

ЛЕВИЧЕВА Е. Н., КАМЕНСКАЯ О. В.,
ЛОГИНОВА И. Ю., КЛИНКОВА А. С.,
БУЛАТЕЦКАЯ Л. М.

Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии

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

Реферат

Изучены функциональные возможности микроциркуляторного кровотока нижних конечностей у 118 пациентов с мультифокальным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца в зависимости от степени выраженности циркуляторной гипоксии. Показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца развитие циркуляторной гипоксии сопровождается не только изменениями в обеспечении адекватного кровоснабжения по магистральным сосудам, но и снижением уровня микроциркуляции в состоянии покоя, а также существенным снижением резервов микроциркуляторного кровотока.

Ключевые слова: микроциркуляторный кровоток, ишемическая болезнь сердца, циркуляторная гипоксия.

Levicheva E. N., Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu.,
Klinkova A. S., Bulatetskaya L. M.

Reserves of microcirculatory blood flow of peripheral tissues with the circulatory hypoxia

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

Abstract

Functional reserves of the feet microcirculatory blood flow were studied in 118 patients with multifocal atherosclerosis, ischemic heart disease depending on the severity of circulatory hypoxia. It is shown that the development of circulatory hypoxia is accompanied not only by changes in the provision of an adequate blood supply through the main vessels, but also a reduction in microcirculation at rest, and a significant decrease in microvascular blood flow reserves.

Keywords: microcirculatory blood flow, ischemic heart disease, circulatory hypoxia.

Введение

Потребность периферических тканей в кислороде и питательных веществах обеспечивается посредством адекватной перфузии, реализуемой сердечно-сосудистой системой. Механизмы, регулирующие кровообращение, можно разделить на центральные, определяющие системную гемодинамику, и локальные, контролируемые состоянием микроциркуляторного кровотока (МЦК) в органах и тканях [6].

Комплекс патологических процессов, которые протекают при атеросклерозе, приводят к прогрессирующему сужению просвета артерий и местным циркуляторным нарушениям (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, ишемия нижних конечностей). В то же время коронарный атеросклероз способствует развитию гипоксии миокарда и снижению сократительной способности сердца. Таким образом, мультифокальный атеросклероз приводит к развитию циркуляторной гипоксии.

В настоящее время большой интерес вызывает изучение состояния микроциркуляции периферических тканей при ИБС, так как именно на уровне

сосудов микроциркуляторного русла осуществляется основной тканевой метаболизм кислорода и других энергетических субстратов. В результате того, что периферические ткани являются заключительным звеном, определяющим эффективность кислородного метаболизма, функциональное состояние МЦК отражает тяжесть клинических проявлений заболевания и определяет возможность эффективного восстановления тканевой перфузии после реваскуляризации магистральных артерий [11].

Цель исследования

Оценка резервных возможностей периферического микроциркуляторного кровотока при различной степени выраженности циркуляторной гипоксии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ишемической болезнью сердца.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 118 пациентов мужского пола с мультифокальным атеросклерозом,

хронической ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардией напряжения, хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) ПА–III степени по классификации Покровского–Фонтейна. Среди обследованных 40 человек с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Срок после инфаркта миокарда составил в среднем $3\pm 0,3$ года. Средний возраст больных составил $61\pm 0,8$ года.

Наличие хронической венозной недостаточности, критической хронической ишемии нижних конечностей (IV степени по классификации Покровского–Фонтейна), сахарного диабета являлись критериями исключения из исследования.

Всем пациентам проведена эхокардиография с определением анатомо-функциональных параметров правых и левых отделов сердца. Для анализа использовали следующие данные: ударный объем левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ, %) ЛЖ, определенную по методу Simpson.

Измеряли артериальное давление по методу Короткова и рассчитывали общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$), индекс кровоснабжения (минутный объем кровообращения, отнесенный к индексу массы тела, $\text{л}/\text{мин}/\text{кг}/\text{м}^2$) и мощность ЛЖ (Вт).

