

Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени различной степени сердечно-сосудистого риска

Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования – оценка основных параметров микроциркуляторного кровотока и определение его резервных возможностей у больных артериальной гипертензией (АГ) различной степени сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материалы и методы. Обследованы 64 человека в возрасте 47–58 лет, из них 27 практически здоровых добровольцев и 37 больных АГ 1–2-й степени среднего, высокого и очень высокого ССР (без антигипертензивной терапии в течение 2 нед до исследования).

Проведены лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с регистрацией исходных параметров перфузии, исследованием 2 констрикторных и 3 дилататорных проб, анализом амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм для оценки состояния «активных» и «пассивных» тонусформирующих звеньев модуляции микрокровотока.

Результаты. Выявлено достоверное повышение показателя «базовой перфузии» у больных АГ во всех группах по сравнению с группой контроля. В группах с высоким и очень высоким ССР амплитуда респираторного ритма была на 1/3 выше показателя контрольной группы, амплитуды миогенного и нейрогенного ритмов были максимальными и достигали достоверных значений в группе очень высокого ССР. Констрикторные пробы выявили снижение констрикторного ответа в группах больных АГ среднего и высокого ССР и его повышение в группе больных очень высокого ССР. При проведении дилататорных проб отмечалось уменьшение степени прироста перфузии у больных АГ на все виды дилататорных стимулов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере увеличения степени ССР у больных АГ происходит прогрессивное увеличение уровня «базовой перфузии», наблюдается усугубление признаков венозного застоя. При сопоставлении с группой с нормотонией в группе больных высокого и очень высокого ССР выявлено снижение миогенного тонуса микрососудов. При проведении дилататорных функциональных проб отмечается тенденция к снижению резерва капиллярного кровотока у больных АГ по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лазерная доплеровская флоуметрия, констрикторные и дилататорные функциональные пробы, сердечно-сосудистый риск.

The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I–II degree with different degrees of cardiovascular risk

EV.Mordvinova, EV.Oscepokova, AA.Fedorovich, AN.Rogozha

Summary

Aim: to evaluate the main parameters of the microcirculatory blood flow and to determine its reserve capacity in patients with arterial hypertension (AH) and different degrees of cardiovascular risk (CVR).

Subjects and methods. We examined 64 subjects aged 47–58 years, of which 27 were healthy volunteers and 37 patients with 1st and 2nd degree arterial hypertension, with medium, high and very high CVR (the antihypertensive therapy was cancelled for 2 weeks before the study). In all subjects laser Doppler flowmetry (LDF) with studying initial perfusion parameters, 2 constrictor and 3 dilator tests were performed. To assess the status of the tone-shaping «active» and «passive» parts of microcirculatory modulation, analysis of the amplitude and frequency spectrum of LDF-grams was carried out.

Results. A significant increase in the rate of «base perfusion» in all hypertensive groups compared with the control group was found. The amplitude of respiratory oscillations was one-third higher in high and very high CVR groups in comparison with the control, the amplitude of the myogenic and neurogenic oscillations were maximal and reached significant values in very high CVR group. A reduction in constrictor response in hypertensive patients with middle and high CVR and its increase in the very high CVR group was shown during constrictor functional tests. The power of perfusion increase was reduced in response to all kinds of dilator stimulus in hypertensive patients group.

Conclusion. The findings indicate a progressive increase in the level of «base perfusion», worsening of venous congestion symptoms in hypertensive patients with the progression in CVR severity. High and very high CVR patients showed a reduction in myogenic tone of microvessels when compared with those with normotension. Dilator functional tests showed a tendency to lower capillary blood flow reserve in hypertensive patients compared with the control group.

Key words: arterial hypertension, laser doppler flowmetry, constrictor and dilator functional tests, cardio-vascular risk.

