

А. О. Ослякова, И. А. Тихомирова

Состояние микроциркуляторного русла и гемореологический статус в норме и при нарушениях коронарного кровообращения

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

В работе исследованы параметры микроциркуляции и реологические свойства крови и проанализированы особенности функционирования регуляторных механизмов микрокровотока в норме и при ишемии миокарда.

Ключевые слова: микроциркуляция, регуляторные механизмы, гемореология, эритроциты, агрегация, деформируемость, ишемическая болезнь сердца.

А. О. Oslyakova, I. A. Tikhomirova

The State of Microcirculation Channel and the Hemorheological Status in Norm and in Coronary Blood Circulation Disorders

In this study the microcirculation parameters and rheological blood properties were investigated and the features of the function of blood flow regulatory mechanisms in norm and in ischemic heart disease were analyzed.

Keywords: microcirculation, regulatory mechanisms, hemorheology, erythrocytes, aggregation, deformability, ischemic heart disease..

Введение

Главной функцией сердца и сердечно-сосудистой системы в целом является снабжение кислородом и питательными веществами всех органов и тканей организма. Мельчайшей структурно-функциональной единицей системы кровообращения, в которой происходит транскапиллярный обмен, обеспечивающий необходимый тканевой гомеостаз, является микрососудистое русло [6]. Системе микроциркуляции принадлежит определяющая роль в обеспечении адекватного кровоснабжения органов и тканей организма. Известно, что на конечный кровоток значительное влияние оказывает тонус сосудов, реологические свойства крови, состояние эндотелиальной функции.

Патологические процессы, происходящие в организме человека, вызывают различные изменения кровотока, отражающие нарушения гомеостаза. Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время выступают в качестве одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире, поэтому изучение механизмов их патогенеза и развития компенсаторных приспособлений является актуальной проблемой современной медицины и физиологии. Ведущая роль в структуре смертно-

сти от сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) – 35 %. Значительная часть (до 40 %) больных ишемической болезнью сердца имеет существенные нарушения реологических свойств крови. Ухудшение гемореологического статуса пациентов происходит по мере нарастания тяжести клинического состояния больного, выраженности гемодинамических и сосудистых нарушений, распространенности атеросклеротического поражения эндотелия сосудов. Изменение реологических свойств крови является одним из важнейших звеньев ухудшения состояния микроциркуляции и транспорта кислорода и имеет прогностическое значение при ИБС [1]. Таким образом, целью работы стала оценка состояния микроциркуляции и гемореологического статуса в норме и при ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

В исследование параметров микроциркуляции и гемореологических показателей были включены 114 практически здоровых добровольцев (средний возраст $33,3 \pm 12,4$ лет) и 54 пациента с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) (средний возраст $67,2 \pm 6,3$ лет).

Состояние микроциркуляции исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). Оценивали характеристики показателя микроциркуляции ПМ: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (K_v); среднее относительное насыщение кислородом микроциркуляторного русла биоткани (SO_2) и фракционное объемное кровенаполнение ткани (V_r).

Среди звеньев регуляции микрокровотока выделяют активные и пассивные механизмы, которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют пять неперекрывающихся частотных диапазонов [2]. Амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока рассчитывали с помощью вейвлет-преобразования и оценивали вклад эндотелиальных, нейрогенных и миогенных компонентов тонуса микрососудов (активные механизмы), а также дыхательных и сердечных ритмов (пассивные механизмы). Ввиду разброса результатов измерений амплитуд колебаний осуществлять диагностику работы того или иного механизма регуляции только по величинам максимальных амплитуд затруднительно, поэтому кроме A_{max} анализировали функциональный вклад каждого звена в модуляцию микрокровотока – $(A_{max}/3\sigma) \cdot 100\%$ и вклад в общий уровень тканевой перфузии – $(A_{max}/M) \cdot 100\%$ [7].

