

Ремоделирование микроциркуляторного русла в ранних стадиях артериальной гипертензии

Ю.И.Гурфинкель, О.В.Макеева

Центральная клиническая больница №1

ОАО РЖД

Таруса 2010

Статистика...

Несмотря на усилия ученых, врачей и административных органов различного уровня, артериальная гипертензия в Российской Федерации останется одной из наиболее значимых медико-социальных проблем.

Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране.

Guidelines for the management of Arterial hypertension; Journal of Hypertension, 2007,

Определение

Под термином "артериальная гипертензия" подразумевают синдром повышения АД при "гипертонической болезни" и "симптоматических артериальных гипертензиях".

Термин "гипертоническая болезнь" (ГБ), предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует употребляемому в других странах понятию "эссенциальная гипертензия".

Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами ("симптоматические артериальные гипертензии"). В силу того, что ГБ – гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчетливые клинико-патогенетические варианты с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, в научной литературе вместо термина "гипертоническая болезнь" часто используется понятие "артериальная гипертензия".

Guidelines for the management of Arterial hypertension; Journal of Hypertension, 2007,

Классификация уровней АД (мм рт.ст.)

Категории АД	Систолическое АД		Диастолическое АД
Оптимальное	< 120	и	
Нормальное	120 – 129	и/или	80 – 89
Высокое нормальное	130 – 139	и/или	85 – 89
АГ I ст	140 – 159	и/или	90 – 99
АГ II ст	160 – 179	и/или	100 – 109
АГ III ст	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ *	≥ 140	и	< 90

* ИСАГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 ст. согласно уровню систолического АД.

Критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт.ст. Однако, использование классификации уровня АД упрощает диагностику и лечение АГ в повседневной практике.

Осложнения АГ...

Тяжесть и прогноз течения АГ зависит от развития сосудистых осложнений. Одним из главных органов-мишеней при АГ является головной мозг. Функциональные и органические изменения сосудов головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают ведущее место в клинической картине АГ. При этом, чем раньше манифестирует артериальная гипертония, тем больше вероятность развития цереброваскулярных осложнений и когнитивных нарушений в последующем

Высокий уровень заболеваемости АГ у машинистов – предмет особого внимания железнодорожной медицины.

Предрейсовый контроль в значительной мере позволяет диагностировать АГ, правда, уже в той стадии, когда болезнь выходит за уровень АД выше 140 мм рт ст для САД и 90 мм рт ст для ДАД.

Автоматизированная система предрейсовых медицинских осмотров



- В настоящее время с помощью АСПО выполняется ежемесячно около 1 200 000 автоматизированных обследований на всех 17 железных дорогах страны.
- Сформирована уникальная база данных, которая позволяет осуществить анализ состояния здоровья огромной социальной группы – более 100 тыс. человек.

- Смещение лечебных мероприятий в сторону ранней диагностики, профилактики заболеваний, выполняемой на основе информации, предоставляемой АСПО, позволило снизить трудовые потери более чем на 238 тысяч рабочих дней за 4 года применения системы.
- Выявление работников с нарушениями адаптационного процесса (группы повышенного риска) на основе наблюдения динамики показателей, позволило предотвратить развитие заболеваний с высокой и средней степенью риска оказания неотложной медицинской помощи и сохранить квалифицированный кадровый состав.
- За 4 года применения АСПО предотвращено более 3800 случаев дисквалификации по состоянию здоровья

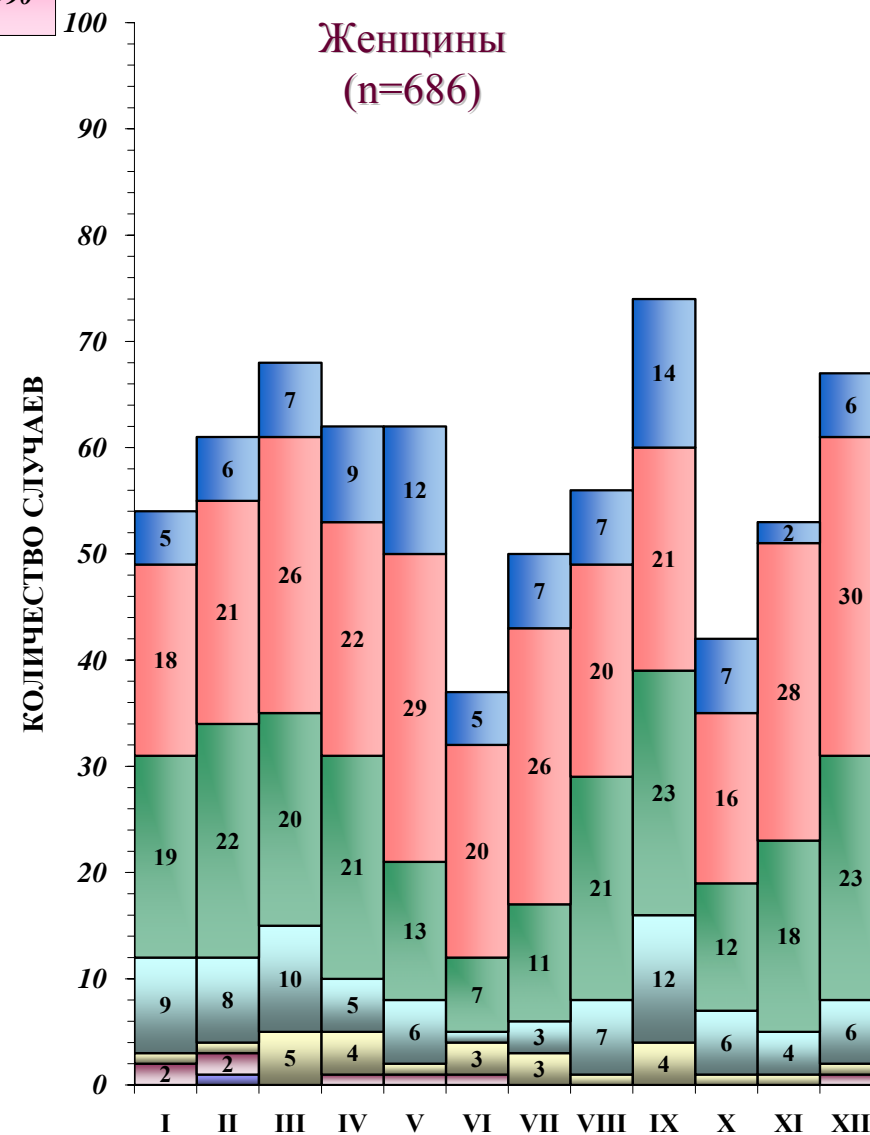
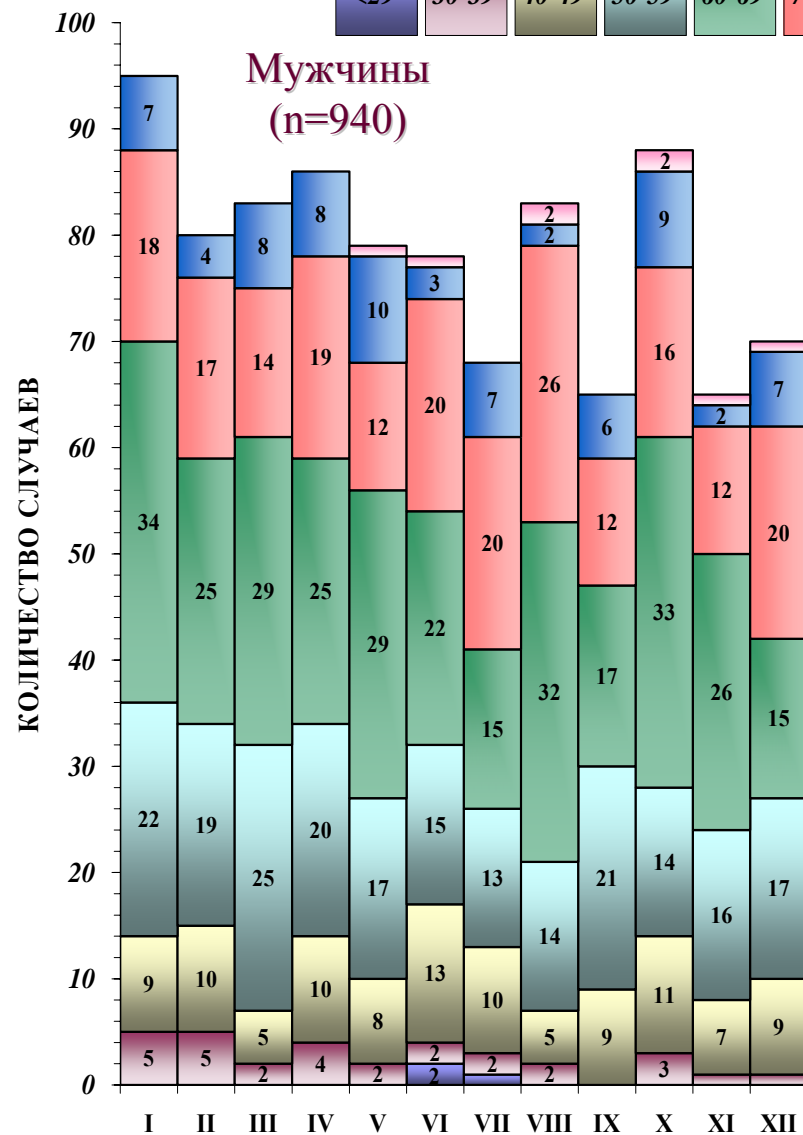
Стратификация риска у больных АГ