Сведения об авторах

Мордвинова Елена Валерьевна – аспир. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК. E-mail: mordvinovaev@gmail.com

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

В экспериментальных и клинических исследованиях были выявлены изменения в микроциркуляторном русле при артериальной гипертензии (АГ), которые, как предполагают, участвуют в механизмах развития этого заболевания [1–4]. Более того, нарушения микроциркуляции могут быть предшественниками АГ (гипертоническая болезнь – ГБ) [1, 5–7]. Исследование состояния микроциркуляции проводят на различных сосудистых бассейнах (бульбарная конъюнктива, микрососуды ногтевого ложа и др.), но наиболее часто используемым объектом исследования является кожа. Кожная микроциркуляция имеет специфическую функцию – терморегуляцию, но в целом отражает состояние микроциркуляции в других сосудистых бассейнах и является подходящей моделью для исследования [8–10].

В последние годы среди методов исследования кожного микроциркуляторного русла большое распространение получила лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – неинвазивная методика, которая позволяет изучать микроциркуляцию в режиме реального времени, в том числе с использованием разных тестовых воздействий на вазоконстрикцию и вазодилатацию [11, 12]. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики в сосудистом русле, метод ЛДФ имеет преимущество перед другими методиками, поскольку позволяет оценивать состояние функциональных механизмов регуляции микрокровотока.

В литературе приведены исследования, в которых описаны изменения микроциркуляции у больных АГ [1, 13–16], в том числе с нарушениями углеводного об-

Таблица 1. Исходные параметры микроциркуляции и уровня АД и ЧСС (в момент исследования)

Параметры	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)	
САД, мм рт. ст.	119,4±2,5	135,0±4,0*	147,1±3,5*	145,6±4,4*	
ДАД, мм рт. ст.	78,0±1,5	84,5±2,4*	91,2±2,2*	88,9±3,5*	
ЧСС, уд/мин	66,4±1,4	66,5±1,9	69,3±2,1	75,8±3,7*	
М, пФ	4,3±0,2	5,6±0,6*	5,7±0,6*	6,6±1,3*	
σ, пФ	0,57±0,05	0,6±0,1	0,6±0,08	0,84±0,09*	
Kv, %	13,8±1,0	10,9±1,5	10,4±1,0*	14,1±1,8	
Аэ, пФ	Аэ, пФ	0,25±0,03	0,3±0,09	0,26±0,04	0,3±0,05
	(Аэтах/3σ)100%	15,3±1,0	14,0±2,2	14,6±1,3	12,3±1,2
	(Аэтах/ПМ)100%	6,2±0,8	5,0±1,0	4,5±0,7	5,1±1,1
Ан, пФ	Ан, пФ	0,26±0,03	0,32±0,1	0,3±0,05	0,5±0,1*
	(Антах/3σ)100%	15,9±1,0	16,7±2,6	16,2±1,3	20,5±2,8
	(Антах/ПМ)100%	6,5±0,8	5,3±1,04	5,2±0,7	8,9±2,4
Ам, пФ	Ам, пФ	0,23±0,05	0,4±0,1	0,3±0,07	0,5±0,1*
	(Амтах/3σ)100%	13,1±1,2	20,5±3,1,*	16,4±1,6	20,0±2,6*
	(Амтах/ПМ)100%	5,4±1,0	7,0±1,7	5,4±0,9	8,7±3,2
Ав, пФ	Ав, пФ	0,08±0,005	0,08±0,01	0,12±0,02*	0,12±0,02*
	(Автах/3σ)100%	5,5±0,5	5,1±0,5	7,7±1,1*	6,2±1,8
	(Автах/ПМ)100%	1,95±0,1	1,5±0,1*	2,2±0,3	2,1±0,6
Ас, пФ	Ас, пФ	0,19±0,02	0,18±0,03	0,2±0,03	0,19±0,03
	(Астах/3σ)100%	12,4±1,3	10,6±0,9	11,5±0,7	9,0±1,8
	(Астах/ПМ)100%	4,6±0,5	3,3±0,4	3,4±0,3	3,1±0,3

*Достоверно относительно группы контроля при $p < 0,05$.

мена [5, 17, 18], влияние терапии на микроциркуляцию [4, 15, 19] и т.д. Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований, посвященных этому вопросу, отсутствует четкое представление о функциональном состоянии микроциркуляторного русла при АГ в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска (ССР). Недостатком существующих работ является отсутствие единого протокола проведения ЛДФ – практически нет исследований, выполненных по протоколу, включающему одновременно констрикторные и дилататорные пробы, позволяющему оценить состояние механизмов регуляции тканевого кровотока, выявить скрытые нарушения микрогемодинамики и адаптационные резервы системы микроциркуляции.

