

УДК 616.127-005.4-085849.19-07:16-005
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24

Н. Н. СТРЕЛЬЦОВА, А. П. ВАСИЛЬЕВ

Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертензией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111
E-mail: sss@infarkta.net

Статья поступила в редакцию 16.05.22 г.; принята к печати 12.09.22 г.

Резюме

Введение. Большое значение факторов риска, в частности артериальной гипертензии (АГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), в развитии сердечно-сосудистых заболеваний делает весьма актуальным получение информации о характере изменения микроциркуляции (МЦ) – ключевого звена в процессе поддержания гомеостаза организма, под их сочетанным воздействием. **Цель** – оценить функциональное состояние микрососудистого русла кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с АГ и при сочетании АГ с гиперхолестеринемией. **Материалы и методы.** Исследованы 37 практически здоровых человек и 94 пациента с АГ 2–3-й степени, которые были разделены на 2 группы: 1-я – с уровнем ХСЛПНП ≤ 3,5 ммоль/л (n=35) и 2-я – с уровнем ХСЛПНП > 3,5 ммоль/л (n=59). МЦ кожи предплечья исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии. Оценивали показатели базального кровотока, амплитудно-частотный спектр его колебаний, нутритивный кровоток, показатели окклюзионной пробы. **Результаты.** При анализе структуры ритмов колебаний кровотока выявлено статистически значимое снижение нормированных показателей их амплитуды в эндотелиальном и миогенном частотных диапазонах у пациентов с повышенным уровнем ХСЛПНП, по сравнению с пациентами 1-й группы, на 19,7 и 9,7 % (p=0,045) соответственно, что указывает на депрессию эндотелиальной функции и констрикцию прекапиллярного сегмента МЦ. Эти изменения сопровождаются снижением резерва микрососудистого кровотока на 9,1 % во 2-й группе пациентов (p=0,044), выраженной тенденцией к сокращению капиллярной перфузии и активизацией кровотока через артериоло-венулярные шунты. **Заключение.** У пациентов с сочетанием АГ и атерогенной гиперлипидемии выявлены более выраженные, по сравнению с пациентами с АГ, функциональные нарушения МЦ, характеризующиеся эндотелиальной дисфункцией, констрикцией прекапиллярного сегмента, снижением резервного потенциала тканевой гемоперфузии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, микроциркуляция кожи, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Стрельцова Н. Н., Васильев А. П. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертензией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):16–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24.

UDC 616.127-005.4-085849.19-07:16-005
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24

N. N. STRELTSOVA, A. P. VASILIEV

Functional state of skin microvascular bed according to laser doppler flowmetry in patients with arterial hypertension combined with hypercholesterolemia

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111, Melnikaite str., Tyumen, Russia, 625026
E-mail: sss@infarkta.net

Received 16.05.22; accepted 12.09.22

Summary

Introduction. The great importance of risk factors, such as arterial hypertension (AH) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-H), for development of cardiovascular diseases, makes highly relevant to obtain the data of the nature of microcirculation (MC) changes that are a key link of maintaining homeostasis under their concomitant influence. **Aim** – to evaluate functional state of skin microvascular bed using laser Doppler flowmetry in patients with arterial hypertension (AH) and combined with hypercholesterolemia. **Materials and Methods.** The study involved 37 practically healthy volunteers and 94 patients with 2–3

stage of AH, which were divided into 2 groups: Gr.1 with LDL-CH level ≤ 3.5 mmol/l (n=35) and Gr.2 with LDL-H level > 3.5 mmol/l (n=59). MC of the forearm skin was assessed by laser Doppler flowmetry. Parameters of basal blood flow, the amplitude-frequency spectrum of its fluctuations, nutritional MC, and parameters of occlusion test were evaluated. *Results.* Analyzing rhythm structure of blood flow fluctuations, statistically significant decrease in standardized parameters of their amplitude in endothelial and myogenic frequency ranges was revealed in patients with elevated LDL-CH levels compared to patients of Gr.1 by 19.7 % and 9.7 % ($p=0.045$), respectively, which indicated weakening of endothelial function and constriction of precapillary segment of MC. These changes were accompanied by decrease in reserve of microvascular blood flow by 9.1 % in Gr.2 of patients ($p=0.044$) with pronounced trend towards reduction of capillary perfusion and activation of blood flow through arteriovenular shunts. *Conclusion.* More pronounced functional disorders of MC, characterized by endothelial dysfunction, constriction of precapillary segment, and decrease in reserve potential of tissue hemoperfusion were revealed in AH patients with atherogenic hyperlipidemia vs AH patients.

Keywords: arterial hypertension, hypercholesterolemia, skin microcirculation, laser Doppler flowmetry

For citation: Streltsova N. N., Vasiliev A. P. Functional state of skin microvascular bed according to laser doppler flowmetry in patients with arterial hypertension combined with hypercholesterolemia. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(4):16–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24.

