

О.В. Каменская, А.А. Карпенко,  
А.С. Клиноква, Л.М. Булатецкая, Е.Н. Левичева, Г.А. Зейдлиц

## Функциональное состояние периферического микроциркуляторного кровотока у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей

ФГБУ «ННИИПК  
им. акад. Е.Н. Мешалкина»  
Минздравсоцразвития  
России, 630055,  
Новосибирск,  
ул. Речуновская, 15,  
cpsc@nncpr.ru

УДК 616.13:004.6:612.135  
ВАК 14.01.26

Поступила в редакцию  
10 января 2012 г.

© О.В. Каменская,  
А.А. Карпенко,  
А.С. Клиноква,  
Л.М. Булатецкая,  
Е.Н. Левичева,  
Г.А. Зейдлиц, 2012

Исследован периферический микроциркуляторный кровоток (МЦК) методом лазерно-доплеровской флоуметрии у 118 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) IIБ–IV стадии по классификации Покровского – Фонтейна. Цель исследования – оценить функциональное состояние периферического МЦК в зависимости от стадии хронической ишемии нижних конечностей. У пациентов с ХИНК III–IV стадии отмечены наиболее низкие исходные показатели МЦК (менее 5 мл/100 г/мин) по сравнению с пациентами с ХИНК IIБ стадии. По мере прогрессирования ХИНК снижаются резервные возможности периферического МЦК, что отражается в наиболее низкой постокклюзионной гиперемической реакции у пациентов с ХИНК III–IV стадии. Ключевые слова: микроциркуляция; атеросклероз; ишемия нижних конечностей.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (АНК) в настоящее время занимает третье место по частоте органной локализации после поражения коронарных артерий и артерий головного мозга. Увеличение количества больных ставит данную патологию в ряд острых проблем современной медицины и приобретает социальную значимость [9].

Кроме распространенного поражения АНК, на эффективность восстановления кровообращения в конечности после реконструктивных операций влияет степень поражения микроциркуляторного русла (МЦР) в ишемизированных тканях. Несостоятельность капиллярного кровообращения является одним из ведущих факторов в развитии грубых трофических нарушений у пациентов данной нозологии [10]. Поскольку при облитерирующих заболеваниях АНК к критической ишемии мягких тканей и, как следствие этого, к потере конечности могут привести как нарушение кровотока по магистральным сосудам, так и необратимые изменения в МЦР, то изучение микроциркуляции периферических тканей в настоящее время является наиболее актуальным. При этом особую важность приобретает исследование микроциркуляции при тяжелых формах хронической артериальной недостаточности

нижних конечностей [11]. Цель работы – оценка функционального состояния периферического МЦК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в зависимости от стадии ишемии нижних конечностей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 118 пациентов мужского пола с мультифокальным, облитерирующим атеросклерозом АНК, ХИНК IIБ–IV стадии по классификации Покровского – Фонтейна. Средний возраст составил  $60,80 \pm 0,84$  года. Критерии исключения – наличие хронической венозной недостаточности, сахарного диабета.

У всех пациентов, по данным ангиографии, установлено хирургически значимое поражение АНК, и они поступили в ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России на плановое оперативное лечение в объеме прямой и непрямо́й реваскуляризации. До оперативного лечения больным проведены лазерно-доплеровская флоуметрия (ЛДФ) нижних конечностей, общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного спектра.

*Динамика показателей**МЦК при проведении окклюзионной пробы**у больных ХИНК**IIБ–IV стадии**\* статистически**значимые различия**между группами (p<0,05)*

Группы больных (ХИНК)	МЦК <sub>фон'</sub> мл/100 г/мин	СКО	МЦК <sub>макс'</sub> мл/100 г/мин	РКК, %
I (IIБ стадия), n = 68	11,20±0,87*	1,50±0,12*	19,80±1,15*	234,70±22,88
II (III–IV стадия), n = 500	4,80±0,90	0,80±0,17	10,20±1,63	199,60±15,12