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ I ст 140-159/90-99	АГ II ст 160-179/100-109	АГ III ст ≥180/110
Нет ФР	Незначимый	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1-2 ФР	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

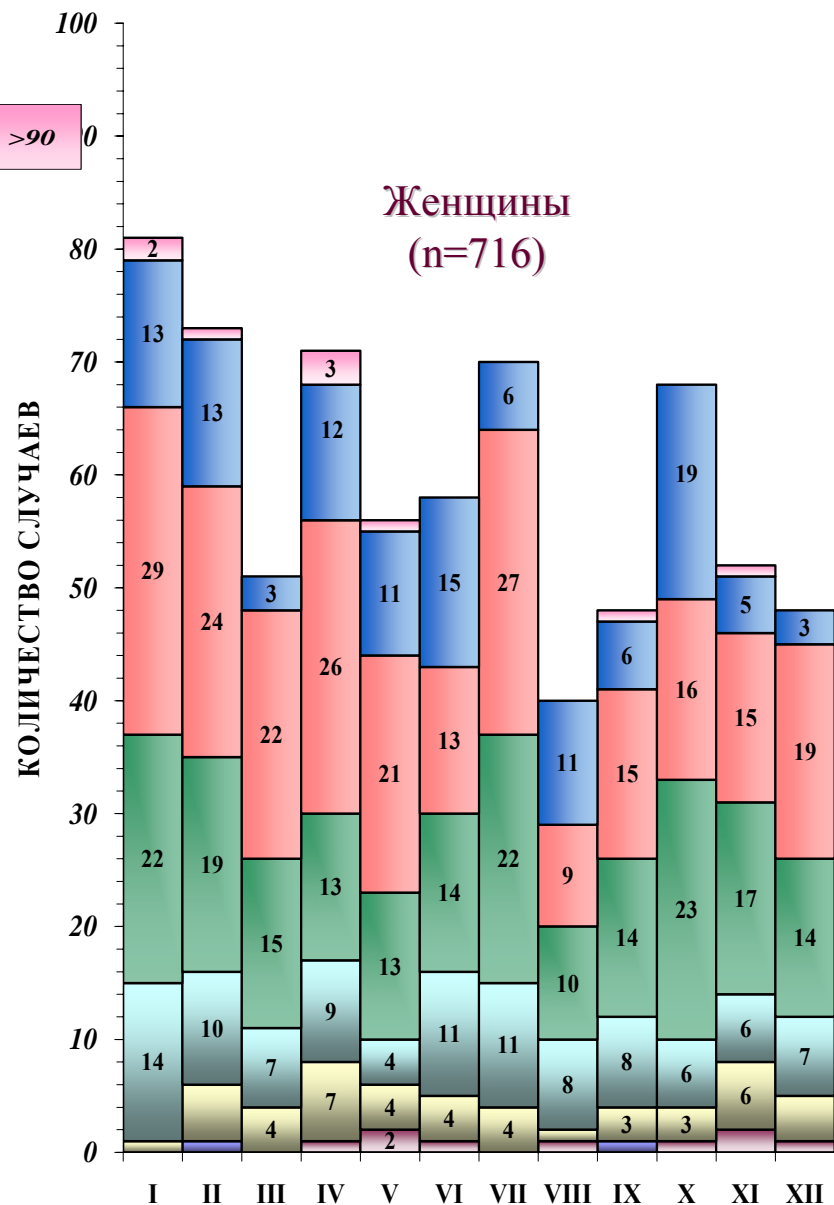
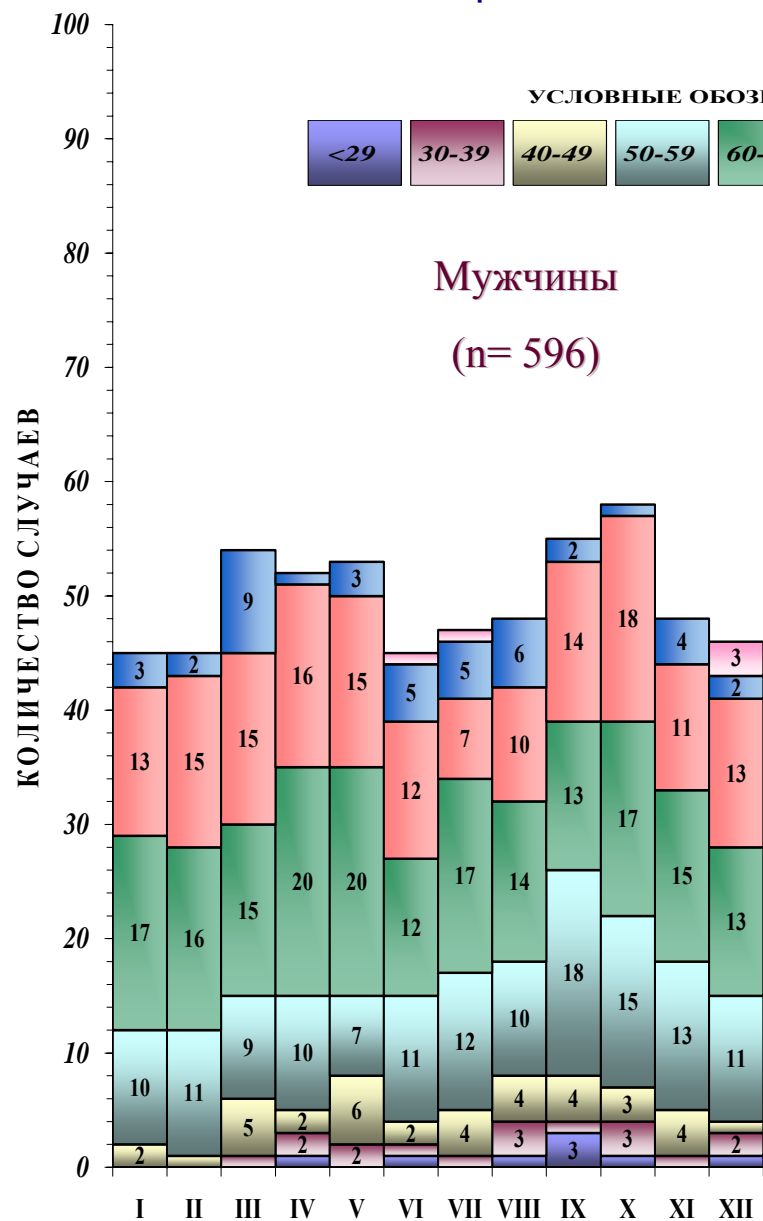
ФР – фактор риска, **ПОМ** – поражение органов-мишеней,
МС – метаболический синдром, **СД** – сахарный диабет