Введение

Роль факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний хорошо известна. Среди широко распространенных и наиболее изученных факторов можно выделить артериальную гипертензию (АГ) и атерогенную гиперлипидемию, прежде всего повышенное содержание в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП). Наибольший вклад в преждевременную смертность населения России вносят АГ (35,5 %) и гиперхолестеринемия (23 %) [1]. При этом АГ увеличивает риск возникновения коронарных событий в 3–4 раза, гиперхолестеринемии – в 4 раза, а их сочетание приводит к возрастанию риска в 16 раз [2, 3]. В реализации негативного действия данных факторов ведущая роль принадлежит формированию дисфункции эндотелия, который в значительной степени определяет целостную работу всей системы кровообращения. Дисфункция эндотелия проявляется дисбалансом между гуморальными факторами, оказывающими защитное действие (оксид азота, гиперполяризующий эндотелиальный фактор, простагландин-PGI), и факторами, характеризующимися деструктивным влиянием на стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан-A2). Основную роль в функциональной деятельности эндотелия связывают с продукцией эндотелиоцитами оксида азота (NO). Гиперхолестеринемия и АГ подавляют синтез NO в сосудистой стенке, а также понижают его биодоступность, что усиливает реакцию сосуда на констрикторные агенты. Дефицит NO сопровождается активацией тромбоцитов, приводит к усилению процессов коагуляции и гиперпролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [4, 5]. Очевидно, что проявление эндотелиальной дисфункции, прежде всего, следует ожидать на уровне микрососудистого русла (МСР), ввиду того, что именно там сосредоточена большая часть эндотелия. Это, а также то обстоятельство, что МСР, являясь ключевым звеном в процессе поддержания гомеостаза организма, первым вовлекается в различные патологические процессы [6, 7], делает микрогемодинамику весьма информативным объектом изучения влияния факторов риска на развитие сердечно-сосудистой патологии и ее ранней диагностики. Имеется большое число работ, посвященных исследованию микроциркуляции (МЦ) при АГ, которые свидетельствуют

о нарушении функции и структурных сдвигах МСР, характеризующихся изменением размеров и формы капилляров, уменьшением их плотности, спастико-атоническим нарушением микрососудов, снижением скорости кровотока и т. д. [8–10]. Сравнительно немного работ посвящено изучению взаимосвязи уровня в крови атерогенных липопротеидов и функционального состояния МСР, а также сочетанного влияния на МЦ таких агрессивных факторов риска, как АГ и гиперхолестеринемия.

Использование для этой цели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) кожи, доступного в клинических условиях неинвазивного метода исследования, позволяет оценить функциональное состояние различных сегментов микроциркуляторного русла в их физиологической взаимосвязи благодаря применению амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока. Следует подчеркнуть, что микроциркуляторная картина кожи – наиболее частого объекта исследования МСР в клинике – ассоциирована с таковой в других органах, в частности в миокарде, что допускает использование кожи в качестве интегрального показателя МЦ [8, 11, 12].

Цель исследования – оценить функциональное состояние микрососудистого русла кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертензией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 94 пациента с АГ 2–3-й степени, мужского и женского пола (медиана возраста 54,5 [49,0; 61,0] года), проходивших обследование и лечение в Тюменском кардиологическом научном центре, и 37 практически здоровых человек обоего пола (медиана возраста – 47,0 [36,0; 51,0] года). В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, имеющие фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность выше 2-го функционального класса (NYHA), заболевания бронхо-легочной системы, анемию, сахарный диабет, а также лица, принимающие статины, так как последние могут оказать влияние на результаты исследования. Все пациенты получали гипотензивную терапию: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики. Обследование включало в себя