Микроциркуляторный кровоток нижних конечностей регистрировали с использованием лазерно-доплеровского флоуметра («Transonic Systems Inc», США) с набором поверхностных датчиков типа «R» (rite angle). Исследование проводили в положении лежа при температуре окружающей среды 24 °С на подошвенной поверхности ногтевой фаланги первого пальца стопы. На каждом сегменте ЛДФ-граммы определяли среднее арифметическое значение показателя перфузии в МЦР (М) и среднее квадратичное отклонение (СКО) величины М – амплитуды колебаний кровотока от среднего потока крови М. Поскольку ЛДФ-грамма представляет собой суперпозицию большого числа различных колебательных процессов, совершаемых эритроцитами в исследуемых тканях, то величина СКО является важной характеристикой состояния тканевого кровотока, определяющей вариабельность микроциркуляции [6].

Для оценки функционального состояния, а также определения реактивности и резервов МЦК применяли функциональные пробы: окклюзионную и дыхательную. Окклюзионная проба позволяет оценить функциональные резервы капиллярного русла, реактивность гладкомышечных клеток прекапиллярного звена [2, 6]. Для ее проведения на область голени накладывали манжетку от аппарата для измерения артериального давления, в течение одной минуты регистрировали исходный уровень МЦК, затем создавали окклюзию путем нагнетания давления в манжете до уровня 200 мм рт. ст. в течение трех минут. После прекращения окклюзии запись ЛДФ продолжали до полного восстановления микроциркуляции до исходного уровня. С помощью окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК), который в процентном отношении к исходному уровню показывает прирост кровотока в фазу постокклюзионной гиперемии:  $(\text{МЦК}_{\text{макс}} - \text{МЦК}_{\text{фон}}) \times 100\% / \text{МЦК}_{\text{фон}}$ , где МЦК<sub>фон</sub> – исходная фоновая величина МЦК; МЦК<sub>макс</sub> – максимальное значение МЦК, зарегистрированное в период постокклюзионной гиперемии.

Параметр МЦК<sub>макс</sub> характеризует степень сохранности NO-синтазного механизма вазодилатации [15] и составляет в норме, по мнению различных авторов, около 300% [2, 4]. Также рассчитывали время достижения МЦК<sub>макс</sub> (с) с момента снятия окклюзии. Этот параметр характеризует реактивность микрососу-

дов прекапиллярного звена [2]. Согласно литературным данным, его значения у здоровых лиц достигаются в первые 25–40 с после снятия окклюзии [7].

Дыхательная проба служит для оценки функции рефлекторной активности симпатических волокон, поскольку известно, что глубокий вдох сопровождается активацией сосудосуживающих эфферентных симпатических волокон и снижением перфузии [8]. При ее проведении регистрировали МЦК<sub>фон</sub> в течение одной мин, затем реакцию МЦК в ходе 15-секундной задержки дыхания на высоте глубокого вдоха, после чего испытуемый делал выдох и восстанавливал спокойное дыхание в течение одной мин. Результаты оценивали по двум параметрам: МЦК<sub>фон</sub> и ΔМЦК – уровню снижения МЦК при дыхательной пробе по отношению к исходному фону в процентах. Реактивность кровотока при дыхательной пробе рассчитывали по формуле:  $\Delta\text{МЦК} = \text{МЦК}_{\text{мин}} / \text{МЦК}_{\text{фон}} \times 100\%$ , где МЦК<sub>мин</sub> – минимальная величина МЦК, зарегистрированная в период глубокого вдоха; МЦК<sub>фон</sub> – исходная величина МЦК. По литературным данным, у здоровых людей уровень МЦК кожи подушечки первого пальца нижней конечности на высоте вдоха по отношению к исходному фону должен составлять около 40% [2].