Регистрация периферического МЦК нижних конечностей производилась с помощью лазерно-доплеровского флоуметра BLF-21D фирмы «*Transonic Systems Inc*» (США) с использованием поверхностных датчиков типа «R» (rite angle) в комплексе с персональным компьютером. Исследование проводилось на подошвенной поверхности ногтевой фаланги I пальца стопы в положении лежа при температуре окружающей среды $24\text{ }^\circ\text{C}$ и физическом покое пациентов с предварительным отдыхом в течение 15 мин. Для оценки резервных возможностей МЦК применялись окклюзионная и ортостатическая функциональные пробы.

Для проведения окклюзионной пробы на область голени накладывалась манжета тонометра, в течение одной минуты осуществлялась регистрация исходного уровня кровотока, затем создавалась окклюзия путем нагнетания давления в манжете до уровня 220 мм рт. ст. в течение 3-х минут. После прекраще-

ния окклюзии в восстановительном периоде запись ЛДФ продолжалась 3 мин.

При проведении ортостатической пробы оценивали следующие показатели: фоновый уровень МЦК в горизонтальном положении пациента, измеренное в течение 1 минуты, значение микроциркуляции в вертикальном положении в течение 2-х минут и значение МЦК при возвращении пациента в исходное горизонтальное положение в течение 2-х минут.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представлены в виде среднее значение $\pm$ ошибка среднего ($M\pm m$). Достоверность отличий параметров оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 . Достоверными считали отличия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения циркуляторной гипоксии в исследование включили больных с мультифокальным атеросклерозом, которые составили две независимые выборки, условно разделенных на две группы: 1-я группа — пациенты с ИБС, стенокардией напряжения без инфаркта миокарда в анамнезе ($n=78$); 2-я группа — пациенты с ИБС ПИКС (больные, перенесшие инфаркт миокарда левого желудочка со сформированным постинфарктным кардиосклерозом, $n=40$). По классификации Покровского–Фонтейна в 1-й группе пациентов ПА степени ХИНК соответствовали 5 % пациентов, ПБ степени — 60 % пациентов, III степени — 35 %. Во 2-й группе ПА степени ХИНК соответствовали 5 % пациентов, ПБ степени — 68 % пациентов, III степени — 26 %. Достоверных отличий в распределении пациентов по степени ХИНК не отмечено.

У всех больных верифицирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на фоне атеросклеротического процесса. В 1-ю группу вошли в основном пациенты I, II функциональных классов (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) (4 и 88 % соответственно), III ФК составили 8 % пациентов. Во 2 группу II ФК ХСН составили 15 % пациентов, III и IV ФК — 68 и 18 % соответственно.

Функциональные возможности левого желудочка и параметры системной гемодинамики у больных мультифокальным атеросклерозом

Таблица 1

Показатель	1-я группа	2-я группа
Фракция выброса левого желудочка, %	$65,5\pm 0,40$	$54,3\pm 1,02^*$
Мощность левого желудочка, Вт	$1,58\pm 0,020$	$1,51\pm 0,038$
Индекс кровоснабжения, $\text{л}/\text{мин}/\text{кг}/\text{м}^2$	$0,26\pm 0,003$	$0,24\pm 0,004^*$
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	$95\pm 0,6$	$96\pm 1,2^*$
Общее периферическое сопротивление сосудов, $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$	$1053\pm 10,6$	$1112\pm 18,7^*$

* — статистически значимые различия с больными 1-й группы ($p<0,05$).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

У пациентов с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе (2-я группа) по сравнению с пациентами 1-й группы снижаются функциональные возможности левого желудочка и эффективность системной гемодинамики (табл. 1). Достоверное снижение индекса кровоснабжения у пациентов 2-й группы свидетельствует о нарушении эффективности доставки кислорода периферическим тканям, т. е. о более выраженной циркуляторной гипоксии в данной группе.

Повышенное давление в сосудистой системе и увеличение периферического сопротивления сосудов формирует нарушения в системе микроциркуляции и способствует развитию гипоксии периферических тканей.

