

На правах рукописи

НАЗАРОВА Анастасия Владимировна

**ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ
И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново — 2015

Работа выполнена на кафедре терапии и общей врачебной практики Института последипломого образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Назарова Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

Милягин Виктор Артемьевич,

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, заведующий кафедрой

Якусевич Владимир Валентинович,

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии с курсом Института последипломого образования, заведующий курсом

Ведущая организация — федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» апреля 2015 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.027.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153012, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России и на сайте <http://isma.ivanovo.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Жданова Людмила Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

В основе патогенеза гипертонической болезни (ГБ) лежит нарушение интегральной функции системы кровообращения, поэтому выявление прямых и косвенных признаков изменения всех ее звеньев имеет большое значение для оценки тяжести патологического процесса. Благодаря результатам многочисленных исследований сформировалось более четкое представление о характере поражения сосудов (как крупных, так и микроциркуляторного звена) при ГБ, которые рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени (Небиеридзе Д. В., 2004; Недогода С. В., 2006; Levy B. I. et al., 2001). Описаны морфологические и функциональные изменения микроциркуляторного русла (МЦР) у пациентов с ГБ, сформулирована концепция сердечно-сосудистого ремоделирования, разработана теория, рассматривающая МЦР как орган-мишень при артериальной гипертонии (АГ) (Бойцов С. А., 2006, 2011; Небиеридзе Д. В., 2004; Маколкин В. И., 2004; Козлов В. И., 2012; Safar M. E. et al., 1999; Strucer Boudier H. A. et al., 1999).

Поражение сосудов различного калибра вносит существенный вклад в возникновение и прогрессирование повреждения органов-мишеней при ГБ, что связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированных клинических состояний. Повышение жесткости стенки артерий эластического типа может приводить к изменению гемодинамических параметров, ответственных за уровень систолического артериального давления (АД), а также вызывать потенциальное нарушение коронарного кровообращения во время диастолы (Boutouyrie P. et al., 2002). Нарушения микроциркуляции, являясь важным элементом патогенеза ГБ, приводят к ухудшению тканевого метаболизма и увеличению внутрисосудистого сопротивления (ВСС) МЦР (Козлов В. И., 2012). Изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в развитии ишемической болезни сердца (ИБС), в т. ч. на фоне уже имеющейся ГБ (Schwartzkopff B. et al., 1999; Schmid-Schonbein G. W., 2000).

Остается неосвещенным ряд частных вопросов. Сведения о характере микроциркуляторных расстройств при различных вариантах поражения органов-мишеней, а также о связи изменений эластичности артерий и микроциркуляции у пациентов с ГБ в литературе немногочисленны. Представляется актуальным изучение взаимовлияния параметров центральной и периферической гемодинамики на фоне ГБ и сопутствующей ИБС.

Цель научного исследования – выделить особенности микроциркуляторных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью во взаимосвязи с поражением отдельных органов-мишеней и сопутствующей стабильной ишемической болезнью сердца для обоснования дополнений к алгоритму диагностики и лечения данного заболевания.

Задачи научного исследования

1. Дать характеристику состояния микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью II стадии в зависимости от поражения различных органов-мишеней.
2. Выявить особенности микроциркуляции у лиц с гипертонической болезнью при сопутствующей стенокардии напряжения I–II функциональных классов.
3. Установить взаимосвязь микроциркуляторных нарушений с изменением эластичности стенки артерий крупного и среднего калибра, состоянием центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий.
4. Определить клиническое значение совместной оценки микроциркуляторных расстройств и изменений эластичности сосудистой стенки у лиц с гипертонической болезнью II и III стадий.

Научная новизна исследования

Получены дополнительные данные о стадийности микроциркуляторных расстройств у лиц с гипертонической болезнью в зависимости от варианта поражения органов-мишеней и в ассоциации со стабильной ишемической болезнью сердца. При наличии микроальбуминурии изменения тканевого кровотока представлены функциональными нарушениями преимущественно спастического характера, а при развитии гипертрофии левого желудочка и присоединении стенокардии напряжения I–II функциональных классов – более частым формированием застойно-стазического типа микроциркуляции и отчетливым снижением уровня тканевой перфузии.

Доказана сопряженность развития значимых нарушений микроциркуляции с ухудшением эластичности сосудистой стенки и изменениями параметров центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий.

Установлено, что значимые микроциркуляторные расстройства у лиц с гипертонической болезнью чаще регистрируются при наличии гипертрофии левого желудочка, а также при повышении скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа более 9 м/с.

