

А.О. Ослякова, А.Ю. Бубнов, И.А. Тихомирова

Оценка резервных возможностей системы микроциркуляции в условиях гипоксии

Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.

В исследовании методом лазерной доплеровской флоуметрии анализируются изменения микрокровотока и особенности механизмов контроля микроциркуляции курящих лиц при срочной адаптации к кратковременной гипоксии.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, механизмы регуляции, дыхательная проба.

A.O. Oslyakova, A.Ju. Bubnov, I.A. Tikhomirova

Estimation of Reserve Capacities of the Microcirculation System under Hypoxia

The changes of the blood flow in microvessels and peculiarities of the mechanisms of the microcirculation control were estimated by means of the laser Doppler flowmetry in smoking persons under the short term adaptation to hypoxia.

Key words: microcirculation, laser Doppler flowmetry, regulation mechanisms, a respiratory test.

Введение

Система микроциркуляции представляет собой мельчайшую структурно-функциональную единицу системы кровообращения. Актуальность проблемы изучения микрогемодикуляции объясняется тем, что микрососудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для нормальной жизнедеятельности организма тканевый гомеостаз [5]. Большая распространенность табакокурения продолжает оставаться одной из важных причин заболеваемости и преждевременной смертности населения, в первую очередь, от болезней сердца, мозгового инсульта и злокачественных опухолей. Употребление ежедневно пачки сигарет и более способствует формированию постоянного спазма кровеносных сосудов [1]. Вследствие этого уменьшается их просвет и, как результат, нарушается нормальное питание многих тканей организма.

Целью настоящего исследования являлась оценка резервных возможностей микроциркуляции и особенностей регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока у курящих лиц в условиях кратковременной гипоксии методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Методы исследования

В исследовании приняли участие 20 условно здоровых курящих добровольцев – лица обоих полов в возрасте от 18 до 41 года, после получения информированного согласия. В процессе исследования из исходной группы испытуемых было выделено 2 подгруппы в зависимости от значения интегрального показателя курения (ИПК), пропорционального стажу курения и количеству сигарет, выкуриваемых за день: 1) с ИПК менее 10,0 отн. ед. и 2) с ИПК более 10,0 отн. ед. Оценку состояния микроциркуляции производили методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью компьютеризированного анализатора ЛАКК-02 исполнение 1 (НПП «Лазма», Москва). Тестировали кожу ладонной поверхности концевой фаланги II пальца кисти (зона иннервации срединного нерва, богатого тонкими вегетативными и сенсорными волокнами) [2] в положении испытуемого сидя с 10-минутной записью.

Были определены показатели базального кровотока и параметры микроциркуляции в условиях дыхательной функциональной пробы до курения и сразу после выкуривания одной сигареты. Расчетные параметры M (постоянная составляющая перфузии), σ (среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии) и Kv (коэффици-

ент вариации) позволили оценить общее состояние микроциркуляции крови. На втором этапе анализировали амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии. По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах оценивали состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии. С помощью вейвлет-анализа [6] определяли амплитуды колебаний кровотока активного диапазона частот (эндотелиального, связанного с NO-активностью (0,0095–0,02 Гц); нейрогенного симпатического (0,02–0,06 Гц); собственно миогенного или вазомоций (0,06–0,2 Гц) и пассивных частотных диапазонов (кардиального, или сердечного (0,6–1,6 Гц), дыхательного (0,2–0,6 Гц), а также рассчитывали нейрогенный и миогенный тонус микрососудов и показатель шунтирования.

Дыхательную вазоконстрикторную пробу, отражающую рефлекторное увеличение нейрогенного компонента стационарного тонуса сосудов, осуществляли путем 30-секундной задержки дыхания на высоте глубокого вдоха, что приводило к рефлекторной активации преганглионарных симпатических вазомоторных нейронов, к спазму приносящих микрососудов и кратковременному снижению ПМ (показатель микроциркуляции) с дальнейшим восстановлением кривой до исходного уровня (рис. 1) [3]. Степень снижения ПМ ($\Delta ПМ$, %) определяли по формуле: $\Delta ПМ = [(M_{исх} - ПМ_{мин}) / M_{исх}] \cdot 100 \%$, где $M_{исх}$ – исходное значение ПМ, $ПМ_{мин}$ – минимальное значение ПМ. По результатам пробы с задержкой дыхания рассчитывали резерв кровотока.