Цель работы – оценка основных параметров микроциркуляторного кровотока и определение его резервных возможностей у больных АГ различной степени ССР.

Материалы и методы

Обследованы 37 больных АГ (27 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 47 до 58 лет (средний возраст $53,2 \pm 0,57$ года), из них 27 больных с 1-й и 10 – со 2-й степенью АГ. Степень АГ и ССР оценивали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010 г.). В зависимости от степени ССР больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 10 больных со средним ССР (из них 6 женщин; средний возраст $53,0 \pm 3,9$ года), во 2-ю – 18 больных с высоким ССР (из них 15 женщин; средний возраст $52,3 \pm 5,3$ года), в 3-ю группу – 9 больных с очень высоким ССР с сочетанием АГ и сахарного диабета типа 2 – СД 2 (из них 6 женщин; средний возраст $53,2 \pm 1,2$ года), в связи с чем им были назначены пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) еще до участия в исследовании.

Контрольная группа состояла из 27 здоровых добровольцев (женщин – 21) в возрасте $51,5 \pm 0,6$ года с нор-

мальным уровнем артериального давления (АД), подтвержденным суточным мониторингом АД (24-часовое систолическое АД – САД составило $120,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. и 24-часовое диастолическое АД – ДАД составило $78,3 \pm 1,5$ мм рт. ст.).

Критерии включения: наличие АГ 1–2-й степени, отмена предшествующей антигипертензивной терапии за 2 нед до начала исследования. Все больные прошли амбулаторное обследование в ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России с целью верификации причины АГ по 2-этапной схеме обследования, и у всех включенных в исследование был установлен диагноз ГБ.

Из исследования были исключены больные с вторичными формами АГ, нарушениями ритма сердца, ишемической болезнью сердца, нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 мес, заболеваниями артерий нижних конечностей, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной системы.

Анализ, проведенный после разделения больных на группы по степени ССР с учетом критериев исключения, показал, что значительную часть 2-й группы (61%) составили больные АГ с нарушениями углеводного или липидного обмена и страдающие метаболическим синдромом, а в 3-й группе все больные имели сопутствующий СД. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что у больных с метаболическим синдромом наблюдаются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а сам метаболический синдром предшествует возникновению таких болезней, как СД 2 и атеросклероз [20, 21], сопровождающихся существенными нарушениями микроциркуляции. Принимая это во внимание, можно предположить, что во 2 и 3-й группах будет выявлено прогрессивное ухудшение показателей микроциркуляции.

Всем участникам эксперимента проводили измерение АД методом Короткова, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение 1 мин перед началом исследования. Исследовали параметры микроциркуляции крови

в коже при помощи одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02» и блока «ЛАКК-ТЕСТ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), позволяющих проводить исследование периферического кровотока в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) в 1 мм³ кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32°C). Метод ЛДФ позволяет оценить характер кровотока, который оценивается в определенном объеме ткани, амплитуда сигнала формируется в результате отражения лазерного излучения от эритроцитов, находящихся в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-веноулярных анастомозах кожи, где скорость кровотока различна. Применяется алгоритм усреднения, позволяющий получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область исследования [11].

Активные и пассивные звенья модуляции микрокровотока в амплитудно-частотном диапазоне формируют 5 неперекрывающихся частотных диапазонов в полосе частот от 0,005 до 3 Гц; 0,007–0,017 Гц – диапазон эндотелиальной активности; 0,023–0,046 Гц – диапазон нейрогенной активности; 0,06–0,15 Гц – диапазон миогенной активности; 0,21–0,6 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,7–1,6 Гц – диапазон кардиального ритма [22, 23]. Микроциркуляторные расстройства не всегда проявляются в условиях покоя, в связи с чем необходимо проведение функциональных проб, которые подразделяются на констрикторные и дилататорные. К констрикторным относятся дыхательная проба (ДП), проба с венозной окклюзией (ВО) и постуральная проба. К дилататорным – тепловая (ТП), электростимуляционная (ЭстП) и проба с артериальной окклюзией (ОП) [11, 12].

