинамических типов МЦ у исследуемых 1 и 2 групп: Н — нормоциркуляторный; Г — гиперемический; С — спастический; З — застойно-стазический

Распределение особенностей МЦ-картины исследуемых на гемодинамические типы по установленным критериям [16] показал, что в 1 группе лиц доминировал нормоциркуляторный вариант, отличающийся наибольшей сбалансированностью механизмов регуляции микрокровотока (46,4 %) (рис. 2). В старшей возрастной группе этот гемодинамический тип МЦ встречался значительно реже (31 %). В то же время чаще наблюдались варианты, которые можно отнести к прогностически менее благоприятным [6] – гиперемический (48,3 против 32,1 % в 1 группе лиц) и застойно-стазический (6,9 против 3,6 %).

Корреляционный анализ продемонстрировал довольно тесную отрицательную ассоциацию между показателями тканевой гемоперфузии (ПМ) и ИМТ как в 1 группе (r= -0,68; p<0,05), так и во 2 группе (r= -0,66; p<0,01) исследуемых. Поскольку величина тканевой гемоперфузии зависит от количества эритроцитов и скорости их движения по сосудам [12], то при стабильно нормальном уровне эритроцитов в крови данная связь обусловлена скоростью микрокровотока, которая увеличивается при снижении мас-

Таблица 2

Показатель	1 группа	2 группа	p
ПМ (перф. ед.)	6,47±0,29	7,71±0,40	<0,01
СКО (перф. ед.)	3,5±0,02	3,2±0,03	НД
Кv (%)	5,89±0,38	4,19±0,36	<0,001
РКК (%)	231,9±10,3	192,9±10,7	<0,01
ПШ (ед)	1,05±0,07	1,29±0,08	<0,05
Аэ (перф. ед.)	0,16±0,01	0,13±0,01	<0,05
Ан (перф. ед.)	0,17±0,01	0,17±0,01	НД
Ам (перф. ед.)	0,17±0,015	0,13±0,014	<0,05
Ад (перф. ед.)	0,08±0,01	0,078±0,01	НД
Ас (перф. ед.)	0,14±0,01	0,13±0,02	НД
ИФ (ед.)	2,27	2,06	—

сы тела исследуемых. Данный тезис подтверждается отрицательной корреляционной связью в 1 группе исследуемых между ИМТ и амплитудой миогенного компонента микрокровотока (Ам), отражающего тонус прекапиллярного сегмента МЦ ($r = -0,72$; $p < 0,03$). ИМТ является интегральным показателем метаболического статуса организма, ассоциирующимся с особенностями липидного и углеводного обмена, уровнем инсулинорезистентности, концентрацией противовоспалительных цитокинов в крови и др. [15, 18]. В этой связи наличие корреляции некоторых параметров МЦ с ИМТ у здоровых лиц как с повышенными ($26,6 \pm 0,69$ во 2 группе), так и сниженными ($23,0 \pm 0,63$ в 1 группе) его значениями свидетельствует о тонких и многофакторных механизмах регуляции микрокровотока, опосредованных факторами, определяющими колебания массы тела.

Во 2 группе исследуемых выявлена достоверная корреляция между уровнем ТГ в крови и ПМ ($r = -0,56$; $p = 0,028$), а также содержанием в крови ХС ЛПВП и Аэ ($r = 0,44$; $p = 0,044$), уровнем гликированного гемоглобина и Ам ($r = 0,61$; $p = 0,0056$), значениями С-пептида и СКО ($r = 0,76$; $p = 0,046$) соответственно. Это убедительно свидетельствует о связи колебаний уровня липидов, глюкозы и эндогенного инсулина в крови даже в физиологических значениях с показателями тканевой гемоперфузии.