измерение артериального давления на руках, оценку антропометрических данных с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Исследование содержания в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) проводилось энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). Функциональное состояние МСР оценивали методом ЛДФ на аппарате «ЛАКК-02» (Россия) в утренние часы, в положении лежа на спине, в соответствии с существующими рекомендациями [13–15]. Световодный зонд фиксировали на тыльной поверхности левого предплечья, на 4 см проксимальнее шиловидного отростка в зоне Захарьина – Геда для сердца. Определяли уровень общей тканевой гемоперфузии (ПМ, перф. ед.), оценивали среднее колебание перфузии относительно потока крови (СКО – среднеквадратическое отклонение), указывающее на интенсивность функционирования регуляторных механизмов МЦ. Амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока анализировали с использованием метода вейвлет-преобразования. По максимальным амплитудам вазомоций в соответствующем частотном диапазоне выделяли активные (тонусформирующие) механизмы контроля кровотока – эндотелиальный (Аэ), нейрогенный (Ан), миогенный (Ам) – и пассивные факторы МЦ – дыхательный (Ад) и пульсовой (Ас). Амплитуды модуляций кровотока оценивали в условных перфузионных единицах (перф. ед.). С целью снижения влияния нестандартных условий проведения исследований использовалась нормировка амплитуд ритмов относительно средней модуляции кровотока $A/3\sigma$ [15]. Расчетным способом определяли показатель шунтирования кровотока ($ПШ=Ан/Ам$, ед.); показатель нутритивного кровотока ($М_{нутр}=ПМ/ПШ$, ед.), коррелирующий с плотностью капилляров [16]; миогенный тонус ($МТ=(СКО \cdot А_{Дср})/(Ам \cdot ПМ)$, ед., где $A_{Дср}$ – среднее артериальное давление), показатель, отражающий преимущественно тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров; нейрогенный тонус ($НТ=(СКО \cdot А_{Дср})/(Ан \cdot ПМ)$, ед.), дающий представление о функциональном состоянии мелких артериол [15]. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК, %) и показатель максимальной гемоперфузии в условиях реактивной гиперемии (ПМмакс, перф. ед.), указывающий на выраженность структурной rareфикации микрососудистого русла [13].

По методу [13] определяли гемодинамические типы МЦ (ГТМ): нормоциркуляторный (НГТМ), гиперемический (ГГТМ), спастический (СГТМ), застойно-стазический (ЗГТМ).

Полученные результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7» (StatSoft, USA). Для анализа распределения полученных данных применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение почти всех изучаемых данных не соответствовало нормальному, для оценки различий показателей использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп.

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-й процентиль и 75-й процентиль. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$. Для сопоставления относительных показателей использовался критерий χ^2 . Представленное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Исследование было одобрено Комитетом по биометрической этике Тюменского кардиологического научного центра (протокол № 131 от 15.05.2017 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка параметров базального кровотока у пациентов с АГ демонстрирует статистически значимое снижение у них показателя тканевой гемоперфузии (ПМ) по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1).

Поскольку изменение величины ПМ обусловлено влиянием многих факторов, однозначно трактовать его физиологическое значение без дополнительных данных весьма затруднительно. Вместе с тем отсутствие статистически значимого различия между исследуемыми группами величины показателя средней модуляции колебаний кровотока (СКО) свидетельствует о том, что аналогичная интенсивность функционирования факторов контроля МЦ обеспечивает у пациентов с АГ меньшее кровенаполнение МСР, т. е. является менее продуктивной.

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока показал снижение у пациентов с АГ нормированных показателей амплитуды модуляций в миогенном частотном диапазоне ($Ам/3\sigma$) ($p=0,005$). Это указывает на повышение тонуса микрососудов прекапиллярного сегмента МСР, что находит подтверждение в статистически значимом ($p=0,01$) увеличении показателя миогенного тонуса (МТ). Окклюзионная проба продемонстрировала снижение у пациентов с АГ показателя резерва капиллярного кровотока (РКК) на 12,5 % ($p=0,05$) и сокращение тканевой перфузии в условиях реактивной гиперемии (ПМмакс) на 17,4 % ($p=0,009$), что может быть обусловлено структурной rareфикацией микрососудов и согласуется с результатами исследования [13]. Констрикция прекапиллярных сфинктеров и разрежение МСР закономерно приводят к ограничению плотности капилляров. На последнее указывают более низкие значения у пациентов с АГ показателя $М_{нутр}$, по сравнению с групповыми данными здоровых ($p=0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что функциональное состояние МСР у пациентов с АГ отличается существенными изменениями, характеризующимися констрикцией сосудов прекапиллярного сегмента МЦ, уменьшением плотности капилляров и ограничением резерва тканевой гемоперфузии.

С целью уточнения дополнительного патофизиологического вклада в функциональное состояние