Практическая значимость исследования

Доказано, что наличие у лиц с гипертонической болезнью таких субклинических признаков поражения органов-мишеней, как гипертрофия левого желудочка и повышение скорости распространения пульсовой волны, в отличие от микроальбуминурии, ассоциируется с более частым формированием застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции.

Показано, что развитие у лиц с гипертонической болезнью сопутствующей ишемической болезни сердца (в виде стенокардии напряжения

I–II функционального класса) сопровождается усугублением микроциркуляторных расстройств.

Определено значение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (более 9 м/с), ассоциирующееся с наличием значимых расстройств микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью.

Предложены показания для выполнения лазерной доплеровской флоуметрии с целью оценки состояния микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью.

Обоснованы дополнения к алгоритму обследования пациентов с гипертонической болезнью с целью ранней диагностики значимых микроциркуляторных расстройств и своевременной их коррекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние микроциркуляции у пациентов с гипертонической болезнью характеризуется усугублением нарушений тканевого кровотока и механизмов регуляции, увеличением частоты встречаемости патологических гемодинамических типов при наличии гипертрофии левого желудочка и сопутствующей стабильной ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения I и II функциональных классов.
2. Нарушения микроциркуляции у лиц с гипертонической болезнью II и III стадий сопряжены со снижением эластичности сосудистой стенки и отклонениями в состоянии центральной гемодинамики.
3. Оценка микроциркуляции в ходе обследования пациентов с гипертонической болезнью (с учетом разработанных показаний) позволяет выявить значимые нарушения и дифференцированно подходить к выбору антигипертензивной терапии для коррекции параметров тканевой перфузии.

Апробация работы

Основные положения работы представлены и обсуждены на российской конференции «Артериальная гипертония: спорные и нерешенные вопросы» (Ярославль, 2009), 91-й ежегодной Итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки», проводимой в рамках Областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области» (Иваново, 2011), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011 и 2012), IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике», посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. В. Куприянова (Москва, 2012), 92-й ежегодной Итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки», посвященной 110-летию со дня рождения профессора С. Д. Носова (Иваново, 2012), IX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: вчера, сегодня, завтра» (Иваново, 2013), III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014).

Внедрение результатов исследования

Материалы научного исследования включены в цикл лекций, семинарских и практических занятий по кардиологии для врачей-интернов, ординаторов и кардиологов на кафедре терапии и общей врачебной практики ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. Рекомендации, разработанные на основе полученных результатов, используются в практике работы кардиологического отделения № 1 ОБУЗ «Кардиологический диспансер» (г. Иваново), где выполнялось настоящее исследование.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 131 странице машинописного текста, содержит 17 таблиц, 8 рисунков, 2 клинических примера. Список литературы включает 230 источников, из них 134 отечественных и 96 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иванова обследованы 110 человек в возрасте от 30 до 62 лет. В контрольную группу включены 30 практически здоровых лиц (13 мужчин, 17 женщин, средний возраст – $49,4 \pm 5,6$ года), проходивших профилактический осмотр. Основную группу составили 80 пациентов с ГБ II и III стадий, АГ 1–3 степени: 39 мужчин (49%), 41 женщина (51%), средний возраст – $52,9 \pm 8,7$ года. У больных ГБ III стадии в качестве ассоциированного клинического состояния выступала стенокардия напряжения I–II функциональных классов (СН I–II ФК). До включения в исследование пациенты не получали регулярной гипотензивной терапии. Обязательным условием включения пациентов в исследование являлось их личное согласие. Диагноз ГБ и ИБС был верифицирован на основании клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов.

Для оценки структурно-функциональных параметров сердца проводилась эхокардиография на аппарате «LOGIQ 500» («General Electric», США) в М- и В-режимах. Состояние центральной гемодинамики (ЦГД) у пациентов с ГБ оценивалось по следующим показателям: ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), ударный индекс, сердечный индекс, общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).

Состояние микроциркуляции исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с применением анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02» (НПП «Лазма», Россия). Придерживались условий стандартизации ЛДФ, разработанных Европейским обществом по контактному дерматиту.