Ежемесячное распределение количества случаев **инфаркта миокарда** у мужчин (слева) и женщин (справа) разных возрастных категорий по данным ЦКБ №1 РЖД за период 1992-2007гг.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ:



Ежемесячное распределение заболеваний **ОНМК** у мужчин разных возрастных категорий по данным ЦКБ №1 РЖД за период 1992-2007гг.



Цель исследования

Изучить особенности микроциркуляции, скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у пациентов в ранних стадиях артериальной гипертензии

Пациенты

преимущественно машинисты и помощники машинистов. Поступили на обследование в ЦКБ № ОАО РЖД, на момент исследования каких либо лекарств не принимали.

Сорок шесть пациентов разделены на две группы.

В группу пациентов с **высоким нормальным АД** включено **19** человек от 31 до 56 лет (средний возраст $47,8 \pm 7,9$), мужчин – 16; **САД** $131,7 \pm 3,5$, **ДАД** $81,9 \pm 7,0$ мм рт. ст. Средняя длительность заболевания составила 2.4 года.

В группу пациентов с артериальной гипертензией включено **27** человек от 27 до 58 лет (средний возраст $50 \pm 11,8$), мужчин – 25. **САД** $148,4 \pm 12,7$ **ДАД** $92,7 \pm 6,9$ мм рт. ст. Средняя длительность заболевания составила 6 лет.

Категории АД	Систолическое АД		Диастолическое АД
Высокое нормальное	130 – 139	и/или	85 – 89
АГ I ст	140 – 159	и/или	90 – 99