Из полученных данных рассчитывали: миогенный тонус (МТ), нейрогенный тонус (НТ) микрососудов, показатель шунтирования (ПШ), индекс перфузионной сатурации кислорода в крови (S_m), параметр удельного потребления кислорода тканями (U) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) – интегральный показатель, характеризующий соотношение механизмов активной и пассивной модуляции кровотока.

Реологические измерения проводились на образцах венозной крови. После отделения от плазмы и трехкратной отмывки в буфере красные клетки крови ресуспендировали в аутоплазме при $Hct = 40\%$ (для измерения вязкости и степени агрегации эритроцитов) и в неагрегирующей среде (для оценки деформируемости клеток). Кажущуюся вязкость цельной крови, плазмы и суспензии эритроцитов с $Hct = 40\%$ в разных средах (плазме, физиологическом растворе) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра при пяти напряжениях сдвига: 1,06; 0,85; 0,64; 0,42 и 0,21 Па [5]. Агрегируемость эритроцитов изучали методом

оптической микроскопии с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения [3]. При регистрации рассчитывали степень эритроцитов и средний размер агрегатов клеток. Деформируемость красных клеток крови оценивали по индексам элонгации (ИЭ) эритроцитов в проточной микрокамере в сдвиговом потоке [4]. В качестве косвенной оценки деформируемости красных клеток крови использовали показатели вязкости суспензии эритроцитов с $Hct = 40\%$ в неагрегирующей среде (физиологическом растворе). Оценивали эффективность доставки кислорода к тканям (TO_2) как отношение величины гематокрита к вязкости крови.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических критериев (после проверки на нормальность распределения). Тесноту связей между переменными оценивали по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Величина показателя микроциркуляции пропорциональна скорости движения эритроцитов, значению гематокрита и количеству функционирующих сосудов в зондируемом объеме ткани [8]. В условиях нарушенной деятельности сердца наблюдалось снижение уровня кровотока в нутритивном русле (рис. 1). Поскольку в группе пациентов показатель гематокрита был существенно выше нормы (на что указывает и более высокое (на 23,9 %, $p < 0,05$) объемное кровенаполнение ткани V_r), более низкие значения ПМ (на 27,2 %, $p < 0,05$) могут быть следствием замедления микрокровотока и сокращения числа перфузируемых капилляров, что подтверждается повышенным на 83,6 % ($p < 0,001$) значением показателя шунтирования при патологии (рис. 2).

В отличие от нормы при ишемии миокарда отмечалась существенно более низкая вариабельность микрокровотока (параметры σ и K_v были ниже 62,7 и 48,1 %, $p < 0,001$ соответственно, чем у здоровых лиц), что свидетельствует о наличии неблагоприятных изменений на уровне микроциркуляции при данном нарушении кровообращения (рис. 1).

Анализ показателей кислородного снабжения тканей методом ЛДФ позволил выявить значительное ухудшение кислородного питания тканей в условиях нарушения кровообращения. В группе пациентов с ИБС были обнаружены более высокие, чем у здоровых лиц, значения параметра SO_2 (на 16,4 %, $p < 0,05$), который позволяет

косвенно оценивать потребление кислорода тканями и индекса перфузионной сатурации кислорода S_m (на 56,8 %, $p < 0,01$), характеризующего

связь между потоком крови в микроциркуляторном русле и не потребленным тканями кислородом (рис. 2).