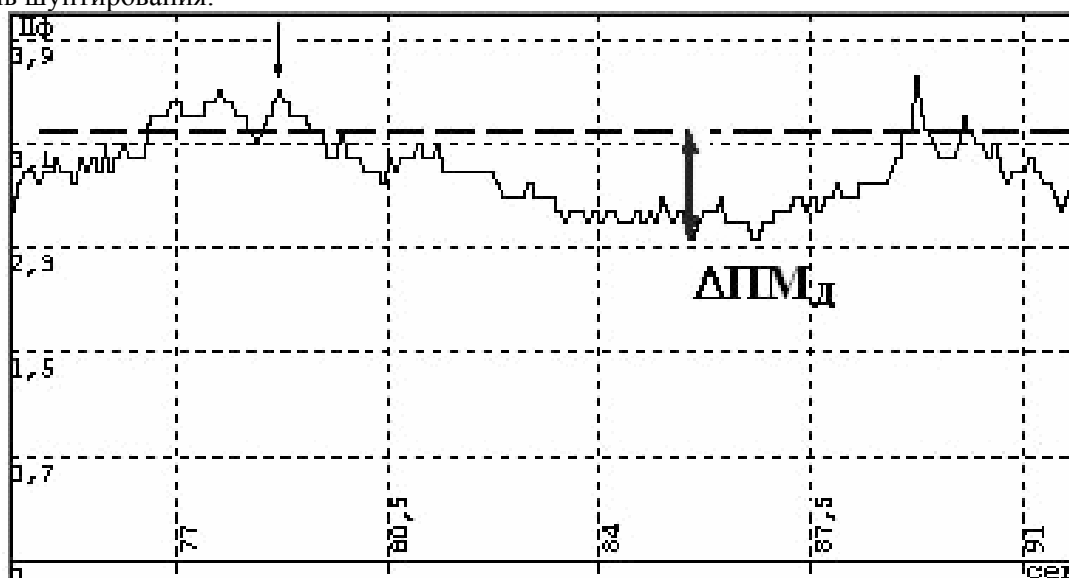


Рис. 1. ЛДФ-грамма с фрагментом реакции на дыхательную пробу (по А.И. Крупаткину, В.В. Сидорову, 2005)

Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических критериев (после проверки на нормальность распределения) при оценке влияния курения на исследуемые показатели применяли парный критерий Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми параметрами рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции.

Результаты и их обсуждение

Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и арте-

риоло-венулярных анастомозах, поэтому в методе лазерной доплеровской флоуметрии применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. В результате такого усреднения методом ЛДФ оценивается изменение потока эритроцитов. Мощность отраженного излучения складывается из отдельных актов отражения излучения на каждом эритроците и, следовательно, зависит от их концентрации. На выходе прибора формируется результат флоуметрии – сигнал, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов.

Результат флоуметрии может быть представлен выражением:

$$ПМ = K \cdot N_{эр} \cdot V_{ср},$$

где: ПМ – показатель микроциркуляции (амплитуда сигнала в вольтах), К – коэффициент пропорциональности ($K = 1$), $N_{эр}$ – количество эритроцитов, $V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме.

Таким образом, в неинвазивном методе ЛДФ результирующий параметр определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови – изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в зондируемом объеме [3].

При оценке базального кровотока не было выявлено достоверных различий перфузии в микроциркуляторном русле до и после выкуривания одной сигареты. Однако отмечаемое при этом повышение вариабельности микрокровотока на 47% ($p < 0,05$) свидетельствовало об активизации компенсаторных механизмов, направленных на сохранение кровоснабжения органов и тканей.

Активные факторы контроля микроциркуляции (факторы, непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции) – это эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосудов, тонуса сосудов. Эти факторы контроля регуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются

через ее мышечный компонент. Пассивные факторы (факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции) – это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Эти колебания проникают с кровотоком в зондируемую область, так как микроциркуляторное русло, являющееся составной частью системы кровообращения, топографически расположено между артериями и венами.