Контрольная группа

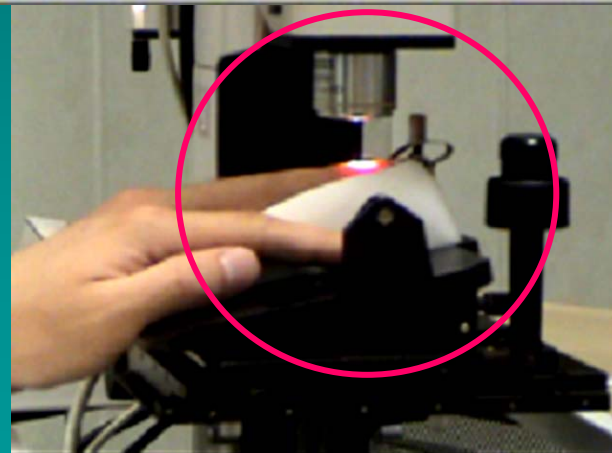
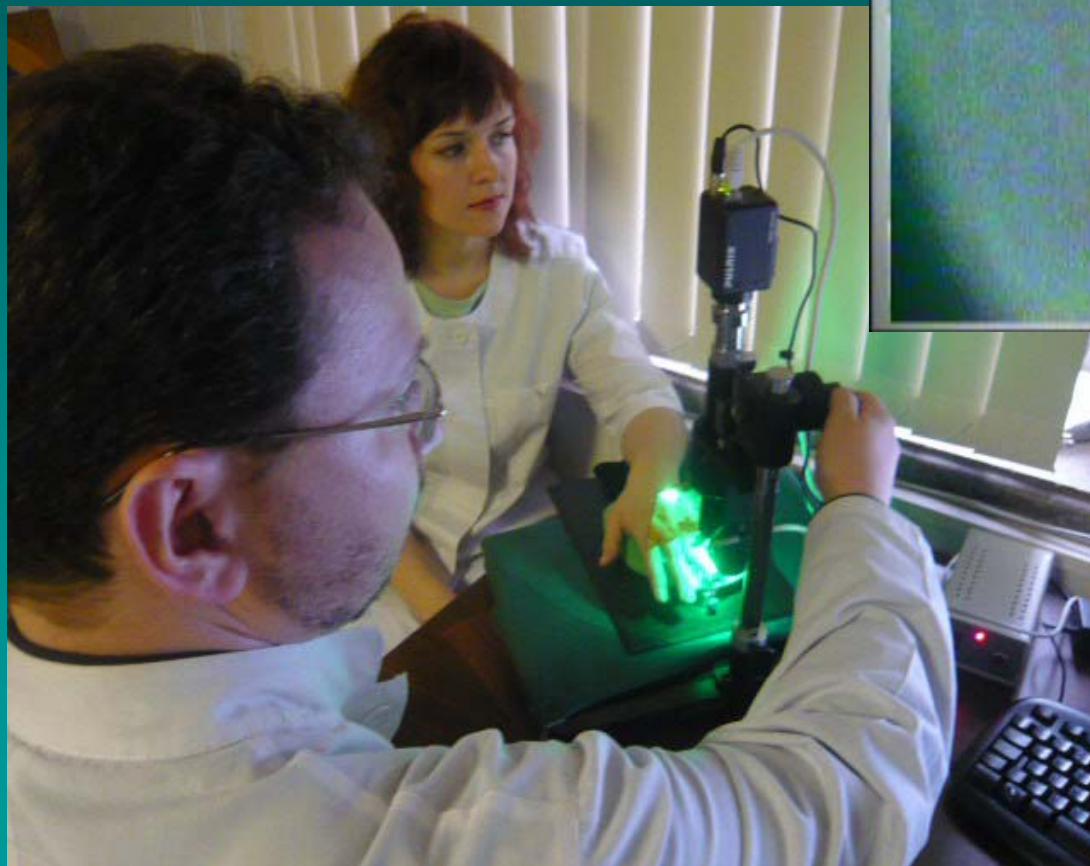
Контрольную группу составили 28 здоровых добровольцев (10 мужчин, 10 женщин), от 28 до 65 лет не имеющих сердечно-сосудистой патологии.

Средний возраст составил $48,9 \pm 11,0$ лет.

Методы исследований

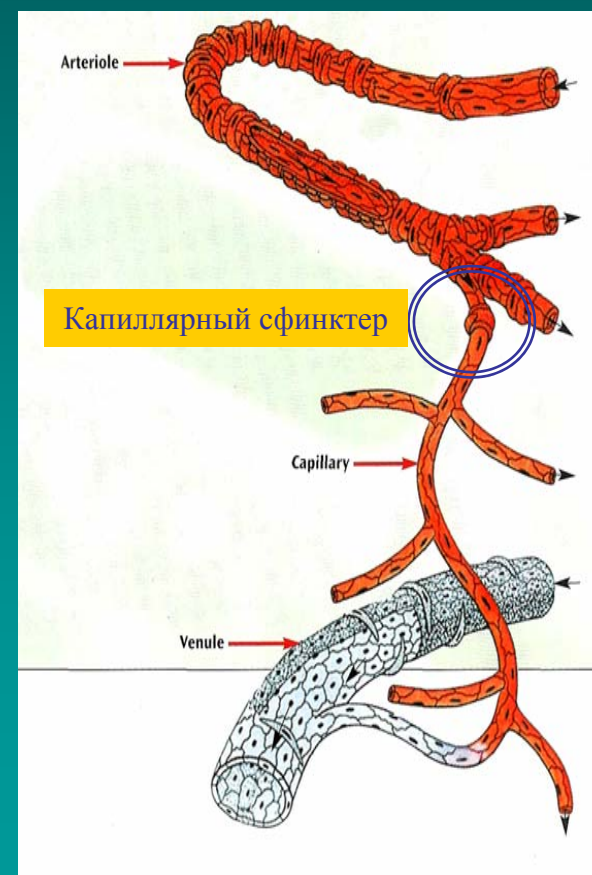
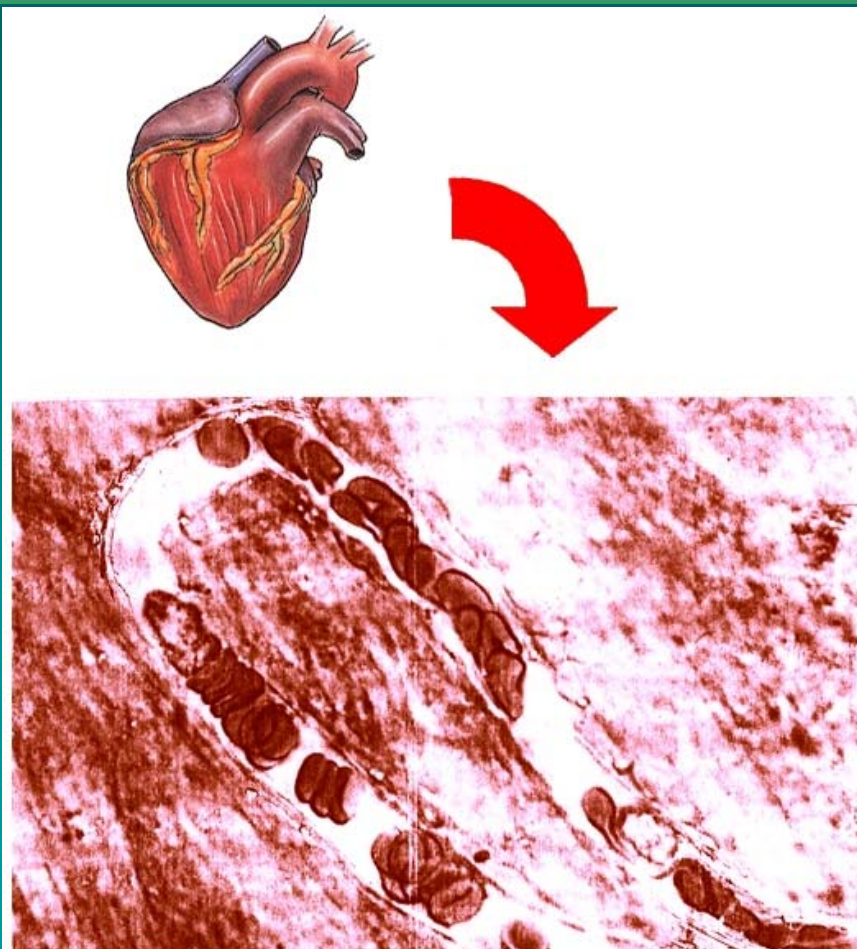
- Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа
- Исследование скорости распространения пульсовой волны (СРПВ)
- Исследование эндотелиальной функции