Показатели ЛДФ у здоровых и пациентов с АГ

Table 1

Parameters of laser Doppler flowmetry in healthy individuals and AH patients

Показатель	Здоровые (n=37)	Пациенты с АГ (n=94)	p
ПМ, перф. ед.	7,9 [6,0; 9,0]	5,3 [4,7; 6,4]	0,001
СКО, перф. ед.	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,3]	0,23
Мнутр, ед.	6,1 [4,9; 8,5]	4,6 [3,5; 5,6]	0,001
ПМмакс, перф. ед.	14,4 [11,4; 15,8]	11,9 [9,5; 14,2]	0,009
РКК, %	216,3 [168,0; 254,9]	189,2 [172,9; 207,9]	0,05
НТ, ед.	21,0 [18,7; 35,8]	35,9 [27,5; 42,2]	0,05
МТ, ед.	21,1 [18,7; 35,8]	44,2 [32,9; 61,5]	0,01
ПШ, ед.	1,1 [1,0; 1,5]	1,2 [1,0; 1,6]	0,2
Аэ/3σ, перф. ед.	15,4 [12,1; 18,7]	14,0 [10,6; 17,3]	0,16
Ан/3σ, перф. ед.	17,5 [13,9; 20,1]	16,4 [12,9; 20,3]	0,37
Ам/3σ, перф. ед.	15,5 [11,9; 18,5]	11,6 [9,1; 15,1]	0,005
Ад/3σ, перф. ед.	8,0 [5,1; 10,4]	8,9 [5,8; 15,1]	0,22
Ас/3σ, перф. ед.	12,2 [8,8; 16,7]	11,9 [9,0; 19,9]	0,41
АДс, мм рт. ст.	115,0 [110,0; 120,0]	135,0 [125,0; 150,0]	0,001
АДд, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 80,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,001
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	5,8 [5,0; 6,6]	0,03
ХСЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]	0,001
ХСЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,4; 3,3]	3,8 [3,0; 4,5]	0,001

Примечание: здесь и далее результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, 25–75-й проценти. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$. АДс – артериальное давление систолическое; АДд – артериальное давление диастолическое; Аэ/3σ, Ан/3σ, Ам/3σ, Ад/3σ, Ас/3σ – нормированные амплитудные показатели кровотока в различных частотных диапазонах; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; НТ, МТ – нейрогенный и миогенный тонус, ОХС – общий холестерин крови, перф. ед. – перфузионные единицы; ПМ – показатель микроциркуляции; ПМмакс – максимальный уровень гемоперфузии; ПШ – показатель шунтирования; РКК – резерв капиллярного кровотока; СКО – среднее квадратическое отклонение; ХСЛПВН – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

МЦ-картины повышенного содержания в крови ХСЛПНП, пациенты с АГ были разделены на две группы: 1-я – пациенты с уровнем ХСЛПНП $\leq 3,5$ ммоль/л (n=35), 2-я – с концентрацией ХСЛПНП $> 3,5$ ммоль/л (n=59). Поскольку нормальные, по современным представлениям, значения ХСЛПНП ($< 2,6$ ммоль/л) у пациентов АГ встречаются нечасто, то для обеспечения достаточной выборки исследуемых в группах границей деления пациентов на группы выбрано значение ХСЛПНП 3,5 ммоль/л. Следует подчеркнуть, что в 1-й группе пациентов медианный уровень содержания данного липопротеида приближался к нормальным показателям – 2,8 [2,6; 3,3] ммоль/л.

Как следует из данных табл. 2, группы были равнозначны по возрасту, полу, степени АГ, отличаясь лишь несколько более высокими значениями ИМТ в 1-й группе (+11 %).

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока продемонстрировал статистически значимое снижение у пациентов 2-й группы нормированных показателей амплитуды флуксуций в эндотелиальном (Аэ/3σ) и миогенном (Ам/3σ) частотных диапазонах, по сравнению с показателями у

пациентов 1-й группы, на 19,7 и 9,1 % соответственно (табл. 3). Снижение амплитуды вазомоций в диапазоне миогенной активности свидетельствует о возросшем тоне метартериол и прекапиллярных сфинктеров, что еще более ограничивает поступление крови в капиллярную сеть. Это находит подтверждение в выраженной тенденции к снижению показателя Мнутр в группе пациентов с гиперхолестеринемией, коррелирующего с плотностью капилляров [15, 16]. Констрикция прекапиллярного сегмента МЦ сочетается с ослаблением вазотонического контроля артериол симпатической нервной системой, на что указывает увеличение модуляций кровотока в нейрогенном частном диапазоне (Ан/3σ) у пациентов 2-й группы ($p=0,04$). Обнаруженные сдвиги в МСР создают условия для интенсификации кровотока по артериоло-веноулярным анастомозам в обход нутритивной системы, что согласуется с обнаруженной тенденцией к увеличению показателя шунтирования у данного контингента лиц, не достигшего, однако, уровня статистической значимости. Снижение амплитуды эндотелиальных вазомоций у пациентов 2-й группы дает основание говорить об эндотелиальной дисфункции

Таблица 2

Клинико-демографические показатели больных АГ с различным уровнем ХСЛПНП

Table 2

Clinical and demographic parameters of AH patients with different LDL-CH level

Параметр	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=59)	p
Возраст, лет	57,0 [49,0; 61,0]	54,3 [48,0; 60,0]	0,51
М/Ж, n (%)	47 (79,7) / 11 (20,33)	30 (85,6) / 5 (14,39)	0,47
ИМТ, кг/м ²	32,3 [28,7; 33,0]	28,5 [26,9; 33,4]	0,038
Курение, %	29,8	23,3	0,52
ХСН, n (%)	21 (35,6)	14 (40,0)	0,56
АДс, мм рт. ст.	140,0 [137,5; 155,0]	135,0 [125,0; 150,0]	0,095
АДд, мм рт. ст.	95,0 [90,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]	0,09
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,3]	6,3 [5,8; 6,8]	0,001
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	0,69
ХСЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,6; 3,3]	4,4 [3,8; 4,9]	0,001