Изменения регуляторных механизмов микрокровотока курящих лиц отражались в модификации характеристик активных и пассивных факторов регуляции микроциркуляции. После курения наблюдалось достоверное повышение амплитуд активных регуляторных ритмов: были отмечены более высокие значения амплитуд эндотелиальных осцилляций на 65% ($p < 0,01$), нейрогенных и миогенных ритмов – на 61% и 25% соответственно ($p < 0,05$). Та же особенность зафиксирована и для пассивных респираторных колебаний: был отмечен рост амплитуды дыхательной волны в ЛДФ-грамме испытуемых после курения на 26% ($p < 0,05$) (рис. 2). Это обстоятельство является следствием ухудшения оттока крови из микроциркуляторного русла, что может сопровождаться увеличением объема крови в веноулярном звене [4].

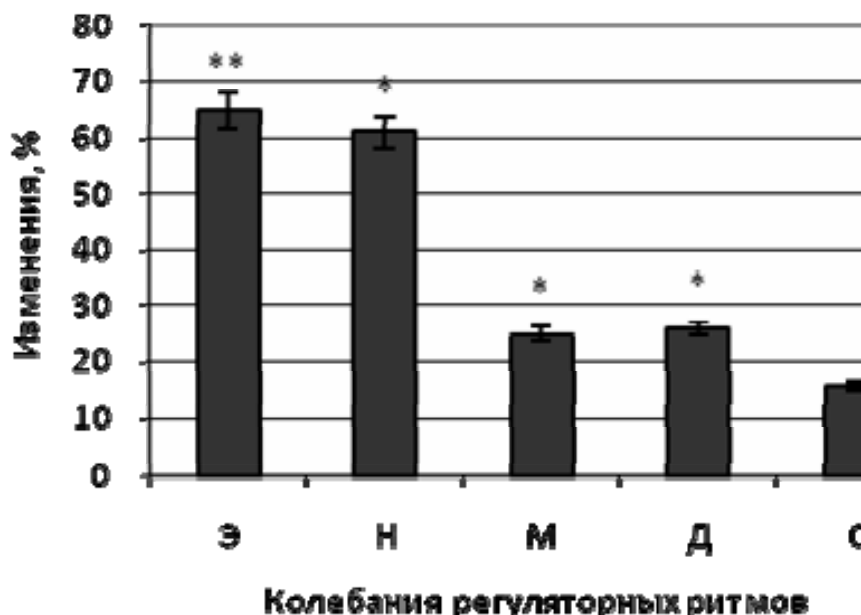


Рис. 2. Изменение амплитуд колебаний микрокровотока в диапазонах активных и пассивных регуляторных ритмов после курения

Обозначения: Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный ритмы. Различия достоверны при: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

В физиологической интеграции управления микрокровоотком миогенный тонус сосудов является последним звеном контроля микрокровоотока перед капиллярным руслом. Важным диагностическим параметром колебаний кожного кровотока является их частота. В отличие от амплитуды частота колебаний является стабильной характеристикой [7], и ее изменения в сторону повышения могут свидетельствовать о росте напряженности функционирования данного регуляторного механизма. Отмеченные достоверные изменения частот миогенных осцилляций на 14% ($p<0,05$) и пульсовых колебаний на 29% ($p<0,001$) после курения указывают на рост сократительной активности миоцитов резистивных сосудов микроциркуляции и кардиомиоцитов, то есть на рост напряженности работы сердечно-сосудистой системы в целом.

Вазомоторный рефлекс, запускаемый быстрым и глубоким вдохом, вызывает констрикцию

артериол и кратковременное уменьшение кожного кровотока. Реакция сосудов на активацию адренергических волокон зависит как от влияний со стороны симпатической иннервации, так и от реактивности сосудистой стенки. Уровень снижения перфузии при дыхательной пробе отражает симпатическую регуляцию, ограниченную преимущественно нейро-сосудистым синапсом [3]. При проведении дыхательной пробы до и после выкуривания одной сигареты было зафиксировано большее снижение перфузии в микроциркуляторном русле испытуемых, во втором случае (рис. 3) – ПФ реакции (минимальное значение показателя микроциркуляции) достоверно уменьшилась на 29% ($p<0,05$), что говорит о более выраженной реакции на задержку дыхания после курения. Кроме того, после выкуривания одной сигареты резервный кровоток (РКК) в микрососудах испытуемых уменьшился на 18% ($p<0,05$).