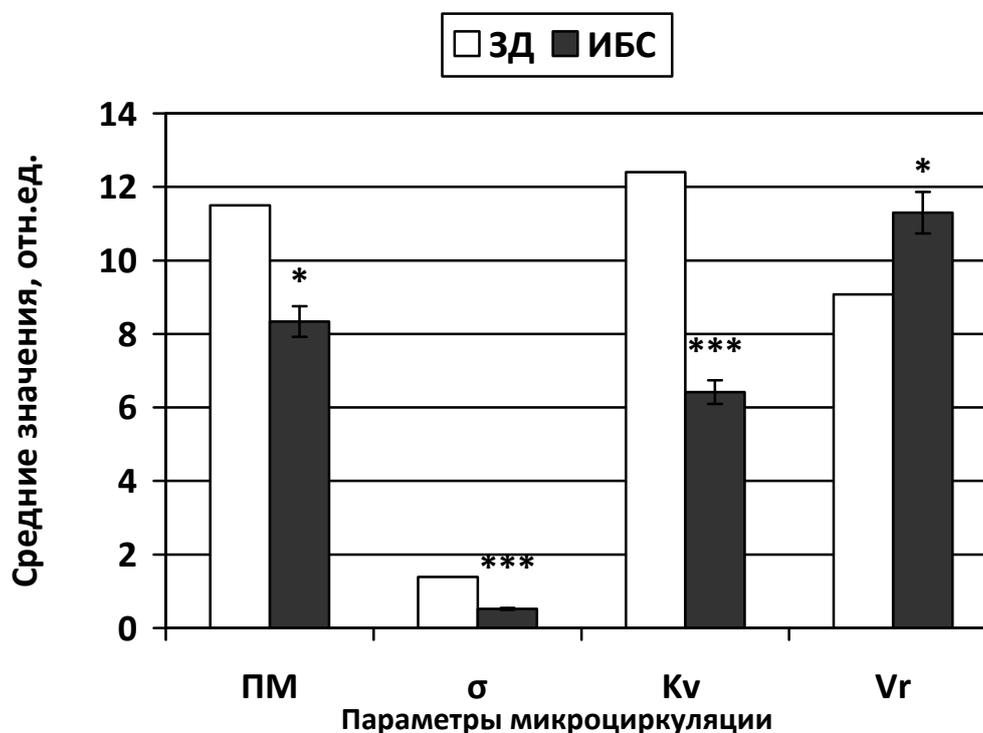


Рис. 1. Сравнение основных параметров микроциркуляции здоровых лиц (ЗД) и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Обозначения: ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднееквадратичное отклонение показателя микроциркуляции; K_v – коэффициент вариации; V_r – объемное кровенаполнение ткани.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: * – при $p < 0,05$; *** – при $p < 0,001$.

Значение параметра удельного потребления кислорода тканью U при ишемии миокарда было на 42,7 % ($p < 0,05$) ниже, чем в норме (рис. 2). Все это указывает на нарушение деоксигенации крови в капиллярах, снижение кислородтранспортной функции крови и кислородное голодание тканей в условиях ишемизации коронарных сосудов.

Рассмотрение функционального состояния активных, тонусформирующих звеньев модуляции микрокровотока при ишемии миокарда позволяет отметить общую тенденцию в перераспределении регуляторных влияний на тонус резистивных микрососудов при нарушении сердечной деятельности в сравнении с нормой: значительно снижается функциональный вклад всех активных регуляторных влияний в модуляцию микрокровотока (эндотелиальных, нейрогенных, миогенных) (рис. 3), что свидетельствует о повышенном нейрогенном и миогенном тонусе сосудов (рис. 2) и возможной дисфункции эндотелия.

На этом фоне уменьшения функционального вклада активных регуляторных влияний на микроциркуляцию возрастает на 81,4 % ($p < 0,001$) модулирующее влияние кардиальных ритмов, обеспечивающих приток артериальной крови в микрососудистое русло (рис. 3). Выявленное значительное перераспределение составляющих амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм при ишемии миокарда обусловило существенное снижение эффективности микроциркуляции (на 72,3 %, $p < 0,001$).

В условиях ишемической болезни сердца нарушения в системе микроциркуляции сопровождались негативными изменениями реологических свойств крови. Интегральной гемореологической характеристикой является вязкость цельной крови, которая зависит от величины гематокрита (объемной концентрации форменных элементов крови), вязкости плазмы и микрореологических свойств эритроцитов – их способности к агрегации и деформации.