Примечание: Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; М – мужчины; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Показатели ЛДФ у пациентов с АГ с различным уровнем ХСЛПНП

Table 3

LDF parameters in AH patients with different levels of LDL-CH level

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=59)	P
ПМ, перф. ед.	5,8 [4,7; 7,8]	5,2 [4,7; 6,2]	0,29
Мнутр, ед.	4,7 [3,8; 5,8]	4,3 [3,5; 5,1]	0,11
ПМмакс, перф. ед.	12,1 [9,7; 14,2]	10,3 [8,8; 12,3]	0,031
РКК, %	199,1 [180,7; 223,0]	181,1 [166,1; 204,2]	0,044
НТ, ед.	42,2 [34,5; 49,3]	39,8 [29,0; 57,9]	0,59
МТ, ед.	54,4 [34,8; 69,7]	46,2 [33,2; 67,0]	0,64
ПШ, ед.	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,0; 1,7]	0,07
Аэ/3σ, перф. ед.	15,4 [10,2; 17,4]	12,4 [10,3; 15,3]	0,045
Ан/3σ, перф. ед.	14,9 [11,2; 19,4]	17,0 [14,2; 21,6]	0,04
Ам/3σ, перф. ед.	12,5 [10,1; 19,8]	11,3 [8,4; 14,7]	0,047
Ад/3σ, перф. ед.	8,8 [5,9; 15,1]	9,0 [5,7; 15,2]	0,98
Ас/3σ, перф. ед.	11,2 [7,7; 20,3]	13,5 [9,4; 19,9]	0,19

с дефицитом выработки NO. Об этом убедительно свидетельствуют результаты ранее проведенных исследований, в которых была доказана взаимосвязь колебаний кровотока с пиком 0,01 ГЦ с синхронным изменением концентрации NO [17, 18].

Таким образом, сочетание АГ с повышенным уровнем атерогенных липопротеидов сопровождается более выраженными явлениями дисфункции эндотелия, что находит подтверждение в изменении других параметров МЦ-картины. Так, статистически значимое снижение показателя РКК, отражающего прирост тканевой гемоперфузии за счет расширения сосудов в условиях постокклюзионной реактивной гиперемии, в значительной мере обусловлен нарушением процессов NO-зависимой вазодилатации [13, 19]. У пациентов с повышенным содержанием

ХСЛПНП выявлены более низкие (на 14,95 %; $p=0,031$), по сравнению с альтернативной группой исследуемых лиц, значения максимальной тканевой перфузии (ПМмакс), обусловленные структурной rareфикацией МСР [13, 20].

При анализе так называемых пассивных механизмов МЦ можно отметить увеличение нормированных показателей амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ас/3σ) у пациентов 2-й группы на 17 % по сравнению с 1-й группой пациентов, не достигшего, однако уровня статистической значимости. Данный факт свидетельствует о тенденции к повышению притока крови в МЦР и может быть расценен как компенсаторный фактор.

Представление об эффективности МЦ дает сопоставление суммарной доли участия активных (тонусформирующих) и пассивных механизмов регуляции