Определяли интегральные показатели базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед. – величина среднего потока крови за время регистрации), его среднеквадратическое отклонение (СКО, перф. ед.), коэффициент вариации тканевого кровотока (K_v , %). Анализовали амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии, вычисляемый с помощью алгоритма вейвлет-преобразования. Оценивали амплитуды колебаний: эндотелиальных ($A_{\max}E$, перф. ед.), нейрогенных ($A_{\max}N$, перф. ед.), миогенных ($A_{\max}M$, перф. ед.), респираторных ($A_{\max}R$, перф. ед.), а также колебаний, связанных с пульсовой волной ($A_{\max}C$, перф. ед.). Активный механизм регуляции тканевого кровотока оценивали по показателям: нейрогенный тонус (НТ, у. е.), миогенный тонус (МТ, у. е.), эндотелиально-зависимый компонент тонуса. Пассивный механизм регуляции тканевого кровотока оценивали по показателям: респираторный ритм флуктуаций (R-ритм, %), кардиоритм (С-ритм, %). Рассчитывали также ВСС МЦР (%) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ, у. е.), который устанавливает соотношение между активными и пассивными механизмами регуляции кровотока в МЦР.

С целью выявления адаптационных резервов системы микроциркуляции, а также для детальной оценки функционального состояния МЦР выполнялись пробы: дыхательная и поструральная, в ходе которых вычисляли амплитуду спада перфузии (ДПМ, %) в ответ на задержку дыхания или опускание руки с датчиком ниже уровня сердца соответственно; окклюзионная проба (ОП) с определением резерва капиллярного кровотока (РКК, %), времени полувосстановления кровотока после прекращения окклюзии ($T_{1/2}$) и гемодинамического типа микроциркуляции (ГТМ).

Для изучения состояния артерий крупного и среднего калибра использовалась методика определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью сфигмографической приставки аппаратно-программного комплекса «ПолиСпектр-12» (ООО «Нейрософт», Россия). Оценивали скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического (СРПВэ, м/с) (каротидно-фemorальная сфигмограмма) и мышечного (СРПВм, м/с) (каротидно-радиальная) типов. Сфигмография и ЛДФ микроциркуляции крови выполнены совместно с сотрудниками отделения функциональной диагностики ОБУЗ «Кардиологический диспансер».

Для математической обработки полученных результатов применялся пакет программ «Statistika 6.0 for Windows» (Халафян А. А., 2007) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Исследование прошло экспертную оценку и одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (протокол № 8 от 2 декабря 2009 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных. Длительность анамнеза ГБ у пациентов основной группы в среднем составляла $7,1 \pm 4,2$ года; продолжительность ИБС у больных с ГБ III ст. – в среднем $3,8 \pm 1,5$ года. Систолическое АД у лиц с ГБ – $162,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. (в группе контроля – $121,8 \pm 2,0$ мм рт. ст., $p < 0,05$), диастолическое АД – $97,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. (в группе контроля – $77,0 \pm 1,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Преобладали пациенты с 1-й (38%) и 2-й (52%) степенями АГ, 3-я степень АГ отмечена у 10% обследованных. У большинства АГ носила систоло-диастолический характер (83%), изолированная систолическая АГ выявлена у 17%. Пациенты с ГБ характеризовались высокой (45%) либо очень высокой (55%) степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявлено преобладание отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (у 71%), гиперхолестеринемии и дислипидемии (у 60%), курения (у 32%). У 42% больных ГБ насчитывалось три и более фактора риска. Индекс массы тела у лиц с ГБ составил в среднем $28,0 \pm 3,8$ кг/м² (в контроле – $25,7 \pm 0,9$ кг/м²). Избыточную массу тела (ИМТ – $25,0$ – $29,9$ кг/м²) имели 33% пациентов с ГБ II и 12% – с ГБ III стадии, ожирение I степени (ИМТ – $30,0$ – $34,9$ кг/м²) выявлено у 15% лиц с ГБ II стадии и у 29% – с ГБ III ст. В группе контроля избыточную массу тела имели 23%.

Среди пациентов с ГБ II стадии (40 человек, группа ГБ II ст.) у 24 (60%) была диагностирована гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), у 16 (40%) – микроальбуминурия (МАУ). У лиц с ГБ III стадии имело место сочетание эссенциальной АГ и хронической ИБС (40 человек, группа ГБ + ИБС) в виде СН I (у 22 человек, 55%) и II (у 18 человек, 45%) ФК. У 95% пациентов с ГБ и ИБС выявлена ГЛЖ. У лиц с ГЛЖ не установлено значимых различий в структурных параметрах сердца при II и III стадиях ГБ.