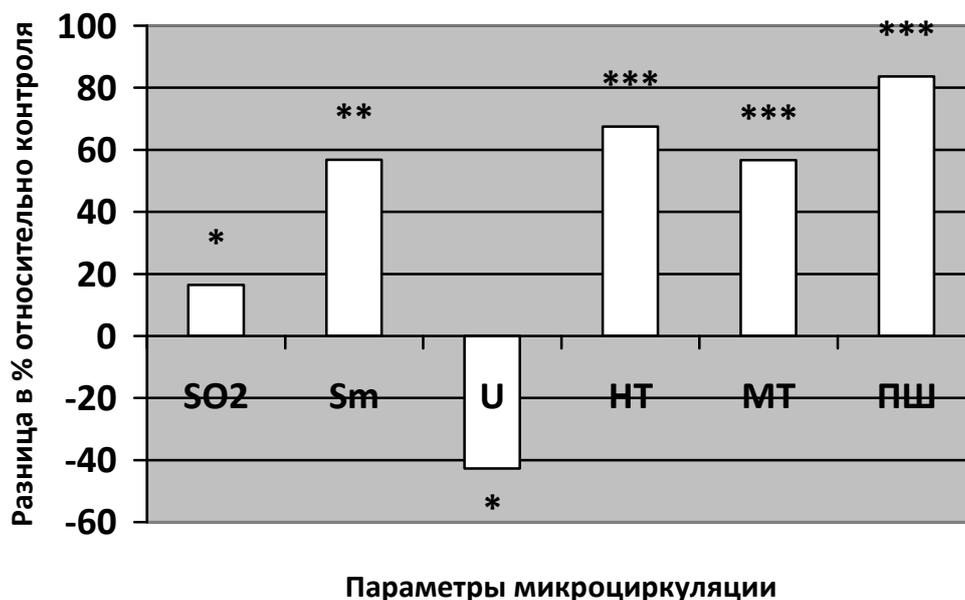


Рис. 2. Параметры кислородного снабжения тканей, показатели тонуса микрососудов и шунтирования при ишемической болезни сердца

Обозначения: SO₂ – относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла биоткани; S_m – индекс перфузионной насыщенности кислорода; U – параметр удельного потребления кислорода тканью; HT – нейрогенный тонус; MT – миогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: * – при p<0,05; ** – при p<0,01; *** – при p<0,001.