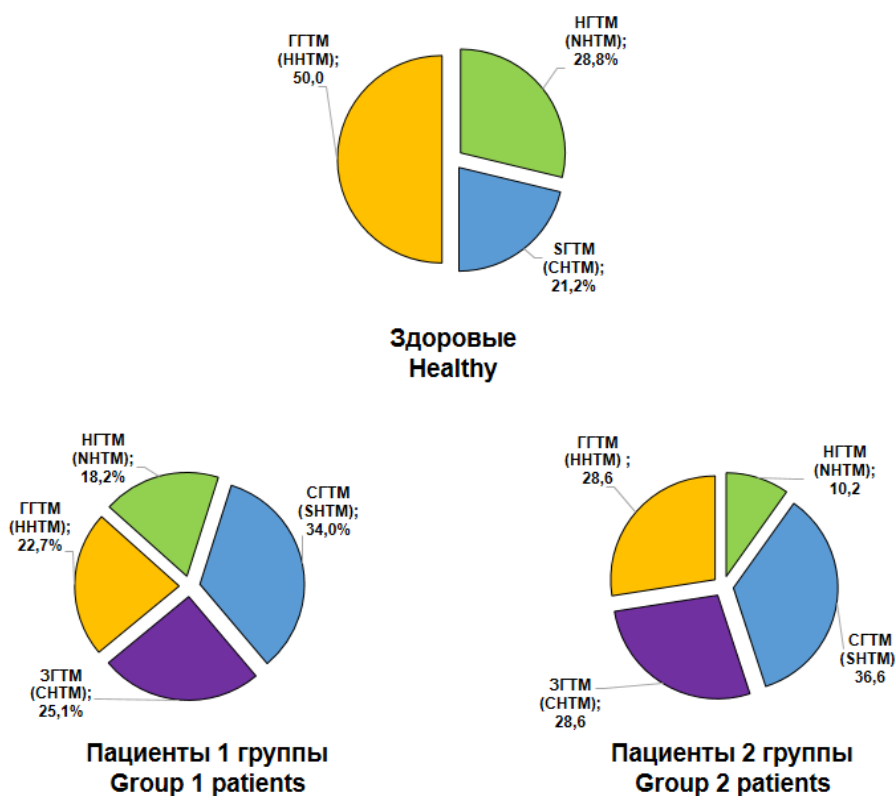


Рис. 1. Частота встречаемости различных гемодинамических типов микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с АГ 1-й и 2-й групп: НГТМ – нормоциркуляторный; ГГТМ – гиперемический; СГТМ – спастический; ЗГТМ – застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции

Fig. 1. Prevalence of various hemodynamic types of microcirculation in healthy individuals and AH patients of Gr. 1 and Gr. 2: НГТМ – normocirculatory; ГГТМ – hyperemic; СГТМ – spastic; ЗГТМ – congestive-stasical

микрокровотока. Так, показатель индекса эффективности микроциркуляции $((A_3 + A_n + A_m) / (A_d + A_c))$ у здоровых лиц составил 2,27 [1,64; 3,20] ед., у пациентов 1-й группы – 1,80 [1,14; 2,53] ед. ($p=0,03$), а у пациентов 2-й группы – 1,65 [1,21; 2,54] ед. ($p=0,02$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что АГ сопровождается угнетением тонко регулируемых факторов контроля тонуса, прогрессирующим при ее сочетании с атерогенной гиперлипидемией.

Анализ распространенности различных ГТМ выявил низкую встречаемость у пациентов 2-й группы наиболее сбалансированного нормоциркуляторного ГТМ (10,2 против 18,2 % в 1-й группе пациентов и 28,8 % у здоровых). Застойно-стазический вариант ГТМ, ассоциирующийся с неблагоприятным прогнозом [20], обнаружен у 28,6 % пациентов с АГ и повышенным уровнем ХСЛПНП, у пациентов 1-й группы данный ГТМ выявлен у 25,1 %. В группе здоровых лиц ЗГТМ не зарегистрирован (рис. 1).

На рис. 2 показаны амплитудно-частотные вейвлет-спектры осцилляций микрокровотока у пациентов с АГ с более низким (2,4 ммоль/л) (рис. 2, а) и более высоким (5,1 ммоль/л) (рис. 2, б) уровнем ХСЛПНП. В первом случае тканевая гемоперфузия обеспечивалась преимущественно эндотелиальным ($A_3 - 0,33$ перф. ед.) и миогенным ($A_m - 0,59$ перф. ед.) факторами гемоперфузии. У второго больного амплитуда колебаний кровотока в эндотелиальном и миогенном частотных диапазонах была существенно ниже (0,14 и 0,08 перф. ед. соответственно). Данные

сдвиги ЛДФ-граммы сочетаются с показателями, которые можно трактовать как повышение тонуса прекапиллярных сфинктеров (МТ 35,7 ед. против 17,2 ед. у пациента А) и ограничение нутритивного кровотока (Мнутр 4,4 ед. против 5,1 ед. у пациента А). Кроме того, у пациента с гиперхолестеринемией отмечен втрое более высокий уровень непродуктивного артериоло-венулярного шунтирования в обход нутритивного русла. Данный пример демонстрирует значительно более выраженные изменения тканевого кровотока при сочетании АГ с высокой концентрацией ХСЛПНП в крови.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают факт выраженных функциональных нарушений МЦ у пациентов с АГ: повышение тонуса сосудов прекапиллярного сегмента и, как следствие, уменьшение нутритивного кровотока, депрессии резервных вазодилаторных возможностей МСР, снижение плотности микрососудов. Сочетание двух факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний – АГ и атерогенной гиперлипидемии – демонстрирует существенно более выраженные изменения, по сравнению с изолированной АГ, характеризующиеся, прежде всего, снижением вклада эндотелиального фактора контроля микрогемоперфузии, которое следует расценивать как проявление эндотелиальной дисфункции. Кроме того, отмечено еще большее увеличение тонуса метартериол и прекапиллярных