По данным ЛДФ, базальный кровоток у пациентов с ГБ II стадии характеризовался снижением ПМ ($2,7 \pm 0,14$ перф. ед., в контроле – $3,38 \pm 0,14$ перф. ед., $p < 0,05$), свидетельствующим об ухудшении тканевой перфузии, а также уменьшением Kv ($8,9 \pm 0,7\%$, в контроле – $11,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$), что косвенно отражает нарушение адаптации системы микроциркуляции к постоянно меняющимся потребностям тканей и возможное снижение эффективности функционирования активных механизмов регуляции микрокровотока. Отмечено снижение амплитуд флуктуаций в нейрогенном ($A_{\max}N - 0,16 \pm 0,03$ перф. ед., в контроле – $0,21 \pm 0,02$ перф. ед., $p < 0,05$) и миогенном диапазонах ($A_{\max}M - 0,12 \pm 0,03$ перф. ед., в контроле – $0,16 \pm 0,02$ перф. ед., $p < 0,05$) за счет подгрупп МАУ и ГЛЖ. Выявлено нарастание амплитуд респираторного ($A_{\max}R - 0,11 \pm 0,03$ перф. ед., в контроле – $0,05 \pm 0,01$ перф. ед., $p < 0,05$) и кардиального ритмов колебаний ($A_{\max}C - 0,10 \pm 0,02$ перф. ед., в контроле – $0,07 \pm 0,01$ перф. ед., $p < 0,05$), главным образом, за счет подгруппы с ГЛЖ. Вклад $A_{\max}E$ в общую мощность

спектра в контроле и в группе ГБ остался неизменным, что, вероятно, свидетельствует о сохранной вазодилатирующей способности эндотелия. Показатель НТ повышен у пациентов с МАУ ($71,25 \pm 5,3$ у. е., $p < 0,05$) и ГЛЖ ($87,03 \pm 7,3$ у. е., $p < 0,05$), а также в группе ГБ II ст. в целом ($80,13 \pm 4,9$ у. е., $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($48,5 \pm 7,5$ у. е.). Однонаправленные изменения касаются значений миогенного компонента тонуса микрососудов: МТ при МАУ – $94,6 \pm 9,6$ у. е. ($p < 0,05$); при ГЛЖ – $105,4 \pm 10,7$ у. е. ($p < 0,05$); при ГБ II ст. в целом – $100,6 \pm 7,3$ у. е. ($p < 0,05$); в контроле – $62,8 \pm 15,9$ у. е. При оценке функционирования пассивных механизмов регуляции кровотока выявлено снижение показателя R-ритма у больных ГБ II ст. в целом ($35,6 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$) и в подгруппе ГЛЖ ($43,7 \pm 5,6\%$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($24,8 \pm 2,5\%$). Величина кардиоритма у пациентов с ГБ II ст. составила $42,4 \pm 4,5\%$, при ГЛЖ – $46,3 \pm 6,9\%$, что превышает контрольные значения ($34,1 \pm 5,3\%$, $p < 0,05$). Таким образом, для больных ГБ II стадии характерно снижение вазомоторной активности микрососудов с повышением нейро- и миогенного компонентов тонуса резистивного звена МЦР на фоне активации пассивных механизмов модуляции кровотока. Перераспределение спектральной мощности в пользу ритмов респираторного и кардиального диапазонов отражается в снижении ИЭМ при ГБ II ст. ($1,52 \pm 0,12$ у. е., в контроле – $1,95 \pm 0,1$ у. е., $p < 0,05$), причем на фоне ГЛЖ эффективность микроциркуляции ниже по сравнению с подгруппой МАУ (ИЭМ_{ГЛЖ} – $1,21 \pm 0,12$ у. е., ИЭМ_{МАУ} – $1,82 \pm 0,18$ у. е., $p < 0,05$). У здоровых людей наблюдалась сбалансированность механизмов регуляции микроциркуляции с преобладанием активных модуляторов. ВСС МЦР у пациентов с ГБ II ст. повышено ($3,16 \pm 0,25\%$, в контроле – $2,49 \pm 0,13\%$, $p < 0,05$), в большей степени при наличии ГЛЖ (ВСС_{ГЛЖ} – $3,52 \pm 0,36\%$, ВСС_{МАУ} – $2,91 \pm 0,29\%$, $p < 0,05$).

При выполнении дыхательной пробы наиболее частым вариантом реакции тканевой перфузии у больных ГБ с МАУ явилось чрезмерное ($\Delta\text{ПМ} > 27\%$) снижение кровотока (у 46% обследованных, в контроле – у 5%, $p < 0,05$), что свидетельствует о наклонности микрососудов к спазму, вероятно, вследствие избыточной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. В подгруппе ГБ + ГЛЖ у 50% обследованных выявлено недостаточное ($\Delta\text{ПМ} < 18\%$) уменьшение перфузии (в контроле – у 31%, $p < 0,05$). Это может быть обусловлено исходным спазмом микрососудов или низкой скоростью движения форменных элементов крови через МЦР из-за застойных явлений.