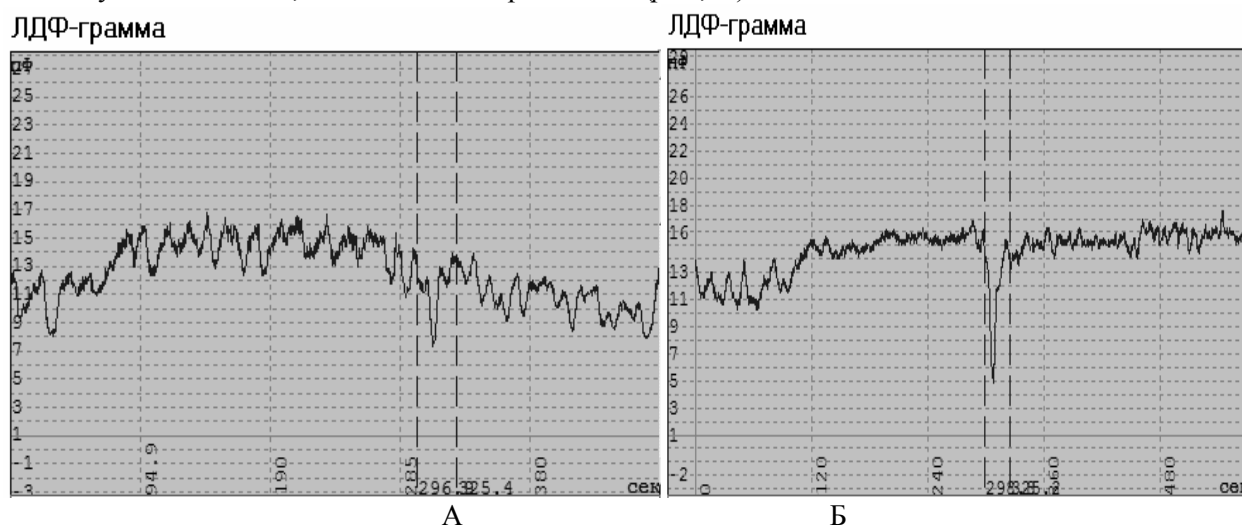


Рис. 3. Фрагменты ЛДФ-грамм с дыхательной пробой до (А) и после курения (Б)

С увеличением стажа курения после употребления даже одной сигареты повысились частоты миогенных (на 17%, $p<0,05$) и кардиальных (на 36%, $p<0,01$) ритмов (рис. 4), что указывает на рост напряженности работы сердечно-сосудистой системы.