ЛДФ проводили в точке на правом предплечье, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей, в положении больного лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре 23–24°C.

Исследование выполняли в следующей последовательности:

- 1) запись исходных параметров микроциркуляции;
- 2) констрикторные пробы;
- 3) дилататорные пробы.

Начинали с регистрации исходных параметров перфузии в течение 6 мин, после чего проводили функциональные пробы. Первыми проводили констрикторные функциональные пробы. Степень констрикции (ΔM) рассчитывали по формуле: $\Delta M = (M_{исх} - M_{мин}) / M_{исх} \times 100\%$, где $M_{исх}$ – средний уровень исходной перфузии, $M_{мин}$ – минимальный уровень перфузии при проведении пробы.

После записи исходных параметров микроциркуляции в течение 1 мин для выполнения ДП участника эксперимента просили задержать дыхание на 15 с на высоте вдоха, затем пробу повторяли после 1–2-минутного периода отдыха. Результат оценивали по пробе с максимальным уровнем снижения перфузии.

Для выполнения пробы с ВО в течение 1 мин нагнетали воздух в манжету тонометра, расположенного на плече участника эксперимента, до 40–45 мм рт. ст. на 1 мин, после декомпрессии в течение 4 мин регистрировали восстановление кровотока.

После выполнения констрикторных проб переходили к выполнению дилататорных. Степень максимального прироста перфузии (ΔM) рассчитывали по формуле: $\Delta M = M_{макс} / M_{исх} \times 100\%$, где $M_{исх}$ – средний уровень исходной перфузии, $M_{макс}$ – максимальный уровень перфузии при проведении пробы.

Для выполнения дилататорных проб после регистрации исходного кровотока ступенчато повышали локальную температуру под датчиком на предплечье до +42°C с помощью термостата со скоростью 4°C/мин, далее в течение 1,5 мин поддерживали заданную температуру и затем быстро (в течение 10 с) возвращались к исходным

значениям температуры (+32°C), восстановление перфузии регистрировали на протяжении 7 мин.

ЭстП проводилась на другом участке кожи предплечья. Датчик перемещали на 10–15 см проксимальнее исходной точки по наружной поверхности предплечья (ориентировочно граница средней трети и верхней трети предплечья). В течение 1 мин проводили запись исходной перфузии, а затем на протяжении 1 мин проводили электростимуляцию (сила тока – 0,5 мА, частота – 2 Гц, длительность импульса – 0,5 мс) и регистрировали характер кровотока в течение 6 мин после окончания воздействия.

Для выполнения пробы с АО проводили смену датчика и области исследования. Датчик устанавливали по наружной поверхности предплечья на 5–8 см проксимальнее стандартной точки (ориентировочно середина предплечья), производили запись исходной перфузии в течение 1 мин, затем быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенного на плече, до значений, превышающих САД участника эксперимента на 50–60 мм рт. ст., на 5 мин и после быстрой декомпрессии регистрировали характер восстановления перфузии. Оценивали степень максимального прироста перфузии, относительное изменение прироста перфузии по формуле: $\Delta M_{относ} = [(M_{макс} - M_{исх}) / M_{исх}] \times 100\%$.

Исходно оценивали уровень базовой перфузии (M), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Вклад пассивных (веноулярный – A_v и кардиальный – A_c) и активных (эндотелиальный – $A_э$, нейрогенный – A_n , миогенный – A_m) звеньев модуляции микрокровотока оценивали с использованием математического аппарата Вейвлет-преобразования. Вклад каждого звена в общие параметры перфузии оценивали в условных перфузионных единицах (пФ) по максимальным значениям амплитуды колебаний в соответствующих частотных диапазонах. Кроме абсолютных значений A_{max} осцилляций, оценивали функциональный вклад каждого звена в модуляцию микрокровотока по формуле: $(A_{max} / 3\sigma) 100\%$ и вклад в общий уровень тканевой перфузии по формуле: $(A_{max} / PM) 100\%$. Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем частотном диапазоне [13].