Результаты постуральной пробы, характеризующей миогенный компонент тонуса прекапиллярного звена МЦР, демонстрируют чрезмерное снижение перфузии ($\Delta\text{ПМ} > 45\%$) у 54% пациентов с ГБ и МАУ (в контроле – у 7%, $p < 0,05$) и недостаточное снижение кровотока ($\Delta\text{ПМ} < 30\%$) у 61% больных с ГБ и ГЛЖ (в контроле – у 43%, $p < 0,05$).

Результаты ОП свидетельствуют о наличии у 37% обследованных с ГБ II ст. и ГЛЖ застойно-стазического ГТМ (при ГБ с МАУ – у 12%, в контроле – у 3%, $p < 0,05$), который отличается снижением как исходного уровня капиллярного кровотока, так и его компенсаторных возможностей. РКК при ГБ с ГЛЖ составил $230,5 \pm 19,3\%$ (в контроле – $361,5 \pm 23,4\%$, $p < 0,05$). У больных с МАУ чаще, чем при ГЛЖ, регистрировался спастический ГТМ (38 и 24%, $p < 0,05$), при котором резервы тканевой перфузии сохранены. В группе контроля преобладал нормоциркуляторный ГТМ (у 50%).

По сравнению с лицами, страдающими ГБ II стадии, состояние микроциркуляции у пациентов с ГБ и сопутствующей СН I–II ФК характеризовалось более выраженными изменениями. ПМ у них составил $2,35 \pm 0,6$ перф. ед., СКО – $0,22 \pm 0,08$ перф. ед. (при ГБ II ст. – $0,29 \pm 0,03$ перф. ед., $p < 0,05$), что отражает меньшую вариабельность кровотока в МЦР. При анализе амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы отмечено дальнейшее нарастание амплитуд респираторного ($A_{\max}R_{ГБ+ИБС} - 0,2 \pm 0,02$ перф. ед., $A_{\max}R_{ГБ II ст} - 0,11 \pm 0,03$ перф. ед., $p < 0,05$) и кардиального ($A_{\max}C_{ГБ+ИБС} - 0,18 \pm 0,03$ перф. ед., $A_{\max}C_{ГБ II ст} - 0,1 \pm 0,02$ перф. ед., $p < 0,05$) ритмов. В группе ГБ + ИБС снижаются показатели нейрогенного ($НТ_{ГБ+ИБС} - 36,2 \pm 3,8$ у. е., $НТ_{ГБ II ст} - 80,1 \pm 4,9$ у. е., $p < 0,05$) и миогенного ($МТ_{ГБ+ИБС} - 35,7 \pm 3,6$ у. е., $МТ_{ГБ II ст} - 100,6 \pm 7,3$ у. е., $p < 0,05$) компонентов сосудистого тонуса на фоне увеличения вклада пассивных механизмов в регуляцию кровотока в МЦР (R-ритм ГБ + ИБС – $43,2 \pm 6,9\%$, R-ритм ГБ II ст. – $35,6 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$; C-ритм ГБ + ИБС – $63,7 \pm 2,6\%$, C-ритм ГБ II ст. – $42,4 \pm 4,5\%$, $p < 0,05$). Наличие сопутствующей ИБС в виде СН I–II ФК способствует росту ВСС МЦР у пациентов с ГБ: $ВСС_{ГБ+ИБС} - 3,98 \pm 0,4\%$, $ВСС_{ГБ II ст} - 3,16 \pm 0,25\%$, $p < 0,05$). Преобладание пассивных механизмов модуляции тканевой перфузии над активными приводит к дальнейшему снижению эффективности функционирования периферической микрогемодинамики при увеличении стадии ГБ, о чем свидетельствуют значения ИЭМ у обследованных больных (в группе ГБ + ИБС – $1,11 \pm 0,08$ у. е., при ГБ II стадии – $1,52 \pm 0,12$ у. е., $p < 0,05$).

У большинства пациентов (57%) с ГБ и СН I–II ФК было зафиксировано недостаточное ($\Delta ПМ < 18\%$) снижение кровотока в ответ на задержку дыхания, при ГБ II стадии такой вариант имел место у 40% обследованных ($p < 0,05$). Эти изменения могут отражать снижение уровня симпатической активации по мере эволюции ГБ.