Исследование капиллярного кровотока



Капиллярная сеть вмещает одну шестую общего объема циркулирующей крови

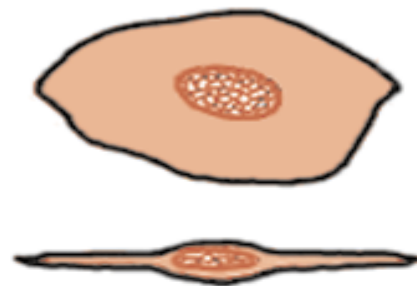
У взрослого человека 10^{11} кровеносных сосудов
99 % из них относятся к системе
микроциркуляции



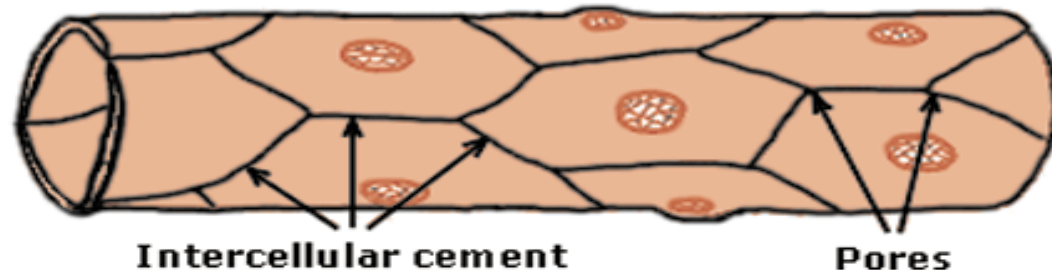
The fine structure of capillary

(according to R.Rashmer)

Endothelial cells



Capillary membrane



Through
endothelial
cells



Water, urea
 O_2 and CO_2
Glucose
Electrolytes

Through
intercellular
cement

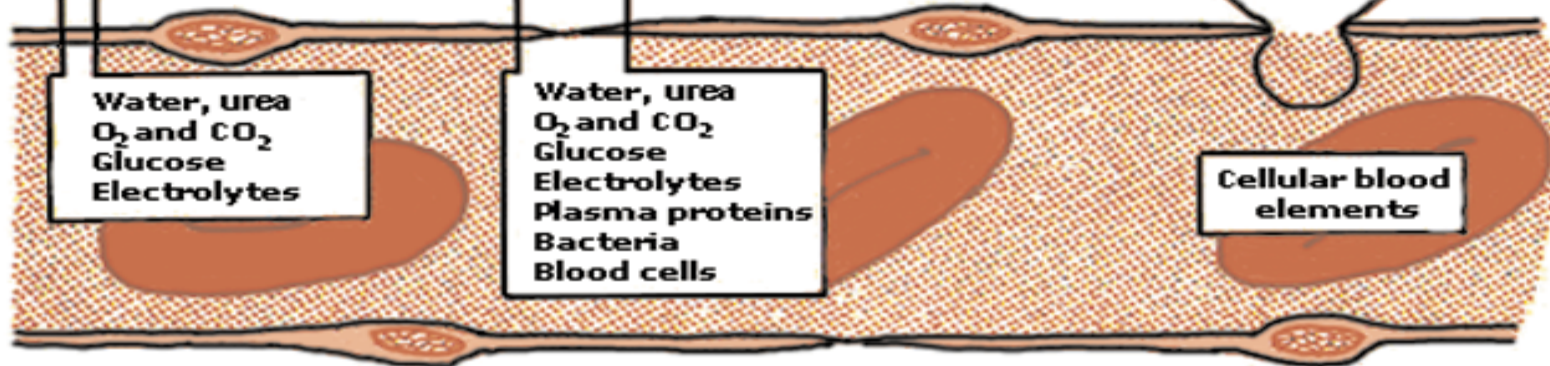


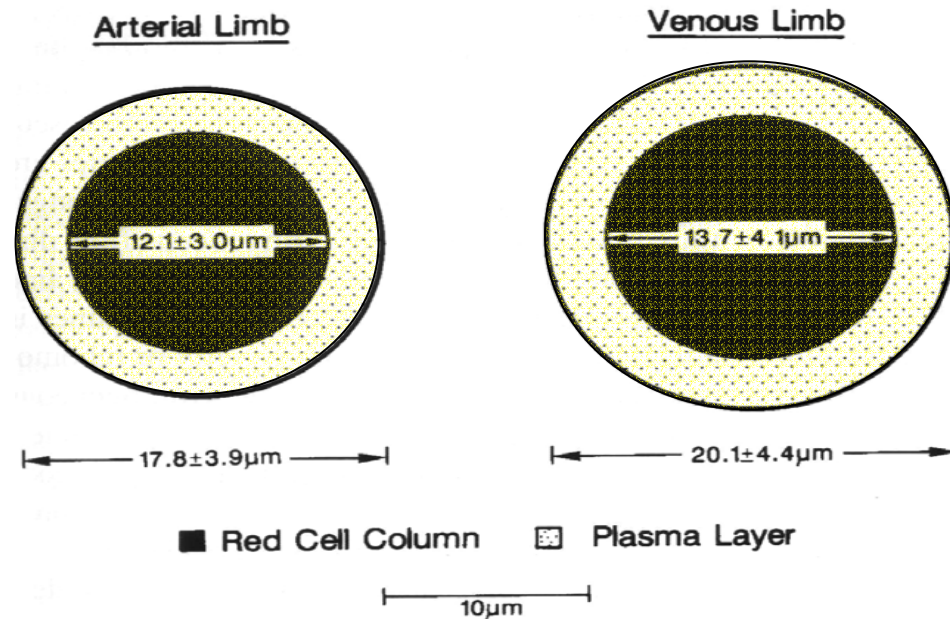
Water, urea
 O_2 and CO_2
Glucose
Electrolytes
Plasma proteins
Bacteria
Blood cells