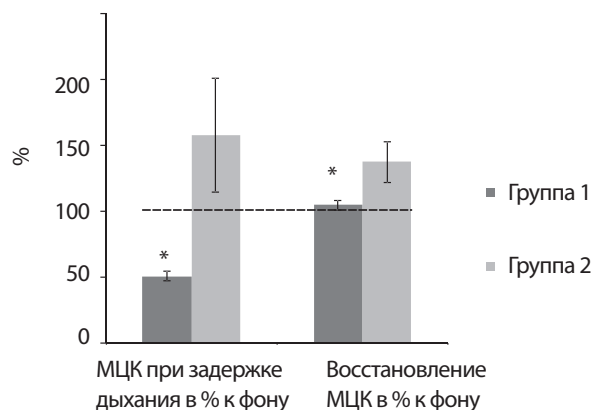
Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего (M±m). Для определения различий между группами использовали непарный t-критерий Стьюдента. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при уровне значимости p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Больные были разделены на две группы: в I группу вошли 68 пациентов с ХИНК IIБ стадии, II группу составили 50 пациентов с ХИНК III–IV стадии. Средний возраст больных в I группе 60,80±0,84 года, во II группе 61,40±1,07 года. По возрасту и антропометрическим показателям группы пациентов сопоставимы между собой.

При анализе состояния периферического МЦК выявлено, что на пораженной конечности у больных II группы МЦК<sub>фон</sub> был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами I группы (p<0,05) и составил менее 5 мл/100 г/

Показатели МЦК при пробе с задержкой дыхания у пациентов I группы с ХИНК IIB стадии и у пациентов II группы с ХИНК III–IV стадии»  
\* Статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).



мин. Следует отметить, что среднее значение СКО, характеризующее вариабельность кровотока, также статистически значимо ниже в этой же группе пациентов (таблица).

Функциональная проба позволяет оценить состояние резервных возможностей периферического МЦК. После снятия окклюзии в норме в течение первой минуты должна наблюдаться гиперемическая реакция, которая обусловлена способностью сосудов МЦР к дилатации в ответ на ишемический стимул. В нашем исследовании гиперемическая реакция на первой минуте после окклюзии сосудов достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдалась в I группе (41% пациентов) по сравнению со II группой (24% пациентов). Максимальное значение МЦК статистически значимо выше у пациентов этой же группы. При этом у пациентов обеих групп МЦК<sub>макс</sub> регистрировалась только на второй минуте восстановления кровотока, что составило  $94,00 \pm 6,04$  и  $91,80 \pm 10,83$  с соответственно ( $p > 0,05$ ). Показатели РКК в I группе больных в среднем были выше по сравнению с пациентами II группы ( $p > 0,05$ ) (таблица). Таким образом, наиболее низкие резерв вазодилатации микрососудов и показатель вариабельности кровотока отмечали у пациентов II группы с ХИНК III–IV стадии, в этой же группе процент частоты встречаемости постокклюзионной гиперемической реакции в первую минуту был ниже по сравнению с I группой больных с ХИНК IIB стадии.

При анализе дыхательной пробы, отражающей рефлекторное увеличение нейрогенного компонента базального тонуса сосудов, выявлено, что у пациентов I группы на высоте вдоха МЦК<sub>мин</sub> на пораженной конечности составлял  $51,10 \pm 3,94\%$  от исходного фона, что характеризует умеренное снижение реактивности микрососудов на симпатический стимул. При этом в I группе у двух пациентов (3% случаев) отмечена парадоксальная реакция, выражающаяся в повышении уровня МЦК на высоте вдоха. Во II группе пациентов парадоксальная реакция зарегистрирована у 11 больных (22% случаев), в результате чего средние значения МЦК на высоте вдоха соста-

вили  $158,0 \pm 43,3\%$  от исходного фона и были статистически значимо выше, чем в I группе ( $p < 0,05$ ) (рисунок). В первую минуту восстановления показатели МЦК в процентах к исходному фону в I группе приближались к первоначальному уровню, в то время как во II группе пациентов они оставались выше исходного фона и статистически значимо отличались от II группы ( $p < 0,05$ ).