Полученные результаты дают основание полагать, что изменения некоторых показателей метаболизма, выявленные в старшей возрастной группе, а тем более их выход за рамки физиологической нормы оказывают негативное влияние на периферическую гемодинамику. Можно предположить, что функциональные изменения МЦ, наблюдаемые с возрастом,

лежат в основе роста периферического сосудистого сопротивления, определяя тенденции к повышению АД. С данным утверждением согласуется наличие отрицательной корреляции между АДср и ИФ, отражающей эффективность МЦ, во 2 группе исследуемых ($r = -0,55$; $p = 0,036$). Подтверждением сказанному служит также установленная в старшей группе достоверная корреляционная связь между возрастом исследуемых, который можно рассматривать как носитель комбинации неблагоприятных факторов, накопленных с годами, и выраженностью колебаний кровотока в эндотелиальном и нейрогенном диапазоне ($r = 0,4$; $p = 0,049$).

Выводы

1. С возрастом у практически здоровых лиц формируются изменения периферической гемодинамики, проявляющиеся депрессией эндотелиального и миогенного компонентов контроля микрососудистого тонуса, снижением резерва микрокровотока, активацией артериоло-веноулярного шунтирования крови и снижением эффективности МЦ, обусловленной ограничением вклада активных механизмов ее регуляции.

2. Особенности МЦ-картины с возрастом могут быть обусловлены влиянием ряда факторов, в частности, некоторыми сдвигами в липидном и углеводном обмене, выраженность которых с годами увеличивается.

3. Принимая во внимание фундаментальную биологическую роль МЦ, ее изменения у практически здоровых лиц с возрастом, по-видимому, могут иметь патогенетическое значение, представляя собой доклинический этап развития патологии.

Литература

1. Акимова, Е. В. Социальный градиент в Тюмени: точка зрения кардиолога / Е. В. Акимова, В. А. Кузнецов, В. В. Гафаров. — Тюмень: Проспект, 2005. — 200 с.
2. Алексеев, О. В. Микроциркуляторный гомеостаз / О. В. Алексеев // Гомеостаз / под ред. П. В. Горизонтова. — М.: Медицина, 1981. — С. 419–460.
3. Анциферов, М. Б. Диабетическая нейропатия: патофизиология, клинические проявления, принципы лечения / М. Б. Анциферов, Е. Ю. Комелягина // А. С. Аметов. Избранные лекции по эндокринологии / А. С. Аметов. — 2009. — С. 58–90.
4. Болезни сердца: рук-во для врачей / под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. — М.: Литтера, 2006. — 1238 с.
5. Бранько, В. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В. В. Бранько, В. Д. Вахляев, Э. А. Богданова // Рос. мед. журн. — 1998. — № 3. — С. 34–38.
6. 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. — Т. 10. — № 5. — С. 14–19.
7. Демидова, Т. Ю. Ожирение и инсулинорезистентность / Т. Ю. Демидова // Трудный пациент. — 2006. — № 7. — С. 12–16.
8. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1232 с.
9. Киселева, Е. С. Поведенческие факторы риска в старших возрастах: сравнительный анализ ситуации в России и европейских странах / Е. С. Киселева // Тр. XI междунар. науч. конф. по проблемам развития экономики. Кн. 2) / под ред. Е. Г. Ясина. — М.: ИД ВШЭ, 2001. — С. 66–74.
10. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: пособие для врачей / В. И. Козлов [и др.]. — М., 2001. — 22 с.
11. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.
12. Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. — М.: Медицина, 1975. — 45 с.
13. Лобанкова, Л. А. Особенности структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / Л. А. Лобанкова [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11. — № 3. — С. 177–181.
14. Маколкин, В. И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 7. — С. 36–40.
15. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала / М. Н. Мамедов, В. А. Метельская, Н. В. Перова // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 15–21.
16. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В. И. Маколкина. — М.: Визарт, 2004. — 136 с.
17. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. — М.: Медицина, 1984. — 432 с.
18. Kannel, W. B. Higgis mregional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study / W. B. Kannel [et al] // J. Clin. Epidemiol. — 1991. — № 44 (2). — P. 183–190.
19. Kvanadl, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostangladines / P. Kvanadl [et al] // Microvascular Research. — 2003. — № 65. — P. 160–171.
20. Stefanovska, A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska, M. Bracic // Contemporary Physics. — 1999. — Vol. 40. — № 3. — P. 31–35.