Полученные данные представлены в виде средних значений по группам с их стандартным отклонением ($M \pm STD$). Для обработки полученных результатов использовали непараметрические методы статистики. Для определения различий между группами использовали критерий Манна–Уитни. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы Open Office, Statistica 10. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение

Исходные показатели микроциркуляции кожи, АД и ЧСС в покое приведены в табл. 1.

Показатель «базовой перфузии» кожи M был минимален в группе контроля. Статистически достоверное увеличение данного показателя отмечалось в группах больных, страдающих АГ, независимо от степени риска, достигая максимума в группе больных с очень высоким ССР ($4,3 \pm 0,2$ пФ в группе контроля и $6,6 \pm 1,3$ пФ в 3-й группе); см. табл. 1. Увеличение «базовой перфузии» у больных АГ отмечали А.А.Федорович [13], М.Росси [9], В. Gryglewska [16], а ее существенное увеличение у больных СД 2 согласуются с ранее проведенными исследованиями Л.А.Лобанковой [18].

Данные изменения показателя «базовой перфузии» кожи могут быть связаны с несколькими факторами. В первую очередь необходимо отметить, что при проведении ЛДФ в область, находящуюся под датчиком, попадают сосуды разного калибра и с разными скоростями кровотока. Это можно выразить формулой $M = V_1 \times n_1 + V_2 \times n_2 + V_3 \times n_3 + V_4 \times n_4$, где M – показатель микроциркуляции,

n – количество эритроцитов в артериолах (n_1), венулах (n_3), капиллярах (n_2) и шунтированных сосудах (n_4), V – скорость кровотока в этих сосудах. Отсюда следует, что M (в покое это «базовая перфузия») увеличивается как при увеличении скорости кровотока в различных звеньях микроциркуляторного русла, так и при увеличении диаметра и/или количества функционирующих сосудов.

В нашем исследовании в 1-й группе средние уровни САД и ДАД были повышены незначительно, что стало результатом предшествующей адекватной гипотензивной терапии, непродолжительным сроком, прошедшим от начала заболевания, и небольшой степенью повышения АД (90% больных АГ 1-й степени), во 2 и 3-й группах средний уровень АД был выше и составил $147,1 \pm 3,5$ и $145,6 \pm 4,4$ мм рт. ст. соответственно. В группах больных АГ уровень перфузионного давления (вследствие повышения АД) был достоверно выше, чем в группе контроля, что, возможно, способствовало увеличению уровня перфузии кожи во всех группах больных АГ.

Однако следует подчеркнуть, что увеличение «базовой перфузии» может наблюдаться и за счет открытия артериовенозных шунтов (компонент $V_4 \times n_4$) без изменений со стороны капиллярного кровотока (компонент $V_2 \times n_2$), определяющего «истинную» перфузию тканей (В.И.Козлов, 2012). Возможен еще один механизм «ложного» увеличения «базовой перфузии» кожи, связанный с изменениями в венозном звене с преобладанием венозного застоя и реологических нарушений кровотока [11]. При этом показатель M возрастает за счет компонента $V_3 \times n_3$. Концепция о прогрессировании венозного застоя в микроциркуляторном звене нашла дополнительное подтверждение при анализе «вазомоций» в соответствующем диапазоне частот. Известно [11, 24], что в регуляции кровотока принимают участие активные и пассивные механизмы. К пассивным механизмам относятся: пульсовые колебания (кардиальный ритм), отражающие объем артериальной крови, притекающей к микроциркуляторному руслу, и дыхательные волны (венулярный ритм). В связи с этим было предложено оценивать состояние оттока от микроциркуляторного русла именно по величине венулярного ритма [24, 25].

В нашем исследовании, как и в ранее проведенных исследованиях [13, 25], отмечено достоверное увеличение венулярного ритма при сравнении групп с нормотонзией и больных с высоким и очень высоким риском ССО: во 2 и 3-й группах больных амплитуда респираторного ритма составила $0,12 \pm 0,02$ пФ, что на $1/3$ выше показателя контрольной группы. В то же время величина кардиального ритма, ассоциируемая с артериолярной дилатацией, во всех группах была сравнима (см. табл. 1).