В состоянии покоя у пациентов обследуемых групп отмечаются значимые различия фонового МЦК нижних конечностей в зависимости от выраженности циркуляторной гипоксии (рис. 1).

Для выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы микроциркуляции необходимо выполнение функциональных проб, которые подразделяются на констрикторные и дилататорные [9].

При окклюзионной пробе у больных мультифокальным атеросклерозом максимальный прирост МЦК после снятия окклюзии по сравнению с фоновыми значениями составляет 30–35 %. Это

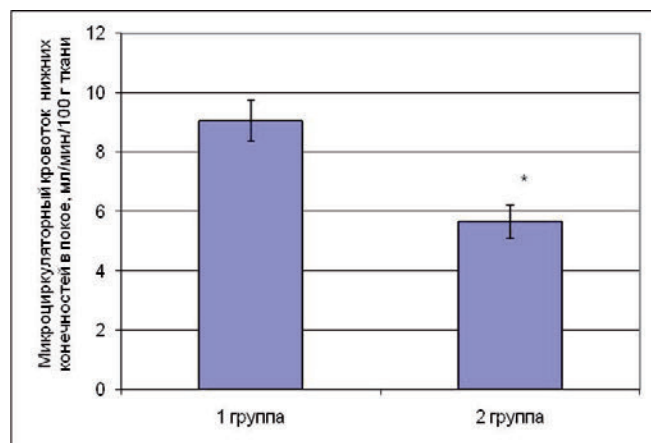


Рис. 1. Микроциркуляторный кровоток у больных с мультифокальным атеросклерозом

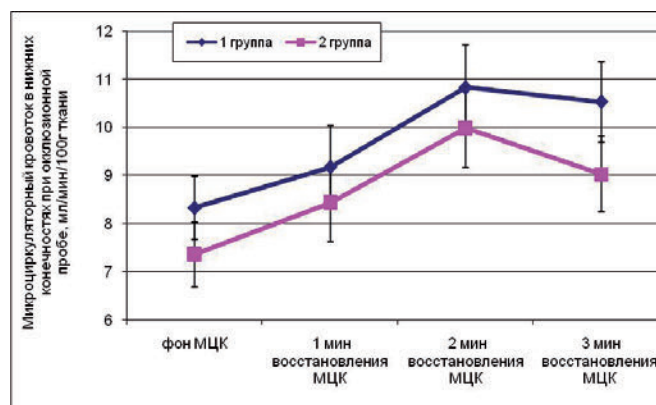


Рис. 2. Значения микроциркуляторного кровотока нижних конечностей у больных мультифокальным атеросклерозом на этапах окклюзионной пробы

свидетельствует о том, что циркуляторная гипоксия сопровождается нарушением реактивности гладкомышечных клеток прекапиллярного звена.

На всех этапах окклюзионной пробы у больных с ИБС ПИКС абсолютные значения МЦК ниже по сравнению с группой без инфаркта миокарда в анамнезе (рис. 2). Это свидетельствует о тенденции к снижению резервных возможностей капиллярного и прекапиллярного звена микроциркуляции у пациентов с ИБС ПИКС. Нарушения реактивности гладкомышечных клеток и ограничения резервных возможностей артериального звена МЦК нарушают доставку кислорода к периферическим тканям.

Постуральная (ортостатическая) проба констатировала ограничение резервных возможностей веноартериолярного звена МЦК у пациентов с ИБС. В группе больных с ИБС ПИКС по сравнению с 1-й группой на 1 мин ортостатической пробы отмечалась парадоксальная реакция — повышение объемной скорости МЦК по сравнению с фоном, что свидетельствует об ограничении сократительных возможностей артериального звена микрососудистого русла. Данная реакция показывает высокую вероятность развития застойных явлений в нижних конечностях при более выраженной циркуляторной гипоксии. Максимальное снижение МЦК во время постуральной пробы было зарегистрировано на 2-й минуте и при более выраженной гипоксии (2-я группа) составило 50 % от фона (в 1-й группе — 37 % от фона) — рис. 3.