При сравнительном анализе биохимических показателей крови с определением липидного спектра статистически значимых отличий между группами не выявлено. При этом липидный статус пациентов обеих групп был нарушен: в I и II группах содержание триглицеридов составило  $1,88 \pm 0,11$  и  $1,92 \pm 0,23$  ммоль/л, липопротеидов низкой плотности  $3,75 \pm 0,23$  и  $3,51 \pm 0,17$  ммоль/л; коэффициент атерогенности –  $4,95 \pm 0,24$  и  $4,72 \pm 0,29$  отн. ед. соответственно. Следует отметить, что сравнение результатов общего клинического анализа крови показало, что во II группе пациентов с ХИНК III–IV стадии среднее значение содержания тромбоцитов статистически значимо выше по сравнению с I группой ( $285,90 \pm 15,31\%$ ), в то время как в I группе содержание тромбоцитов составило  $241,80 \pm 10,67\%$  ( $p < 0,05$ ). По остальным показателям общего клинического анализа крови статистически значимых отличий не выявлено.

Таким образом, у пациентов I группы с ХИНК IIB стадии отмечено умеренное снижение реактивности микрососудов на симпатический стимул. У больных II группы с ХИНК III–IV стадии выявлено нарушение реактивности микроциркуляторного звена на дыхательную пробу в виде парадоксальной реакции венуло-артериолярных сосудов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метода фотоплетизмографии у больных ХИНК изучали патогенетические механизмы развития нарушений микроциркуляции. В этих работах показано, что по мере прогрессирования заболевания давление на

артериальном и венозном участке капилляра выравнивается и возникает капилляростаз, являющийся центральным патогенетическим звеном ХИНК, при этом регистрируют значительное снижение парциального давления кислорода [14]. В нашем исследовании вышеприведенные нарушения в системе микроциркуляции выразились в наиболее низкой объемной скорости периферического кровотока у больных ХИНК III–IV стадии.

Однако нарушения микроциркуляции обусловлены не только поражением капиллярного русла, но и выраженными нарушениями гидродинамики крови. Снижается деформирующая способность эритроцитов. Их жесткость наряду с замедлением скорости тока крови приводит к динамической агрегации, что еще больше усугубляет ишемию ткани [3]. В нашей работе между пациентами с ХИНК IIБ и III–IV стадий не выявлено статистически значимых отличий по показателям клинического анализа крови, кроме содержания тромбоцитов. При этом необходимо отметить, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба [5]. Это следует учитывать для профилактики осложнений атеросклероза.

При хронических облитерирующих заболеваниях АНК происходят морфо-функциональные изменения микроциркуляции крови, включающие структурные изменения микрососудов. По мере прогрессирования ишемии суживается просвет микрососудов, деформируются венулы, изменяется форма капиллярных петель, усиливается их извитость, появляются признаки неравномерности просвета капилляров [1]. В то же время неоспоримо, что эндотелиальная дисфункция – первое звено в развитии атеросклероза. Нарушение функции сосудистого эндотелия сопровождается изменениями в содержании эндотелинов, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO). Наряду со снижением концентрации вазодилататоров, отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов [12].

Как известно, реактивная постокклюзионная гиперемия является защитным адаптивным феноменом, при котором происходит быстрое восстановление кровотока вслед за периодом его остановки. Нарушение функции эндотелия совместно со структурными изменениями МЦР, а также изменения гидродинамики крови неизбежно приведут к снижению резервных возможностей микроциркуляторного кровотока. В нашем исследовании низкий вазодилататорный резерв отражался в слабо выраженной гиперемической реакции после снятия окклюзии по данным МЦК в обеих группах пациентов. При этом у больных ХИНК III–IV стадии наличие гиперемической реакции на первой минуте после окклюзии сосудов наблюдали реже по сравнению с группой пациентов с ХИНК IIБ стадии. Максимальное значение объемной скорости МЦК статистически значимо ниже у пациентов этой же группы, а время достижения МЦК<sub>макс</sub> в обеих группах регистрировали только на второй минуте восстановления кровотока.