Тонус сосудов зависит от степени сокращения их гладкомышечных клеток. Компонент тонуса, сохраняющийся даже после устранения нейрогуморальных влияний, называют миогенным. Известно, что он является наиболее изменчивым, может возрастать при увеличении растягивающего давления (эффект Бейлиса) и подвержен регулирующим воздействиям посредством нейрогенных и гу-

моральных факторов. Миогенный тонус принимает активное участие в оптимальной регуляции кровотока. Наряду с нейрогенным ритмом, по величине которого оценивают влияние симпатической нервной системы, и эндотелиальным ритмом, отражающим функциональную активность микрососудистого эндотелия, миогенный ритм относят к активным механизмам регуляции кровотока [24].

При оценке состояния механизмов, формирующих миогенный тонус микрососудов, предложено несколько подходов [11, 26]. Так, при интерпретации данных ЛДФ, полученных в «базовом» состоянии, о величине этого компонента сосудистого тонуса судят по амплитуде «вазомоций» в соответствующем «миогенном» диапазоне [11].

При спектральном анализе «активных» тонусформирующих звеньев регуляции микрокровотока выявлено достоверное повышение $A_{m\max}$ и $A_{n\max}$ в 3-й группе. Согласно [11] нейрогенный тонус может быть рассчитан по формуле: $NT = \sigma \times P_{cp} / A_{n \times M}$, а миогенный тонус – по формуле: $MT = \sigma \times P_{cp} / A_{m \times M}$, где σ – среднее квадратическое отклонение показателя ЛДФ, P_{cp} – среднее АД, A_n – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, A_m – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне, M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (табл. 2).

Отсюда следует, что максимальное снижение как миогенного, так и нейрогенного тонуса наблюдалось в 3-й группе, что отражает такие характерные для СД изменения периферической микрогемодинамики, как симпатическая денервация сосудов и вазодилатация на уровне артериол и прекапилляров [27]. Снижение миогенного тонуса у больных СД, сочетающееся с изменением ангиоархитектоники (эуτροφического ремоделирования с увеличением внешнего диаметра), показано при изучении изолированных микрососудов кожи I.Schofield и соавт. [26].

Для оценки реактивности микрососудистого русла проводили функциональные пробы. При ДП снижение перфузии отражает эффективность механизмов активации суживающих волокон симпатoadренальной нервной системы, а при пробе с ВО – реактивность гладкомышечного аппарата прекапиллярных артериол при активации венулярно-артериолярного рефлекса [12].

При проведении констрикторных проб в 3-й группе (больные с очень высоким ССР и СД 2) получено увеличение констрикторного ответа по сравнению со всеми группами (достоверно относительно 2-й группы при $p < 0,05$); табл. 3. Из физиологии известно, что способность гладкомышечных клеток укорачиваться зависит от величины их исходного тонуса: чем он ниже, тем больше степень укорочения миоцитов в ответ на констрикторный стимул, и наоборот: чем выше исходный тонус, тем ниже сократительная реакция. В данной группе повышение констрикторного ответа на все виды примененных стимулов можно объяснить пониженным нейрогенным и миогенным компонентами формирования исходного тонуса микрососудов кожи. Таким образом, можно

Таблица 2. Нейрогенный и миогенный тонус микрососудов (по А.И.Крупаткину, 2005)

Компонент тонуса	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)
Нейрогенный	53,9±3,7	55,7±14,2	52,8±5,9	41,6±10,7
Миогенный	76,3±7,9	39,5±6,6*	50,4±7,3	43,0±10,2*

*Достоверно относительно группы контроля при $p < 0,05$.

Таблица 3. Результаты констрикторных проб

Параметры	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)
ΔM ДП, %	38,9±2,8	38,7±6,2	32,8±3,7	46,2±4,4#
ΔM ВО, %	46,8±2,2	45,8±4,5	40,0±4,0	56,6±6,6#

#Достоверно относительно 2-й группы при $p < 0,05$.

Таблица 4. Результаты дилататорных проб

Параметры	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)
ΔМ ТП, %	646,6±39,8	462,4±85,5*	490,0±36,8*	658,5±77,0
ΔМ ЭстП, %	608,2±62,6	432,2±61,5	468,5±46,8	350,0±46,1*
ΔМ ОП, %	410,7±28,0	388,5±66,0	315,1±29,8	351,2±51,9

*Достоверно относительно группы контроля при $p < 0,05$.