Постуральная проба выявила недостаточное снижение перфузии ($\Delta ПМ < 30\%$) у 68% больных с ГБ, осложненной ИБС (при ГБ II стадии – у 45%, $p < 0,05$). Морфологически в этом случае, вероятно, прогрессируют явления стаза и застоя в МЦР. В целом реактивность микрососудов снижается по мере нарастания тяжести заболевания.

По результатам ОП у пациентов с ГБ и ИБС по сравнению с группой ГБ II стадии наблюдалось уменьшение РКК ($194,9 \pm 13,1$ и $252,8 \pm 15,6\%$,

$p < 0,05$), отражающее угнетение вазомоторных реакций, что в сочетании с вероятными гемореологическими нарушениями приводит к нарушению компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР. Анализ структуры ГТМ у больших ГБ и сопутствующей ИБС выявил преобладание застойно-статического типа (у 57% обследованных, при ГБ II ст. – у 25%, $p < 0,05$).

Прогрессирование микроциркуляторных расстройств у пациентов с ГБ и СН I–II ФК, по сравнению с лицами, страдающими ГБ II стадии, по всей вероятности, косвенно отражает нарастающую выраженность морфологических изменений в МЦР, а именно явлений структурной rareфикации (разрежения).

Нарушения ЦГД выявлены у 91% пациентов с ГБ II стадии, при сопутствующей ИБС – у 99%. У 64% обследованных с ГБ II стадии обнаружено увеличение МОК, свидетельствующее, по-видимому, о гиперкинетическом варианте функционирования ЦГД. 82% больных ГБ в сочетании со стенокардией напряжения I–II ФК характеризовались повышением периферического сосудистого сопротивления.

Исследование эластических свойств артерий крупного и среднего калибра выявило односторонние изменения как у пациентов с ГБ II стадии, так и при ГБ, осложненной ИБС. При ГБ II стадии СРПВэ составила $9,2 \pm 0,2$ м/с (в контроле – $7,6 \pm 0,2$ м/с, $p < 0,05$), СРПВм – $10,4 \pm 0,2$ м/с (в контроле – $8,4 \pm 0,1$ м/с, $p < 0,05$). У больных ГБ и стенокардией I–II ФК по сравнению с группой ГБ II ст. жесткость сосудистой стенки нарастала (СРПВэ – $10,4 \pm 0,1$ м/с, $p < 0,05$; СРПВм – $11,3 \pm 0,1$ м/с, $p < 0,05$), что, по-видимому, отражало прогрессирование процессов ремоделирования сосудов артериального звена.

Исследовали взаимосвязь между показателями эластичности сосудистой стенки, выраженностью микроциркуляторных нарушений и параметрами ЦГД у пациентов с ГБ.

При проведении корреляционного анализа отмечена взаимосвязь СРПВм с ПМ ($r = -0,48$, $p < 0,05$), $T_{1/2}$ в ОП ($r = -0,49$, $p < 0,05$) и РКК ($r = -0,53$, $p < 0,05$), т. е. увеличение жесткости артерий мышечного типа ассоциировалось с ухудшением тканевой перфузии в покое и с ослаблением компенсаторных возможностей системы микроциркуляции при функциональной нагрузке.

Как у пациентов с ГБ II стадии, так и у лиц с сочетанием ГБ и ИБС показатели СРПВэ и СРПВм коррелировали с величиной ВСС МЦР ($r = 0,44$, $p < 0,05$; $r = 0,42$, $p < 0,05$) и с ИЭМ ($r = -0,41$, $p < 0,05$; $r = -0,40$, $p < 0,05$), что отражало сопряженность изменений эластических свойств стенки сосудов крупного и среднего калибра и микроциркуляторных расстройств. Степень повышения СРПВэ соотносилась с выраженностью нарушений микроциркуляции. У лиц с показателем СРПВэ, превышающим 9 м/с, чаще, чем у лиц с более низкими значениями этого параметра, отмечался застойно-статический ГТМ (67 и 42% соответственно, $p < 0,05$). При СРПВэ 10 м/с и более частота его встречаемости возрастала до 81%.