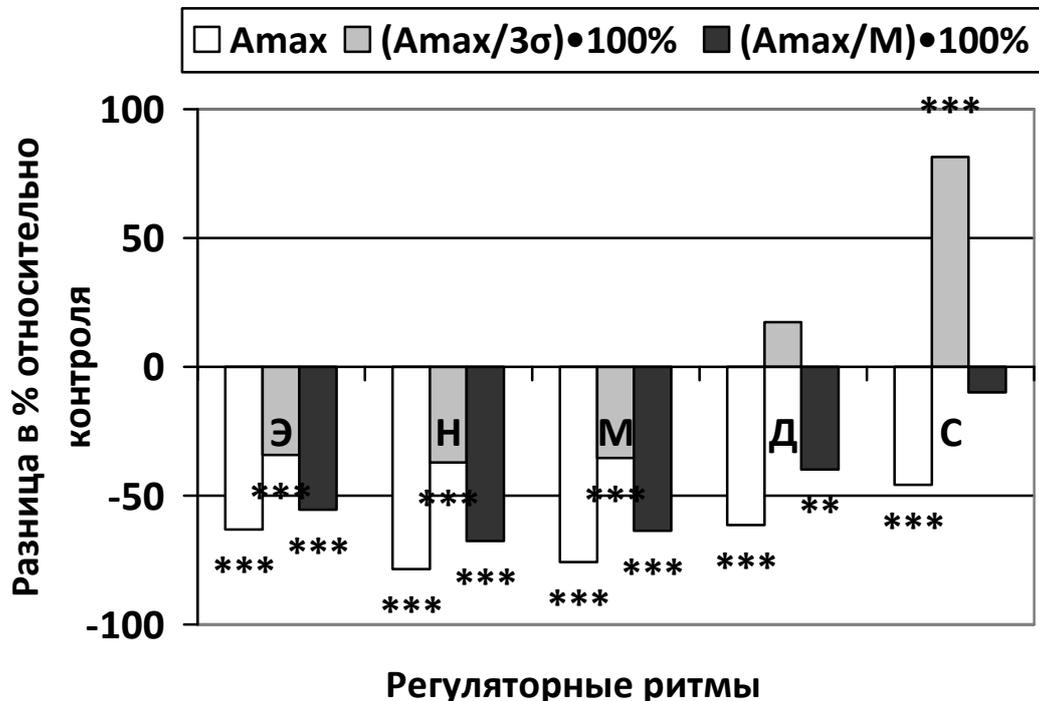


Рис. 3. Амплитуды регуляторных ритмов микрокровотока при ишемии миокарда

Обозначения: A_{max} – максимальная амплитуда; (A_{max}/3σ)•100 % – нормированная амплитуда; (A_{max}/M)•100 % – приведенная амплитуда; Э – колебания эндотелиальной природы; Н – колебания нейрогенной природы; М – колебания миогенной природы; Д – колебания дыхательной природы; С – колебания сердечной природы.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: ** – при p<0,01; *** – при p<0,001.

При нарушении кровообращения была отмечена повышенная вязкость цельной крови как при высоком напряжении сдвига, так и при низкосдвиговом течении, что обусловлено не только более высоким значением показателя гематокрита (на 4,11 %, $p < 0,01$), но и статистически значимым приростом вязкости плазмы (на 9,48 %, $p < 0,001$) по сравнению с нормой (рис. 4). Кроме того, анализ клеточных свойств эритроцитов выявил отрицательный характер изменения агрегируемости и деформируемости красных клеток крови пациентов с ИБС. В условиях патологии отмечались существенно более высокие значения степени агрегации и

среднего размера агрегатов эритроцитов (на 36,6 %, $p < 0,01$ и 4,79 %, $p < 0,05$ соответственно) (рис. 4).

Наблюдаемое в патологических условиях большое количество крупных агрегатов представляет серьезную проблему для кровотока на уровне микроциркуляции, замедляя микрокровоток и снижая уровень тканевой перфузии. Кроме того, агрегация эритроцитов вносит значительный вклад в снижение оксигенации тканей, способствуя негетомогенному распределению кровотока в системе микрососудов, что и ухудшает доставку кислорода в тканевые микрорайоны.