говорить о том, что в группах больных АГ среднего и высокого ССР реактивность микрососудов кожи по отношению к сосудосуживающим стимулам снижена, а в группе с очень высоким ССР – повышена.

Несколько иные данные получены при проведении дилататорных проб (табл. 4).

Степень прироста перфузии во время дилататорных проб отражает резервные возможности микроциркуляторного русла по увеличению кровотока как за счет прироста диаметра, так и количества сосудов, способных включиться в кровоток и принять дополнительный объем крови. Снижение тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров происходит под влиянием целого ряда биологических факторов (субстанция Р, кальцитонин-генродственный пептид, нейрокинин А, аденозинтрифосфат, оксид азота – NO и т.д.).

ТП используется для оценки состояния местных регуляторных механизмов кожного кровотока: в первые минуты действия температуры характер нарастания уровня перфузии определяется по большей части нейрогенными факторами, которые при дальнейшем нагревании уступают место метаболическим факторам, в частности синтезу NO [28, 29]. В нашем исследовании данные ТП оказались несколько парадоксальными: ожидаемое снижение прироста кровотока получено не было, что, возможно, связано с тем, что пациенты находились на терапии ПСП. При электростимуляции чувствительных нервных окончаний кожи конечностей выделяются нейропептиды, влияющие на дилататорную способность микрососудов. А во время проведения окклюзионной пробы оценивается наличие дисфункции эндотелия и его способность к вазодилатирующему влиянию, реакция сосудов на присутствие вазодилатирующих продуктов анаэробного метаболизма, появляющихся вследствие ишемии, и увеличение объемной скорости кровотока в микрососудах после снятия окклюзии.

В нашем случае при проведении дилататорных проб отмечалось снижение резерва капиллярного кровотока на все виды дилататорных стимулов. Наиболее выраженным это снижение оказалось в 3-й группе при ЭстП ($p < 0,05$), что может быть объяснено как наличием артериовенозного шунтирования и отсутствием должного кровоснабжения капиллярного русла, так и нарушением иннервации периферических сосудов. Известно, что показатель М характеризует вазодилатацию сосудов кожи, вызванную антидорным рилизингом вазоактивных пептидов из сенсорных пептидергических периваскулярных волокон [11], уменьшение данного показателя свидетельствует об уменьшении эффекторной функции нервных волокон. По мере прогрессирования СД в условиях хронической гипергликемии происходит неферментативное гликирование белков нерва, что приводит к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, структурному повреждению нервов [27], следствием этого на микроциркуляторном уровне является вазодилатация и открытие артериовенозных шунтов.

Также необходимо отметить, что прирост перфузии в группе с высоким и очень высоким ССР при проведении ОП был ниже, чем в группе больных со средним ССР. Аналогичные данные получены P.Vuilleumier при обследовании 862 женщин: при проведении пробы с реактивной гиперемией в исследуемой популяции наблюдалось сни-

жение прироста перфузии по мере увеличения степени ССР [30]. Однако в исследовании P.Vuilleumier оценивались показатели микроциркуляции кожи в популяции практически здоровых женщин и проводилась проба с 2-минутной окклюзией, в результате чего возможно получение расхождения в данных. По нашим данным, в группе больных с очень высоким ССР и СД дальнейшего снижения прироста перфузии не отмечалось. Поскольку ранее Т.В.Лобжанидзе [19] были получены аналогичные результаты при проведении ЛДФ у больных СД 2, получавших метформин, можно предполагать, что в нашем исследовании терапия ПСП также оказывала влияние на уровень прироста перфузии капиллярного кровотока во время окклюзионной пробы.

Заключение

На основании данных, полученных в проведенном исследовании, можно сделать следующие выводы относительно изменений в микроциркуляторном русле кожи у больных АГ:

1. По мере увеличения степени ССР у больных АГ происходит прогрессивное увеличение уровня «базовой перфузии» с максимальным подъемом в группе с очень высоким ССР.

2. Наблюдается усугубление признаков венозного застоя по мере увеличения степени ССР.