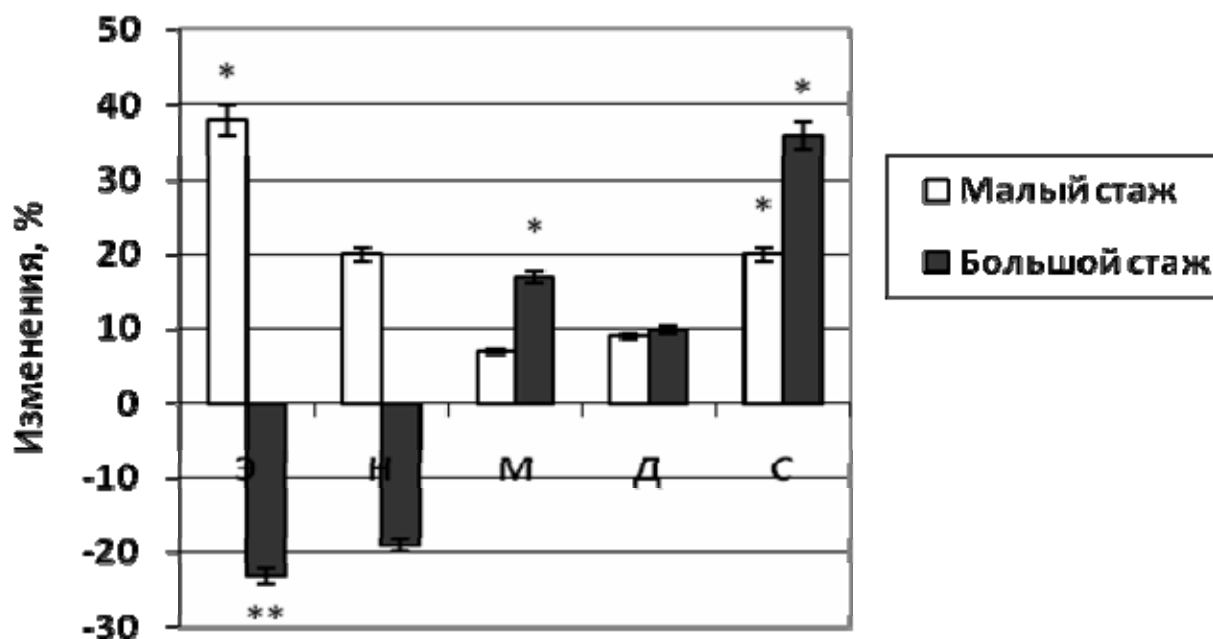


Рис. 4. Изменение частот колебаний микрокровотока у лиц с разным стажем курения в диапазонах активных и пассивных регуляторных ритмов после курения

Обозначения: Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный диапазоны частот колебаний кровотока.

Различия достоверны при: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

При этом частоты эндотелиальных колебаний достоверно снизились на 23% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции у длительно курящих лиц.

Возросший (на 60%, $p < 0,05$) показатель шунтирования (ПШ) у испытуемых с большим стажем курения указывает на повышение мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло, что свидетельствует о снижении объема крови, поступающего в обменное звено.

В обеих группах в результате курения достоверно увеличилось время восстановления исходной перфузии в микроциркуляторном русле после задержки дыхания (рис. 5). С увеличением стажа курения снизился резерв кровотока на 21% ($p < 0,05$), а в группе с малым стажем курения существенно возросла амплитуда спада параметра микроциркуляции (ΔПМ) (на 76%, $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о более выраженной реакции на кратковременную гипоксию в обеих группах после употребления сигарет.