При сопоставлении результатов ЛДФ и показателей ЦГД у лиц с ГБ II и III стадий отмечалась сохранность механизмов ответного реагирования микроциркуляции на изменение системного кровотока. Чем выше сердечный выброс (УО), тем выраженнее увеличение ПМ ($r = 0,50, p < 0,05$), ВСС ($r = 0,42, p < 0,05$) и РКК ($r = 0,40, p < 0,05$), больше амплитуда спада ПМ в дыхательной ($r = 0,62, p < 0,05$) и постуральной ($r = 0,53, p < 0,05$) пробах. Уровень УПСС также взаимосвязан с ПМ ($r = -0,44, p < 0,05$), ВСС МЦР ($r = 0,60, p < 0,05$) и показателями функциональных проб: с ΔПМ в дыхательной ($r = -0,45, p < 0,05$) и постуральной ($r = -0,41, p < 0,05$) пробах, с $T_{1/2}$ в ОП ($r = -0,62, p < 0,05$).

В целом у пациентов с ГБ, в т. ч. и при сопутствующей ИБС в виде СН I–II ФК, нарастание УО и УПСС ассоциировалось со снижением ИЭМ, т. е. с меньшей эффективностью функционирования системы микроциркуляции ($r = -0,57$ и $r = -0,42$ соответственно, $p < 0,05$).

Среди больных с ГБ II стадии у лиц с повышенным МОК чаще встречался спастический ГТМ (у 66%, без повышения МОК – у 41%, $p < 0,05$). Среди пациентов группы ГБ + ИБС 59% лиц с увеличенным периферическим сосудистым сопротивлением характеризовались наличием застойно-стазического ГТМ, у лиц без повышения ПСС он зарегистрирован в 36% случаев ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволили разработать схему дополнительного обследования пациентов с ГБ с целью выявления у них значимых нарушений микроциркуляции. По результатам клинического обследования предложено выделить группу больных ГБ с наличием ГЛЖ, СРПВэ более 9 м/с и/или сопутствующей СН I–II ФК. В нашем исследовании таковых было 67 из 80 человек. У них предполагается более высокая, по сравнению с остальными, распространенность значимых микроциркуляторных расстройств, а именно застойно-стазического ГТМ. Этой категории пациентов целесообразно провести исследование микроциркуляции методом ЛДФ. Из 67 человек застойно-стазический ГТМ был зарегистрирован у 34 (51%), т. е. у каждого второго обследованного.

Результаты оценки функционального состояния МЦР методом ЛДФ следует учитывать при назначении гипотензивной терапии. В частности, пациентам с ГБ, имеющим выраженные микроциркуляторные нарушения, рекомендованы препараты с улучшенным профилем влияния на параметры тканевого кровотока. В дальнейшем можно провести мониторинг состояния микроциркуляции с использованием ЛДФ на фоне терапии с целью комплексной оценки ее эффективности.

Проведенное исследование продемонстрировало гетерогенность изменений в характере функционирования системы микроциркуляции у пациентов с ГБ, связь этих изменений с поражением органов-мишеней, в частности, ухудшением эластичности артерий, параметрами макрогемодинамики и сопутствующей ИБС. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации алгоритмов диагностики и лечения ГБ.

ВЫВОДЫ

1. Микроциркуляторные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью II стадии различаются при отдельных вариантах поражения органов-мишеней. Состояние микроциркуляции у лиц с микроальбуминурией характеризуются преобладанием вазоконстрикции с формированием спастического гемодинамического типа, а также удовлетворительными компенсаторными возможностями капиллярного кровотока. При наличии гипертрофии левого желудочка отмечается выраженная микроциркуляторная дисфункция: чаще формируется застойно-стазический гемодинамический тип, снижен уровень тканевой перфузии.
2. У лиц с сочетанием гипертонической болезни и стабильной ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения I-II функционального класса) по сравнению с пациентами, страдающими изолированной гипертонической болезнью, регистрируются более значимые микроциркуляторные нарушения: меньший индекс эффективности тканевой перфузии, более низкий сосудистый тонус и резерв капиллярного кровотока, более высокое внутрисосудистое сопротивление микроциркуляторного русла, преобладание застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции.
3. Микроциркуляторные расстройства при гипертонической болезни II и III стадий сопряжены со снижением эластичности сосудистой стенки и изменениями центральной гемодинамики. Уменьшение эффективности тканевой перфузии и более частое формирование застойно-стазического типа микроциркуляции наблюдается у лиц с повышением скорости пульсовой волны более 9 м/с, увеличением сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления.
4. Взаимосвязь микроциркуляторных расстройств с поражением ряда органов-мишеней обосновывает дополнения к алгоритму обследования пациентов с гипертонической болезнью II стадии, заключающиеся в выполнении лазерной доплеровской флоуметрии (с целью оценки состояния микроциркуляции) лицам с гипертрофией левого желудочка и скоростью пульсовой волны более 9 м/с. Это позволяет выделить группу пациентов с клинически значимыми нарушениями микроциркуляции (в виде застойно-стазического типа микрокровотока), которым показано назначение антигипертензивных препаратов с улучшенным профилем воздействия на параметры тканевой перфузии для коррекции выявленных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс дополнительного инструментального обследования пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и при сопутствующей стабильной ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения

- I и II функциональных классов, целесообразно включать оценку микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии с проведением функциональных проб для уточнения характера и выраженности нарушений микрокровотока.
2. Показаниями для выполнения лазерной доплеровской флоуметрии у лиц с гипертонической болезнью являются наличие гипертрофии левого желудочка и скорость пульсовой волны по сосудам эластического типа более 9 м/с.
 3. Результаты оценки микроциркуляции у лиц с гипертонической болезнью методом лазерной доплеровской флоуметрии позволяют выделить группу пациентов, имеющих значимые нарушения тканевого кровотока (в виде застойно-стазического типа), которым показано назначение гипотензивных препаратов с улучшенным профилем влияния на микроциркуляцию крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Назарова, О. А. Состояние микроциркуляции и эластичность сосудистой стенки у пациентов с гипертонической болезнью II стадии / О. А. Назарова, **А. В. Назарова** // Врач-аспирант. – 2012. – № 4 (53). – С. 48–56.
2. Назарова, О. А. Поражение сосудов при артериальной гипертензии / О. А. Назарова, **А. В. Назарова** // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 60–66.
3. Назарова, О. А. Сравнительная характеристика микроциркуляторных расстройств при артериальной гипертензии и ее сочетании с ишемической болезнью сердца / О. А. Назарова, **А. В. Назарова** // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 41–44.
4. **Назарова, А. В.** Параметры микроциркуляции и их взаимосвязь со скоростью распространения пульсовой волны у пациентов с гипертонической болезнью / А. В. Назарова, О. А. Назарова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – С. 80.

Прочие публикации

5. Назарова, О. А. Нарушение эластических свойств сосудистой стенки и состояние микроциркуляции у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией / О. А. Назарова, Е. П. Швидкая, **А. В. Назарова** // Клиническая медицина. – 2010. – № 1, прил. – С. 61.
6. **Назарова, А. В.** Взаимосвязь нарушений эластичности сосудов и микроциркуляторных расстройств при артериальной гипертензии / **А. В. Назарова** // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»: матер. 91-й ежегодной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2011». – Иваново, 2011. – С. 74.

7. Назарова, О. А. Нарушение эластичности сосудов и микроциркуляторные расстройства у пациентов с артериальной гипертонией / О. А. Назарова, **А. В. Назарова** // Материалы Российского национально-го конгресса кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6, прил. 1. – С. 217.
8. **Назарова, А. В.** Характеристика поражения сосудов крупного и среднего калибра и его взаимосвязь с состоянием микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / **А. В. Назарова** // Материалы IV научной конференции «Микроциркуляция в клинической практике» // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, прил. – С. 73–74.
9. **Назарова, А. В.** Оценка состояния периферической гемодинамики и эластичности сосудистой стенки у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией при различных вариантах поражения органов-мишеней / **А. В. Назарова** // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» : матер. 92-й ежегодной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2012». – Иваново, 2012. – С. 74.
10. Назарова, О. А. Состояние микроциркуляции и центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией при различных вариантах поражения органов-мишеней / О. А. Назарова, **А. В. Назарова** // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – М., 2012. – С. 325–326.
11. **Назарова, А. В.** Особенности микроциркуляции при гипертонической болезни с различными вариантами поражения органов-мишеней по данным лазерной доплеровской флоуметрии / **А. В. Назарова**, О. А. Назарова // Материалы IX Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: вчера, сегодня, завтра». – Иваново, 2013. – С. 27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБ	гипертоническая болезнь
МАУ	микроальбуминурия
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ПМ	показатель микроциркуляции
ГТМ	гемодинамический тип микроциркуляции
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
ЦГД	центральная гемодинамика
ИЭМ	индекс эффективности микроциркуляции
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
МЦР	микроциркуляторное русло
СН	стенокардия напряжения

НАЗАРОВА Анастасия Владимировна

**ХАРАКТЕРИСТИКА
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ
И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 18.02.2015 г. Формат 60×84 1/16.
Печ. л. 1,0. Усл. печ. л. 0,9. Тираж 75 экз.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России
153012, Иваново, Шереметевский просп., 8