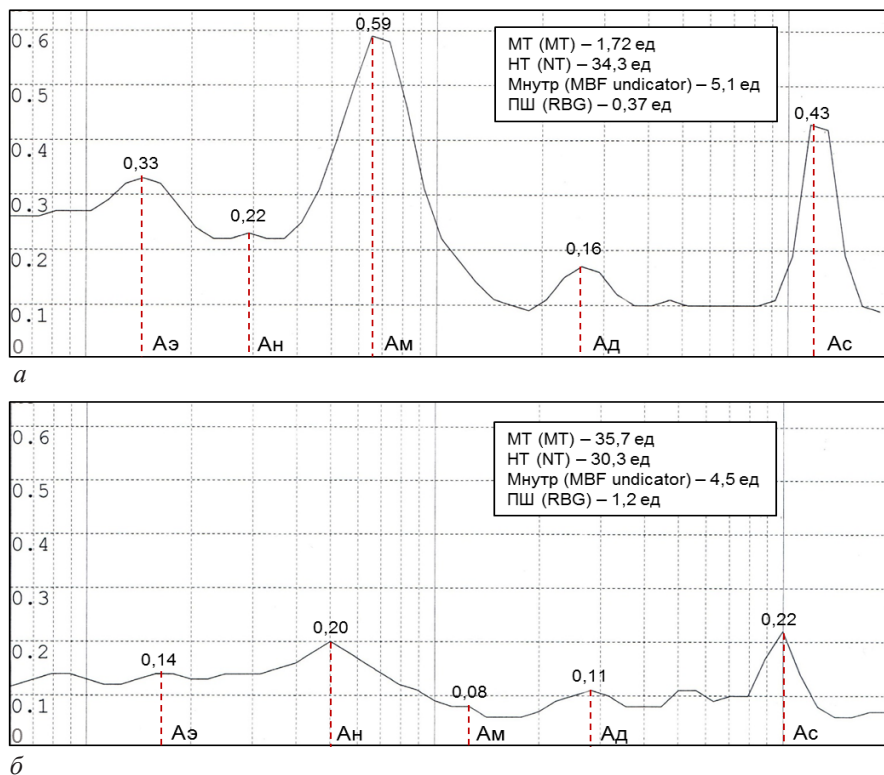


Рис. 2. ЛДФ-граммы пациентов с АГ с более низким (а) и высоким (б) уровнем ХСЛПНП в крови (вейвлет-преобразование): Аэ – эндотелиальная; АН – нейрогенная; АМ – миогенная; АД – дыхательная; Ас – пульсовая амплитуды кровотока; Мнутр – нутритивный кровоток; МТ – миогенный тонус; НТ – нейрогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования

Fig. 2. LDF-grams of AN patients with lower (a) and higher (б) levels of LDL-CH in the blood (wavelet transform): Аэ – endothelial; АН – neurogenic; АМ – myogenic; АД – respiratory-venular; Ас – pulse-cardial; МВнутр – indicator of nutritive blood flow; МТ – myogenic tone; НТ – neurogenic tone; ПШ – bypass index

сфинктеров, что создает условия для ограничения капиллярного кровотока и интенсификации шунтирования крови в обход нутритивного русла по артериоло-венулярным анастомозам. Снижение продукции эндотелием вазодилатирующих агентов и преобладание активности вазоконстрикторных факторов сопровождается сокращением мощности резервного потенциала МСР. Выявленное при этом нарушение механизмов активного контроля микрогемодинамики у пациентов с сочетанием АГ и гиперхолестеринемии характеризуется формированием сложного взаимоотношения факторов регуляции с развитием спастико-атонического состояния МСР, усугубляющего гемодинамические и капиллярно-тканевые метаболические процессы.

Таким образом, полученные данные во многом согласуются с ранее проведенными исследованиями МЦ при АГ. Однако, несмотря на однонаправленность функциональных сдвигов периферического кровотока, комбинация АГ с атерогенной гиперхолестеринемией демонстрирует более выраженные изменения, охватывающие практически все звенья МСР. Описанные нарушения МЦ не специфичны для какой-либо конкретной патологии, однако тот факт, что структурные и функциональные изменения на уровне МСР кожи ассоциированы со степенью тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, ЛДФ может быть полезна как метод ранней объективной оценки прогноза в клинике. Это предполагает проведение исследований с целью разработки наиболее инфор-

мативных и воспроизводимых показателей функционального состояния МСР.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие принципам этики / Adherence to ethical standards

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации ВМА. Исследование было одобрено Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол № 131 от 15.05.2017 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем / The study was conducted in accordance with Good clinical practice and Declaration of Helsinki VMA guidelines. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center (protocol № 131 from 15.05.2017).

Литература / References

1. Ткаченко Е. И., Петраш В. В., Орешко Л. С. и др. Факторы риска развития атеросклероза в онтогенезе // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 6. – С. 192–215. [Tkachenko EI, Petrash VV, Oreshko LS, Pina LV, Litaeva MP. The risk factors of atherosclerosis

development in ontogenesis // *Actual problems of science and education*. 2016;(6):192–215. (In Russ.).