3. В группе больных АГ среднего, высокого и очень высокого ССР выявлено снижение миогенного тонуса микрососудов в сопоставлении с группой с нормотонзией.

4. У больных АГ наблюдается тенденция к снижению резерва капиллярного кровотока по сравнению с практически здоровыми людьми с нормотонзией.

5. Значимое максимальное снижение резерва кровотока выявляется при проведении дилататорной ЭстП в группе с очень высоким ССР.

Литература

- Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238–42.
- Muesan ML, Rizzoni D, Salvetti M et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1439–44.
- Farkas K, Kolossváry E, Járó Z et al. Noninvasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler velocimetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004; 17: 97–102.
- Fegan PG, Tooke JE, Gooding KM et al. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy. *Hypertension* 2003; 41: 1111–7.
- Irving R, Walker B, Noon J. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 271–6.
- Jung F, Mrowietz C, Labarrere C. Primary cutaneous microangiopathy in heart recipients. *Microvasc Res* 2001; 62: 154–63.
- Feibl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and microvascular remodeling. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 274–85.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008; 105: 370–2.
- Rossi M, Carpi A, Galetta F et al. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvasc Res* 2006; 72: 34–41.
- Roustit M, Cracowski J-L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation* 2011; 19: 47–64.
- Крупаткин АИ, Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005; с. 84–91.
- Маколжин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004; с. 73–87.

13. Федорович АА. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9 (1): 33: 49–60.
14. Carberry PA, Shephard AM, Johnson MM. Resting and maximal forearm skin blood flow are reduced in hypertension. *Hypertension* 1992; 20 (3): 349–55.
15. Rossi M, Bradbury A, Magagna A et al. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *Hypertension* 2011; 29 (8): 1569–76.
16. Gryglewska B, Necki M, Swynar M et al. Neurogenic and myogenic resting skin blood flow motion in subjects with masked hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61 (5): 551–8.
17. Васильев АП, Стрельцова НН, Секисова МА, Савчук ТЕ. Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (5): 24–9.
18. Лобанкова ЛА, Лобжанидзе ТВ, Кобалава ЖД. Состояние микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией и нарушениями регуляции углеводного обмена. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы артериальной гипертензии», 2003.
19. Лобжанидзе ТВ. Оценка функционального состояния микроциркуляции и эффективность эпросартана у больных артериальной гипертензией и различными нарушениями регуляции углеводного обмена. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2003.
20. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2009.
21. Ройтберг ГЕ. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
22. Kvertno HD, Stefanovska A, Bracic A et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
23. Применение вейвлет-преобразования для анализа лазерных доплеровских флоурограмм. Материалы IV Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». 2002; с. 28–39.
24. Васильев АП, Стрельцова НН, Секисова МА. Микроциркуляция у больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией. *Лазерная медицина*. 2008; 12 (1): 47–50.
25. Козлов ВИ, Азизов ГА, Гурова ОА и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Метод. пособие. М., 2012.
26. Schofield I, Malik R, Izzard A et al. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus. Evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106: 3037–43.
27. Верткин АЛ, Ткачева ОН, Торихоева ХМ и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз. Метод. рекомендации. М., 2005.
28. Lu Escher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data. *J Hypertens* 1996; 14 (2): 111–9.
29. Aversano T, Ouyang P, Silverman H. Blockade of the ATP-sensitive potassium channel modulates reactive hyperemia in the canine coronary circulation. *Circ Res* 1991; 69: 618–22.
30. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertension* 2002; 20: 1753–7.
31. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М., 2010; с. 9–13.
32. Krupatkin AI. Dynamic oscillatory circuit of regulation of capillary hemodynamics. *Human Physiol* 2007; 33 (5): 595–602.
33. Stewart J, Koben A, Brouder D et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure. *Am J Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2687–96.
34. Kam PCA, Govender G. Nitric Oxide: basic science and clinical applications. *Anaesthesia* 1994; 49: 515–21.
35. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of NO synthesis products systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278–81.
36. Gunnar B, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle Nerve* 2007; 36 (5): 595–614.
37. Soderstrom T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 1638–46.

*