На этапе восстановления у больных с ИБС ПИКС значения МЦК были статистически значимо ниже по сравнению с больными ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе. Скорость восстановления МЦК у пациентов исследуемых групп различна — у больных 1-й группы спустя 2 мин после ортостатической пробы МЦК составил 85 % от фона, а у больных 2-й группы — 79,5 %.

Приведенные данные показывают, что развитие циркуляторной гипоксии сопровождается не только изменениями в обеспечении адекватного кровоснабжения периферических тканей и существенным снижением резервов микроциркуляторного кровотока, но и нарушениями регуляции сосудистого тонуса.

Таким образом, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца происходит снижение фоновой микроциркуляции периферических тканей и ограничение резервных возможностей МЦК как на уровне артериол, так и на уровне венул, наиболее выраженные в группе с ИБС ПИКС.

Эффективность кислородного обеспечения тканей осуществляется как за счет состояния системы доставки кислорода (системной гемодинамики) [5], так и за счет обменных процессов.

В системе кровообращения микроциркуляторное русло является связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, поэтому состояние кровотока в микроциркуляторном русле представляет огромный интерес для понимания механизмов организации тканевого обмена.

Как было показано, при более выраженной циркуляторной гипоксии (у пациентов с ИБС ПИКС) отмечается повышение АД среднего и ОПСС. Если ведущим механизмом повышения ОПСС является констрикция артериол, то приток крови к поверхностным слоям кожи должен уменьшаться, а уровень перфузии, соответственно, снижаться.

У больных ИБС без инфаркта миокарда и у больных с ИБС ПИКС на фоне практически идентичного АД среднего в покое отмечаются статистически разные значения ОПСС ($p < 0,05$). Данные различия могут свидетельствовать о том, что у пациентов 1-й группы констрикция артериол носит еще функциональный характер, а при ИБС ПИКС связана уже со структурно-морфологическим аспектом (неравномерность диаметра микрососудов, значительное расширение венул, извитость капилляров) [13], в результате чего эффективность микроциркуляции в покое у больных 2-й группы ниже по сравнению с больными без инфаркта миокарда на 64 %.

Окклюзионная проба отражает способность артериолярного звена сосудистого русла к дилатации. Уровень реактивной гиперемии обусловлен как функциональными возможностями магистральных сосудов, так и способностью микрососудов к дилатации в ответ на ишемические изменения тканевого гомеостаза [8, 10, 12]. Максимальный прирост МЦК относительно фоновых значений в норме, по мнению различных авторов, составляет от 200 до 300% и достигается на 1-й минуте восстановления [1, 4]. У обследованных больных максимальный прирост МЦК после снятия окклюзии зарегистрирован только на 2-й минуте восстановления и составил всего 30 % у больных 1-й группы и 35 % у больных 2-й группы ($p > 0,05$). При этом на 3-й минуте восстановления кровотока после окклюзии у больных 1-й группы максимальный прирост МЦК составил 26 %, а у больных 2-й группы уже 22 % от фона. Эти данные дают представление о степени сохранности НО-синтазного механизма вазодилатации. Как видно, у больных с мультифокальным атеросклерозом, ИБС этот механизм по сравнению с нормой имеет существенные ограничения.

Максимально возможный прирост перфузии у больных с мультифокальным атеросклерозом составляет всего 15–18 % от нормальной реакции. Интересно отметить, что степень выраженности циркуляторной гипоксии практически не отражается на тонусе сосудов резистивного типа микроциркуляторного русла (статистически значимых различий МЦК при проведении окклюзионной пробы между группами больных не отмечено). Резерв вазодилатации прекапилляров (метартериол) у больных с мультифокальным атеросклерозом снижен и не зависит от выраженности гипоксического процесса, а значит, степень нарушения регулирования притока крови в обменное звено микроциркуляторного русла у больных с ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе и с ИБС ПИКС одинакова. Это дает возможность предположить, что, если эффективность магистрального кровотока у больных с ИБС ПИКС по сравнению с пациентами с ИБС без инфаркта миокарда снижается,