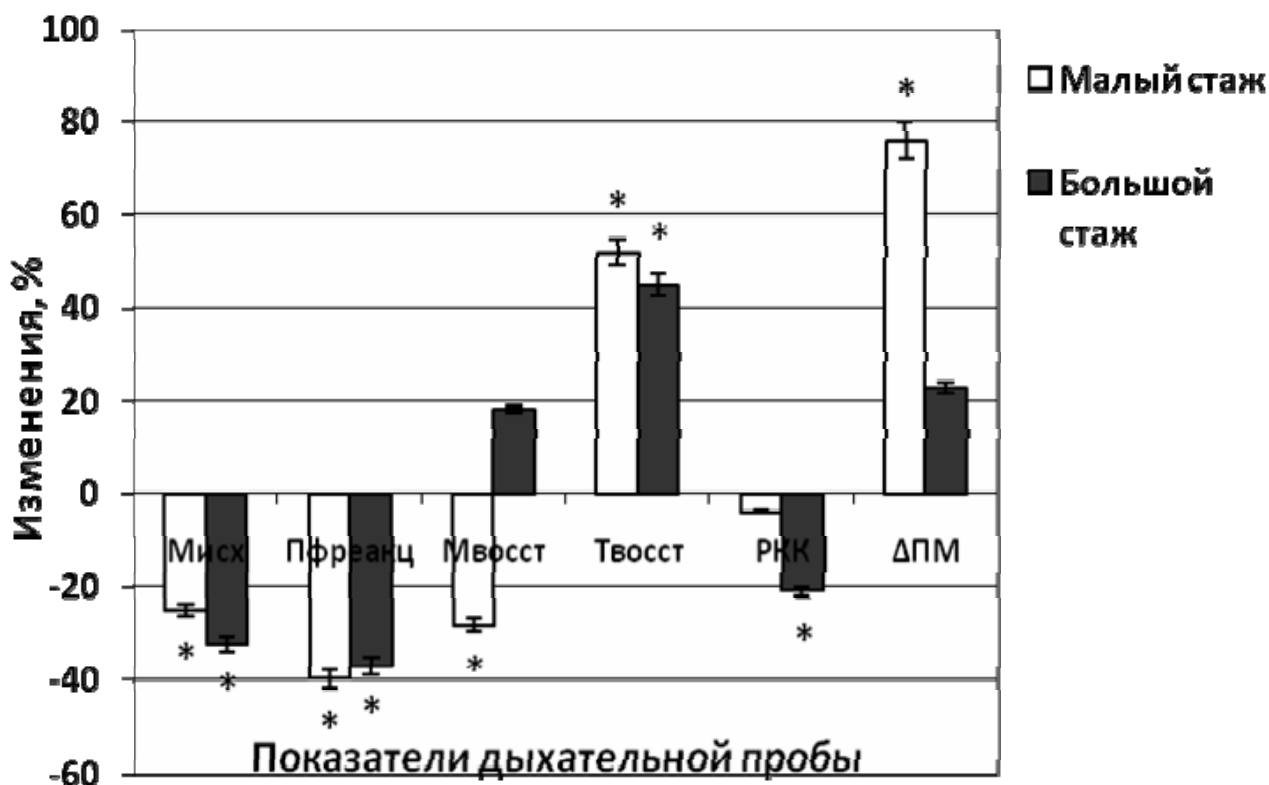


Рис. 5. Показатели дыхательной пробы у лиц с разным стажем курения после употребления 1 сигареты

Обозначения: $M_{исх}$ – значение перфузии до задержки дыхания; $PF_{реакц}$ – минимальное значение перфузии при дыхательной пробе; $M_{восст}$ – значение восстановленной перфузии после задержки дыхания; $T_{восст}$ – время восстановления исходной перфузии; $РКК$ – резерв кровотока; $ДПМ$ – амплитуда спада перфузии при дыхательной пробе.

При анализе параметров микроциркуляции испытуемых до курения с увеличением стажа курения были выявлены корреляционные зависимости интегрального показателя курения (ИПК) с большим числом параметров (табл. 1): средним значением перфузии ($r=0,708$), ее вариативностью ($r=0,581$), уровнем снижения перфузии при задержке дыхания ($r=0,727$) и уровнем ее восстановления после дыхательной пробы ($r=0,654$). После курения у лиц с малым стажем наблюдались корреляционные связи показателей

дыхательной пробы с ИПК у испытуемых с большим стажем курения обнаруживалась взаимосвязь этого параметра с частотой миогенных осцилляций ($r=0,904$), что свидетельствует о более глубоких неблагоприятных изменениях микроциркуляции с увеличением стажа табакокурения.

Таблица 1

Корреляция между ИПК и параметрами микроциркуляции испытуемых с разным стажем курения

	До курения		После курения	
	Малый стаж		Большой стаж	
	Интегральный показатель курения			
M	0,048	0,800	0,708	0,439
σ	-0,007	0,196	0,581	0,274
Fmax (M)	0,188	-0,205	0,224	0,904
ПФреакц	0,399	0,482	0,727	0,144
Mвосст	0,499	0,826	0,654	0,282
Tвосст	-0,040	-0,799	-0,386	0,244

Таким образом, проведенный анализ состояния микроциркуляции курящих лиц и механизмов ее регуляции продемонстрировал негативное влияние табакокурения на функционирование

сердечно-сосудистой системы и снижение резервных возможностей микроциркуляции в условиях гипоксии после курения.

Библиографический список

1. Александров, А.А. Курение и здоровье [Текст] / А.А. Александров // Врач. – 1998. – № 2. – С. 17–22.
2. Крупаткин, А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика) [Текст] / А.И. Крупаткин. – М. : Научный мир, 2003. – 328 с.
3. Крупаткин, А.И., Сидоров, В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
4. Крупаткин, А.И. Функциональная оценка периваскулярной иннервации конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] : пособие для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров, М.В. Меркулов и др. – М., 2004. – 26 с.
5. Куприянов, В.В. Микроциркуляторное русло [Текст] / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов. – М. : Медицина, 1975. – 216 с.
6. Танканаг, А.В., Чемерис, Н.К. Применение вейвлет-преобразования для анализа лазерных доплеровских флуорограмм [Текст] / А.В. Танканаг, Н.К. Чемерис // Материалы IV Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». – Пущино, 2002. – С. 28–39.
7. Colantuoni A., Lapi D. Physiological background in the regulation of microvascular blood flow // Abstr. 9th World Congress for Microcirculation. – Paris, France, 2010. – P. 46.