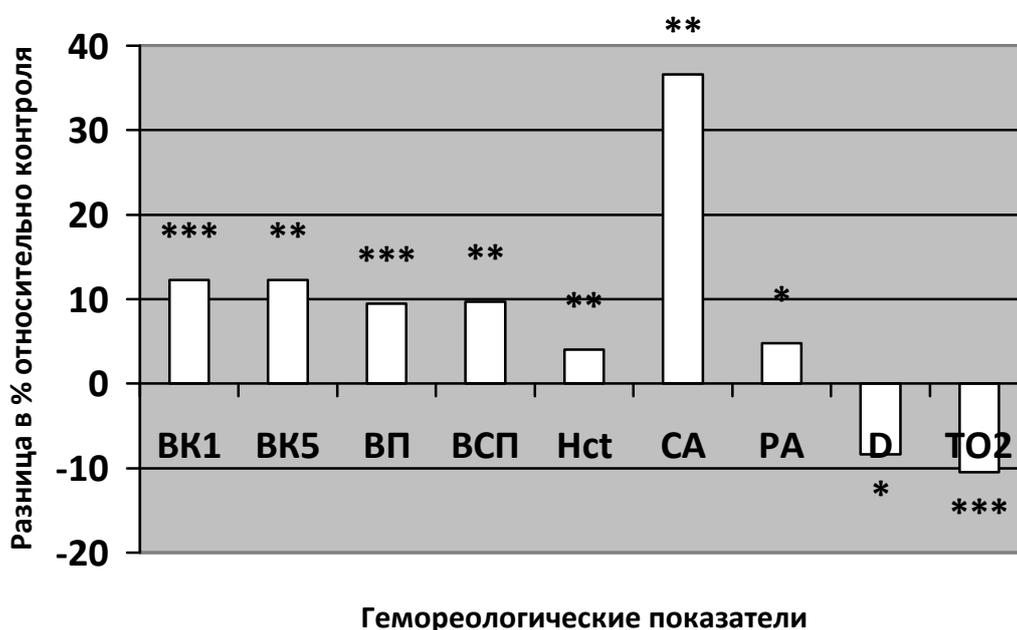


Рис. 4. Гемореологический профиль пациентов с ишемической болезнью сердца

Обозначения: ВК1 – вязкость крови при $\tau = 1,06$ Па; ВК5 – вязкость крови при $\tau = 0,21$ Па; ВП – вязкость плазмы; ВСП – вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40 %; Нсг – гематокрит; СА – степень агрегации эритроцитов; РА – средний размер агрегатов эритроцитов; D – деформируемость красных клеток крови (по вязкости суспензии эритроцитов с Нсг=40 % в буфере); ТО2 – эффективность доставки кислорода к тканям.

Примечание: статистически значимые различия обозначены: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Снижение деформируемости красных клеток крови также играет значительную роль в изменении вязкости цельной крови и нарушении кровотока, что влечет за собой ухудшение оксигенации тканей. В условиях нарушения кровообращения деформационные свойства эритроцитов оказались существенно снижены (на 8,39 %, $p < 0,05$). Результатом неблагоприятных реологических сдвигов при ишемии миокарда можно считать наблюдаемую более низкую, чем у здоровых лиц (на 10,5 %, $p < 0,001$), эффективность доставки кислорода в ткани (рис. 4).

Вывод

Таким образом, при ишемии миокарда были выявлены существенные отклонения от нормы параметров микроциркуляции и реологических свойств крови, ухудшение кислородного питания тканей. На фоне сниженной вазодилаторной активности эндотелия и высокого тонуса микрососудов при ишемической болезни сердца существенно возрастает значение неблагоприятно измененных гемореологических характеристик.

Библиографический список

1. Константинова, Е. Э., Иванова, Л. А., Толстая Т. Н. Реологические свойства крови у мужчин и женщин при артериальной гипертензии и ишемической болезни [Текст] / Е. Э. Константинов, Л. А. Иванова, Т. Н. Толстая // Материалы международной конференции по гемореологии. – Ярославль. – 2005. – С. 53.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] : руководство для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина. – 2005. – 256 с.
3. Муравьев, А. В. Компьютерная регистрация агрегации эритроцитов при их инкубации с адреналином [Текст] / А. В. Муравьев // Мат. научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». – СПб., 2003. – С. 78–80.
4. Муравьев, А. В., Муравьев, А. А., Булаева, С. В., Маймистова, А. А. Методы изучения деформируемости эритроцитов в эксперименте и клинике [Текст] / А. В. Муравьев, А. А. Муравьев, С. В. Булаева, А. А. Маймистова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №1. – С. 28–29.
5. Муравьев, А. В., Туров, В. Е., Колбаско, И. В. Новый капиллярный полуавтоматический вискозиметр [Текст] / А. В. Муравьев, В. Е. Туров, И. В. Колбаско // Мат. международной конференции «Гемореология в микро- и макроциркуляции». – Ярославль, 2005. – С. 28.
6. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции [Текст] / С. А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 1 (25). – С. 5–19.
7. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1 (33). – С. 49–60.
8. Федорович, А. А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии у больных кардиологического профиля [Текст] / А. А. Федорович, М. Н. Ушакова, А. Н. Рогоза, С. А. Бойцов // Материалы IX научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». – Москва, 2005. – С. 159–169.