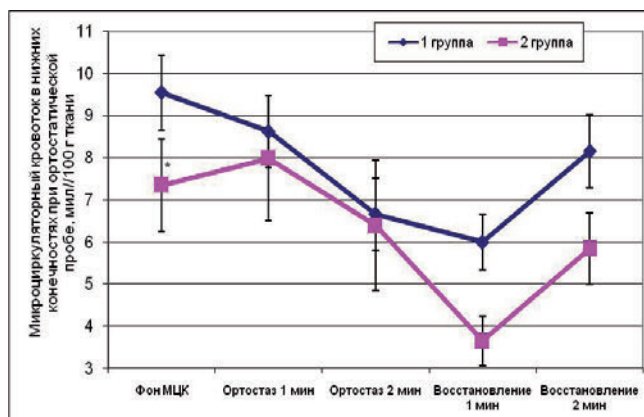


Рис. 3. Значения микроциркуляторного кровотока нижних конечностей у больных мультифокальным атеросклерозом на разных этапах ортостатической пробы. * — статистически значимые различия с больными 1-й группы ($p < 0,05$)

то функциональное состояние резистивного звена микроциркуляторного русла отличий практически не имеет. Это отражается в одинаковых резервных возможностях МЦК и, вероятно, связано с ригидностью микрососудов в результате атеросклероза.

Другой возможный механизм снижения вазодилаторного резерва может быть обусловлен застойными явлениями на посткапиллярном (венулярном) уровне сосудистого русла за счет выравнивания давления на артериальном и венозном участке капилляра [7]. На возможность функционирования именно данного механизма указывает и высокодоверенная корреляционная связь между амплитудой веноулярного ритма и приростом тканевой перфузии при дилаторных пробах [9].

Постуральная (ортостатическая) проба отражает веноулоартериолярные реакции. Данная проба показала статистически значимые различия в функциональном состоянии веноулярного звена микроциркуляторного кровотока обследуемых групп больных. По данным литературы [1], у здоровых лиц снижение микроциркуляторного кровотока в ходе проведения постуральной пробы достигает 30–45 % от фона и происходит в течение 20–25 секунд после опускания нижних конечностей. У больных с мультифокальным атеросклерозом реакции МЦК на данную пробу не идентичны.

Во-первых, снижение МЦК до минимальных значений по сравнению с нормой у них более растянуто во времени (более 2-х минут) и у больных 1-й группы достигает 37 %, а у больных 2-й группы — 50 % от фоновых значения.

Во-вторых, спустя 2 минуты после завершения пробы полного восстановления МЦК не происходит: у больных 1-й группы МЦК составляет 85 % от фоновых значения, а у больных 2-й группы — 79 %. При этом у больных с ИБС ПИКС отмечается парадоксальная реакция на ортостатическую пробу: при опускании ноги у них регистрируется увеличение МЦК относительно фона на 9 %, что свидетельствует о снижении тонуса сосудов МЦК в капиллярном звене микроциркуляторного русла. Данные нарушения характеризуют стазическую форму микроциркуляторных нарушений.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таким образом, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом на первоначальном этапе развития гипоксии работают компенсаторно-приспособительные механизмы, цель которых — уменьшить степень выраженности нагрузки на стенку капилляра, что возможно за счет открытия нефункционирующих капилляров. Поэтому повышение АД не приводит к серьезным нарушениям МЦК. Однако при длительном воздействии повышенного АД на капиллярную сеть происходит уменьшение или полное закрытие просвета резистивных сосудов за счет сокращения прекапиллярных сфинктеров. Далее происходит процесс разрежения капилляров и мелких артериол.

О. М. Александрова (2008) отмечает, что уменьшение числа функционирующих микрососудов проходит через две стадии — функциональной, а затем структурной инволюции [2]. В процессе функциональной стадии эти изменения обусловлены вазоконстрикцией в действующей сосудистой сети. При морфологической редукции микрососудов число функционирующих капилляров снижается, и, несмотря на максимальную дилатацию сосудов, отмечаются застойно-стазические признаки МЦК.