Through
pores



Cellular blood
elements

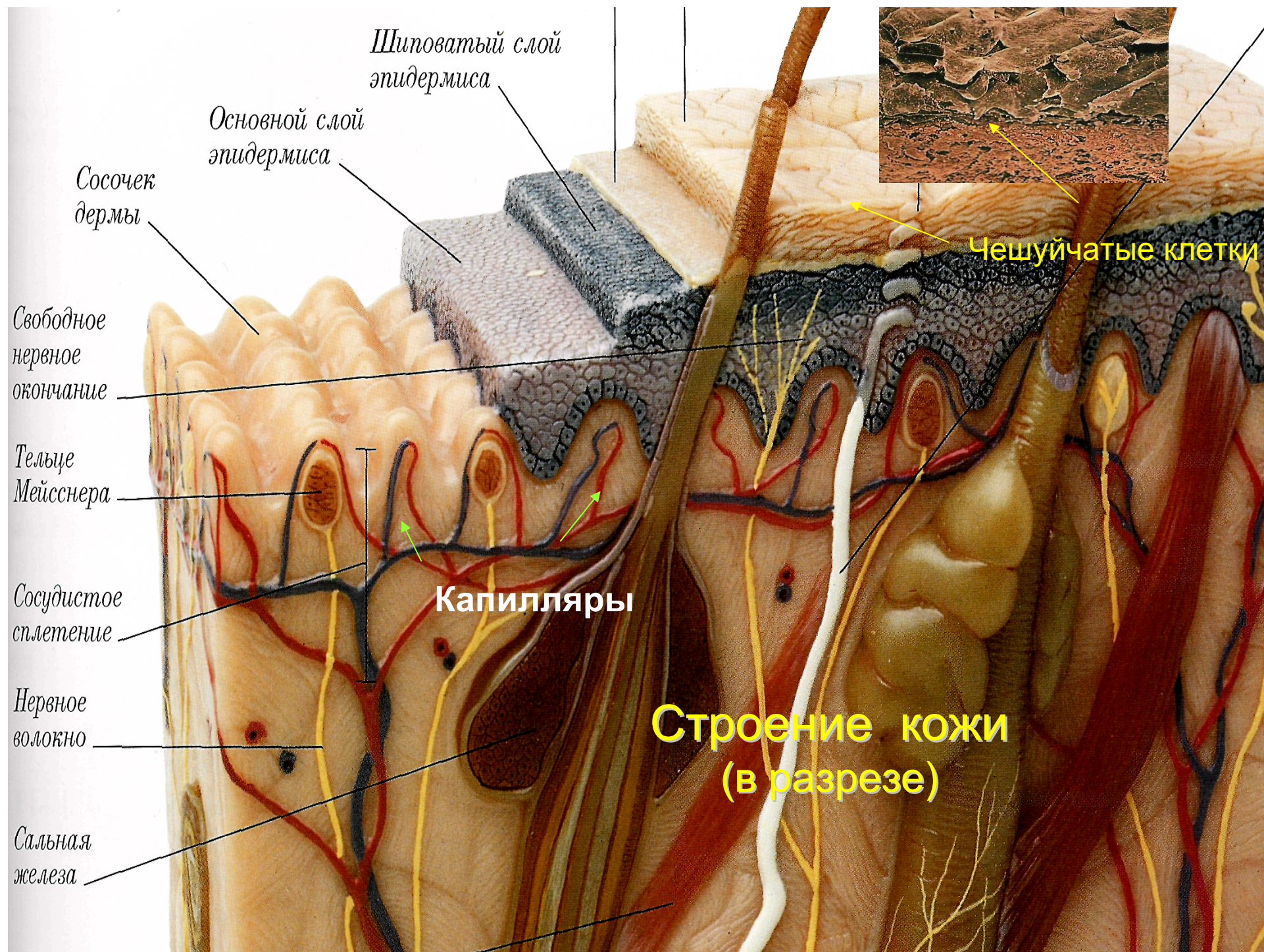




	Arterial limb	Apex	Venous limb	
D	17.7 ± 3.6	29.4 ± 4.2	20.4 ± 3.7	K= 1,36
RBC	12.3 ± 2.9	18.5 ± 5.4	13.5 ± 3.5	K= 1,10
	12.9 ± 1.0	16.9 ± 2.1	15.8 ± 1.8	K = 1,28

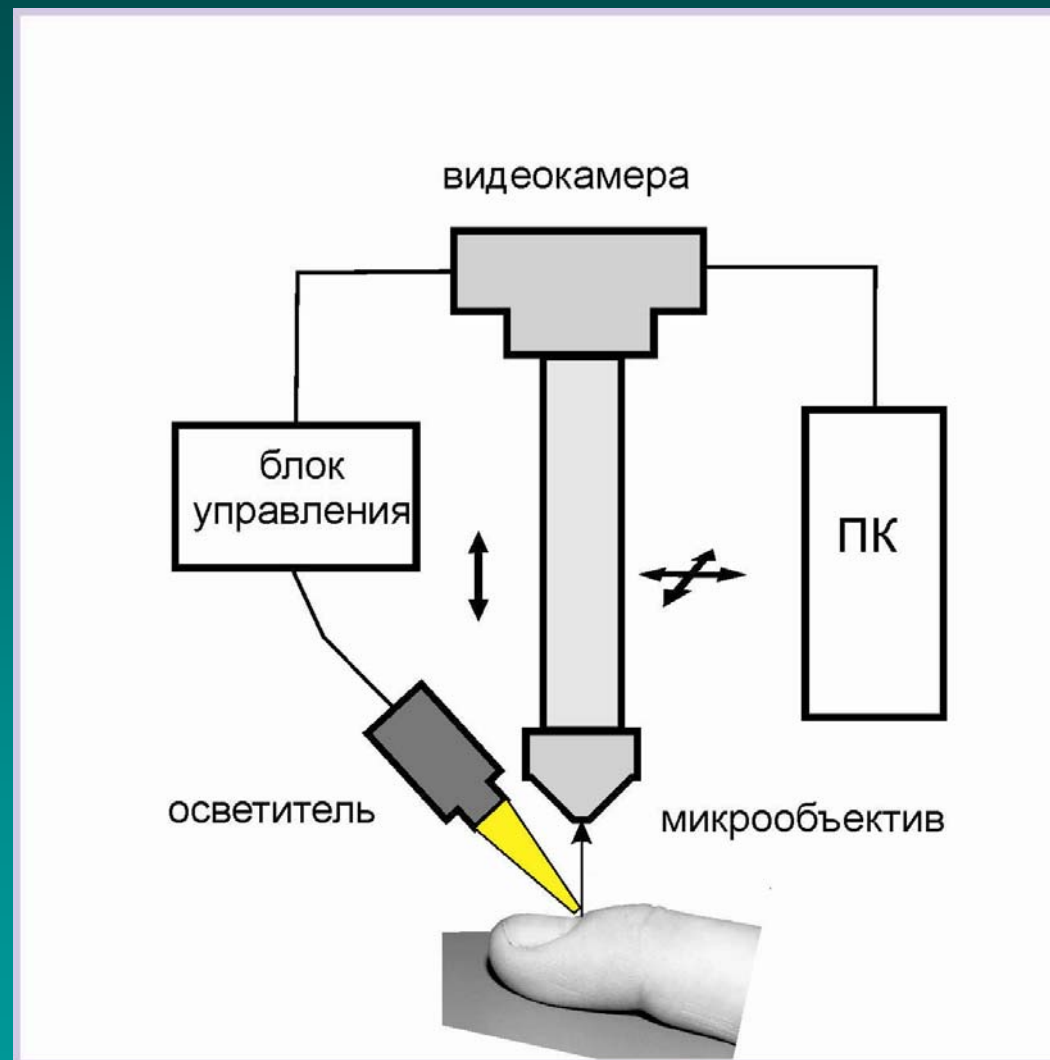
Mean normal diameters and standard deviations (μm) of capillary (D), red cell column (RBC) (Brillbauer & Bollinger, 1990).