2. Пристром А. М. Ключевые позиции в Рекомендациях Международного общества артериальной гипертензии 2020 года // *Мед. новости*. – 2020. – Т. 311, № 8. – С. 21–28. [Prystrom AM. Key positions in the Recommendations of the International society of hypertension 2020 // *Medical news*. 2020;311(8):21–28. (In Russ.).]

3. Латфуллин И. А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017. – 426 с. [Latfullin IA. Coronary artery disease: main risk factors, treatment. Kazan, Kazan university Press, 2017:426. (In Russ.).]

4. Парфенова Н. С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // *Мед. академ. журн.* – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 23–36. [Parfenova NS. The role of endothelium in atherogenesis: dependence of atherosclerosis development on the properties of vessel endothelium // *Medical academic journal*. 2020;20(1):23–36. (In Russ.). Doi: 10.17816/MAJ25755.

5. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update // *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18):4411. Doi: 10.3390/ijms20184411.

6. Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(2):4–15. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

7. Подзолков В. И., Королева Т. В., Писарев М. В. и др. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 591–597. [Podzolkov VI, Koroleva TV, Pisarev MV, Kudryavtseva MG, Zateyshchikova DA. Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):591–597. (In Russ.). Doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597.

8. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилгородская, А. А. Щендрыгина // *Кардиология и сердечно-сосуд. хир.* – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 49–56. [Belenkov IuN, Privalova EV, Danilgoraskaia IuA, Shchendrygina AA. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy // *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;5(2):49–56. (In Russ.).]

9. Penna GL, Garbero R, Neves MF, Oigman W, Bottino DA, Bouskela E. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction // *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(5):613–618. Doi: 10.1590/s1807-59322008000500008.

10. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 44–52. [Vasiliev AP, Streltsova NN. Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes

mellitus // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(4):44–52. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.

11. Куликов Д. А., Глазков А. А., Ковалева Ю. А. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. – 2017. – № 4. – С. 279–285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes // *Diabetes mellitus*. 2017; 20(4):279–285. (In Russ.). Doi: 10.14341/DM8014.

12. Dubiel M, Królczuk J, Gąsowski J, Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // *Cardiol J*. 2011;18(3):270–276.

13. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. – М.: Визарт, 2004. – 136 с. [Makolkin VI. Microcirculation in Cardiology. Moscow, WizArt, 2004:136. (In Russ.).]

14. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. реком.: реком. ФМБА России / В. И. Козлов, В. А. Дуванский, Г. А. Азизов, В. В. Сидоров. – М., 2014. [Kozlov VI, Duvanskij VA, Azizov GA, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry (LDF). and optical tissue oximetry (OTO) in assessment of microcirculation and disorders. Methodical recommendations. Guidelines of Federal Medical and Biological Agency of Russia. Moscow, 2014. (In Russ.).]

15. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.).]

16. Крупаткин А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // *Физиология человека*. – 2007. – Т. 33, № 5. – С. 93–101. [Krupatkin AI. Dinamicheskii kolebatel'nyi kontur regulyatsii kapillyarnoi gemodinamiki // *Fiziologiya cheloveka*. 2007;5(33):3–101. (In Russ.).]

17. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // *Microvasc Res*. 2003;65(3):160–171. Doi: 10.1016/s0026-2862(03)00006-2.

18. Исследование эндотелийзависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека / И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова, Н. К. Чемерис // *Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2006. – Т. 92, № 12. – С. 1429–1435. [Tikhonova IV, Tankanag AV, Kossiakova NI, Chemeris NK. Study of endothelium-dependent blood oscillations in the human skin microcirculatory bed // *Russian journal of physiology*. 2006;92(12):1429–1435. (In Russ.).]

19. Binggeli C, Lukas E, Spieker LE, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D, Lüscher TF, Noll G. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? // *J Am Coll Cardio*. 2003;42(1):71–77. Doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9.

20. Serné EH, Gans RO, Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // *Hypertension*. 2001;38(2):238–42. Doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.

21. Функциональные особенности и клинико-прогностическое значение различных гемодинамических типов микро-

циркуляции у больных артериальной гипертонией / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова, Е. Л. Зыкова // Уральский мед. журн. – 2008. – № 9. – С. 90–95. [Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, Zyкова EL. Functional aspects and clinical and prognostic value of various hemodynamic microcirculation types in patients with arterial hypertension // Ural'skij medicinskij zhurnal. 2008;49(9):90–95. (In Russ.)].

Информация об авторах

Стрельцова Нина Николаевна – научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net.

Васильев Александр Петрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения артериальной

гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net.

Authors information

Streltsova Nina N. – Scientific Researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net.

Vasiliev Alexander P. – MD, PhD Scientific Head of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net.