Величина СКО характеризует сохранность механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока. Чем выше СКО, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока: миогенный, нейрогенный, дыхательный, изменения давления [13]. В нашей работе значения СКО были ниже в группе больных с исходно наиболее низкими значениями МЦК и ХИНК III–IV стадии.

Известно, что величина снижения кровотока при проведении вазоконстрикторного дыхательного теста зависит от реакции сосуда на активацию адренергических волокон, которая обусловлена как влияниями со стороны симпатической иннервации, так и реактивностью сосудистой стенки [2]. При дыхательной пробе в группе пациентов с ХИНК IIБ стадии при исходном среднем значении МЦК в пределах 11 мл/100 г/мин выявлено умеренное снижение реактивности микрососудов на симпатический стимул. В группе пациентов с ХИНК III–IV стадии при наиболее низком исходном среднем значении МЦК (ниже 5 мл/100 г/мин) в 22% случаев зарегистрировано увеличение МЦК на симпатический стимул (парадоксальная реакция), в результате чего среднее значение  $\Delta$ МЦК превышало МЦК<sub>фон.</sub>

В этом случае мы можем говорить либо о нарушении вегетативной регуляции сосудистого тонуса на фоне спазма и структурных изменений микрососудов, либо о своего рода адаптивно-защитном механизме системы микроциркуляции в виде активации шунтирующего кровотока. В том и другом случаях здесь показано патогенетическое влияние атеросклероза на резервные возможности микроциркуляторного звена.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что по мере прогрессирования ишемии нижних конечностей (от IIБ до III–IV стадии) происходит снижение исходных показателей периферической микроциркуляции, резервных возможностей периферического МЦР, что отражается в наиболее низкой постокклюзионной гиперемической реакции у пациентов с ХИНК III–IV стадии, вариабельности микроциркуляции и нарушение вегетативной регуляции сосудистого тонуса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизов Г.А., Козлов В.И. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005. Т. 4, № 1 (13). С. 12–13.
2. Азизов Г.А. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. Т. 5, № 1. С. 37–43.
3. Азизов Г.А., Дуванский В.А., Гагарин Е.Н. и др. // Материалы международной научн. конф. Ярославль, 2011. С. 30.
4. Залмаев Б.Е., Соболева Т.М. // Труды ученых ГЦОЛИФК: 75 лет: Ежегодник. М., 1993. С. 280–292.
5. Корымасов Е.А., Казанцев А.В. // Всероссийская конференция с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению». М., 2008. С. 69–70.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. // М.: Медицина. 2005.
7. Марцинкевич Г.И., Ковалев И.А. // Сиб. мед. журнал. 2001. № 1. С. 27–29.

8. Мачерет Е.Л., Самосюк И.З. Руководство по рефлексотерапии. Киев, 1999.
9. Пашенцева Е.В., Поляков С.В., Григорьев В.М. и др. // Актуальные вопросы кардиологии: Сб. научных трудов. Чебоксары, 2008. С. 118–120.
10. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., Васина Е.Ю. и др. // Материалы научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». СПб., 2004. С. 12–14.
11. Покровский А.В. // Материалы Всероссийской научной конференции: «Микроциркуляция в клинической практике». Ангиология и сосудистая хирургия. 2004. Т. 10. № 3. С. 3.
12. Пшеничников А.С., Швальб П.Г., Калинин Р.Е. и др. // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. Волгоград, 2011. С. 399.
13. Рябцева Е.Н. // Методология флоуметрии: Сб. статей. М., 1997. С. 5–14.
14. Суковатых Б.С., Князев В.В. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. № 4. С. 20–24.
15. Fromy B. // Diabetes. 2002. V. 51. P. 1214–1217.

**Каменская Оксана Васильевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Карпенко Андрей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Клинкова Ася Станиславовна** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Булатецкая Людмила Михайловна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Левичева Елена Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Зейдлиц Галина Александровна** – младший научный сотрудник центра сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).