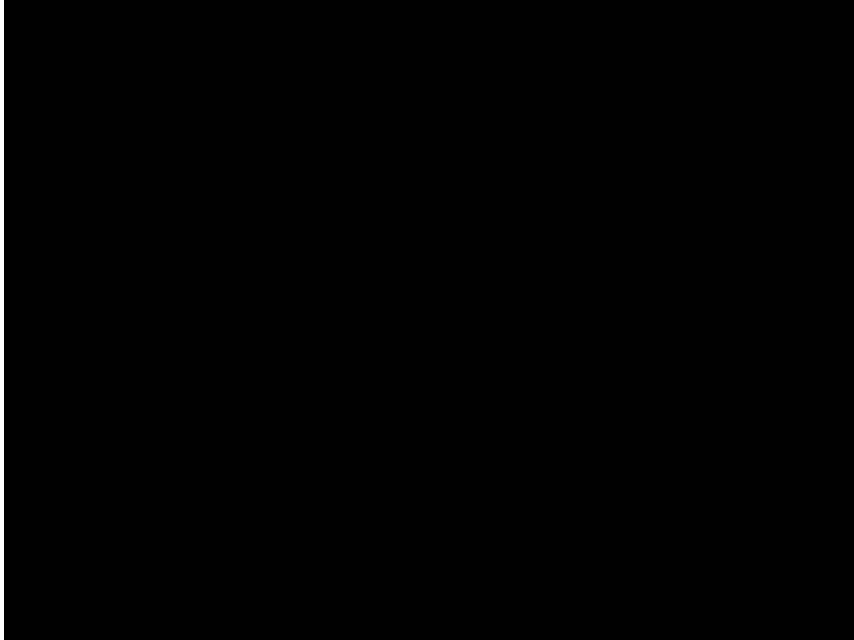
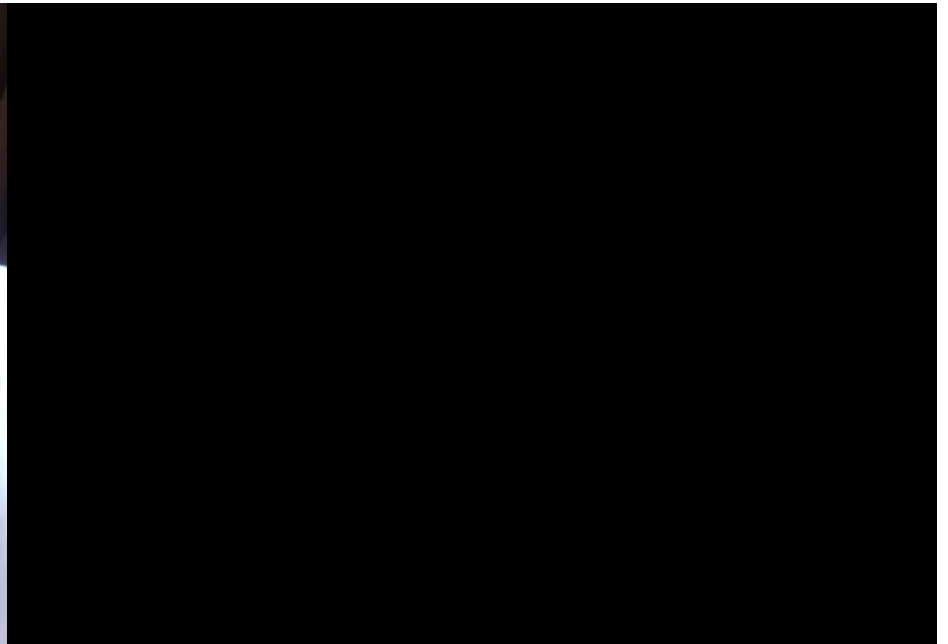
FITC-tagged albumin into the cubital artery, similar values were measured for the width of capillary, red cell column, and plasma layer. The fact that the plasma layer is in direct contact with the capillary wall is also called plasma skimming or Fahraeus-Lindqvist effect