Проведенный анализ показал, что при разной степени выраженности циркуляторной гипоксии определяются различия в структуре гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ). По данным функциональных проб, у больных ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе отмечается преобладание спастического ГТМ, что обусловлено снижением притока крови в микроциркуляторное русло за счет спазма приносящих микрососудов. У больных с ИБС ПИКС отмечается преобладание застойно-стазического ГТМ, что, по данным литературы, является результатом функционального и структурного разрежения

микроциркуляторной сети [2]. Оклюзионная проба показала, что максимальный прирост МЦК у пациентов обеих групп выражен одинаково (30 и 35 %), но у больных ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе постокклюзионная гиперемия держится дольше по сравнению с больными с ИБС ПИКС. Эти данные показывают, что у больных 1 группы постокклюзионная гиперемическая реакция происходит в основном за счет резервного капиллярного кровотока (привлечения дополнительных капилляров, которые в других условиях не функционируют, т. е. коллатерального кровотока), а у больных 2-й группы — за счет шунтирующего кровотока. В.И. Козлов с соавт. (2007) отмечают, что шунтирующий кровоток (магистральные артериолярные сообщения и артериовенозные анастомозы), в результате которого большая часть крови, поступающей в микроциркуляторное русло, движется по меньшей части капилляров, как бы «обкрадывая» в метаболическом отношении соседние области микрорегиона, более устойчив к расстройствам микроциркуляции и проявляет тенденцию к сохранению даже в условиях распространения стаза на значительную часть микроциркуляторного русла [3]. Наличие застойно-стазического ГТМ у больных с ИБС ПИКС объясняет и статистически более значимое снижение фонового МЦК по сравнению с больными ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе.

Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца увеличение степени выраженности циркуляторной гипоксии сопровождается не только изменениями в обеспечении адекватного кровоснабжения по магистральным сосудам, но и снижением уровня микроциркуляции в состоянии покоя, а также существенным снижением резервов микроциркуляторного кровотока.

Литература

1. Азизов, Г. А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей / Г. А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 5. — С. 37–43.
2. Александрова, О. М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью / О. М. Александрова // Вестник новых мед. технол. — 2008. — № 15 (1). — С. 147–150.
3. Козлов, В. И. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация / В. И. Козлов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2007. — № 6. — С. 75–76.
4. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — М.: Медицина, 2005. — 254 с.
5. Левичева, Е. Н. Функциональные возможности кардиореспираторной системы и физическая работоспособность у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования / Е. Н. Левичева [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 9. — С. 71–72.
6. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — М.: Реальное время, 2003. — 37 с.
7. Суковатых, Б. С. Механизмы критических нарушений микроциркуляции у больных хронической ишемией нижних конечностей / Б. С. Суковатых, В. В. Князев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2007. — № 4. — С. 20–24.
8. Тихонова, И. В. Оценка возрастных изменений регуляции периферического кровотока у человека / И. В. Тихонова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2005. — № 11. — С. 1305–1311.
9. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — № 9 (1). — С. 49–60.
10. Humeau, A. Use of wavelets to accurately determine parameters of laser Doppler reactive hyperemia / A. Humeau, J. L. Saumet, J. P. L'Huillier // Microvasc. Res. — 2000. — № 60. — P. 141–148.
11. Keymel, S. Characterization of macro- and microvascular function and structure in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Keymel [et al] // Am. J. Cardiovasc. Dis. — 2011. — № 1 (1). — P. 68–75.
12. Rossi, M. Post-ischaemic peak flow and myogenic flowmotion component variables for skin post-ischaemic reactive hyperemia in healthy subjects / M. Rossi [et al] // Microvasc. Res. — 2007. — № 74. — P. 9–14.
13. Stefanovska, A. Reconstructing cardiovascular dynamics / A. Stefanovska, M. Bracic // Control Engineer. Practice. — 1999. — № 7. — P. 161–172.