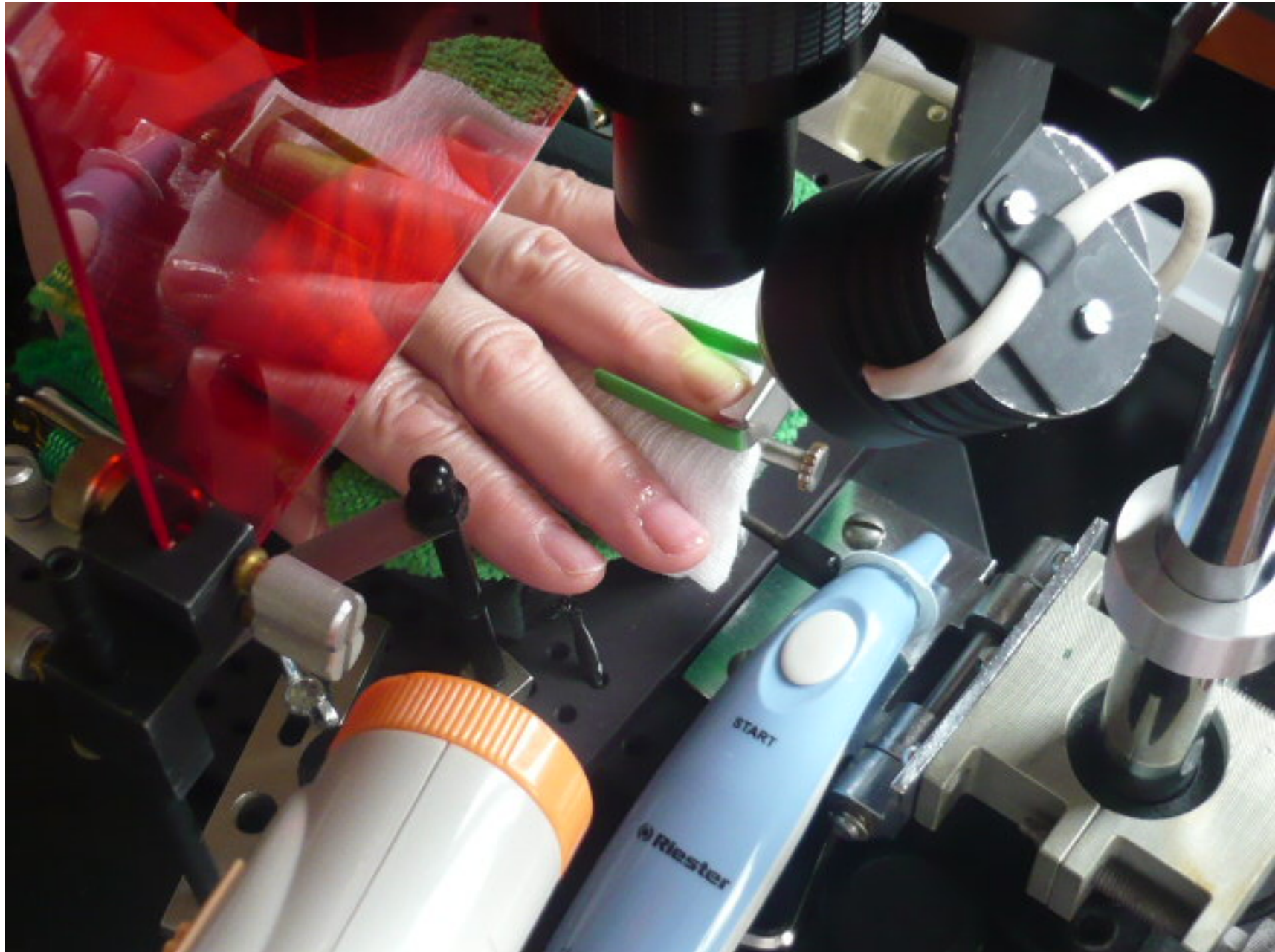


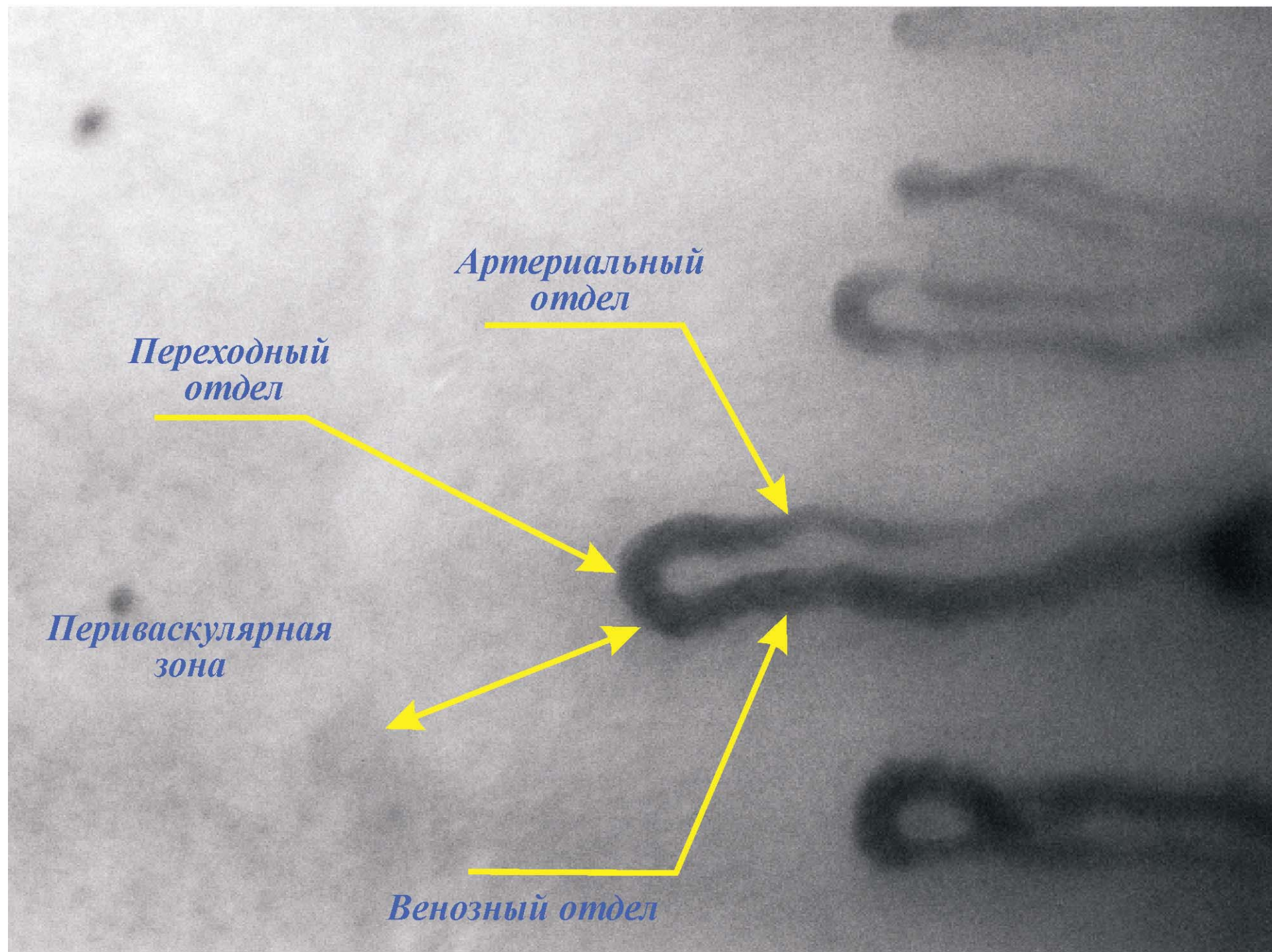
- Для количественной оценки параметров капиллярного кровотока ногтевого ложа был использован разработанный компанией «Новые энергетические технологии», Россия, компьютерный капилляроскоп общеклинического применения, позволяющий оценить размер периваскулярной зоны (ПЗ),
- диаметры капилляров в артериальном, переходном, венозном отделах капилляров, а также скоростные характеристики в указанных отделах.
- Для количественной оценки соотношения диаметров артериального и венозного отделов введен расчетный коэффициент $K = d_{BO} / d_{AO}$, где d_{BO} – диаметр венозного отдела капилляра, а d_{AO} – диаметр артериального отдела капилляра.
- Также оценивались по трехбалльной шкале плотность капиллярной сети и степень извитости капилляров.

Схема капилляроскопа

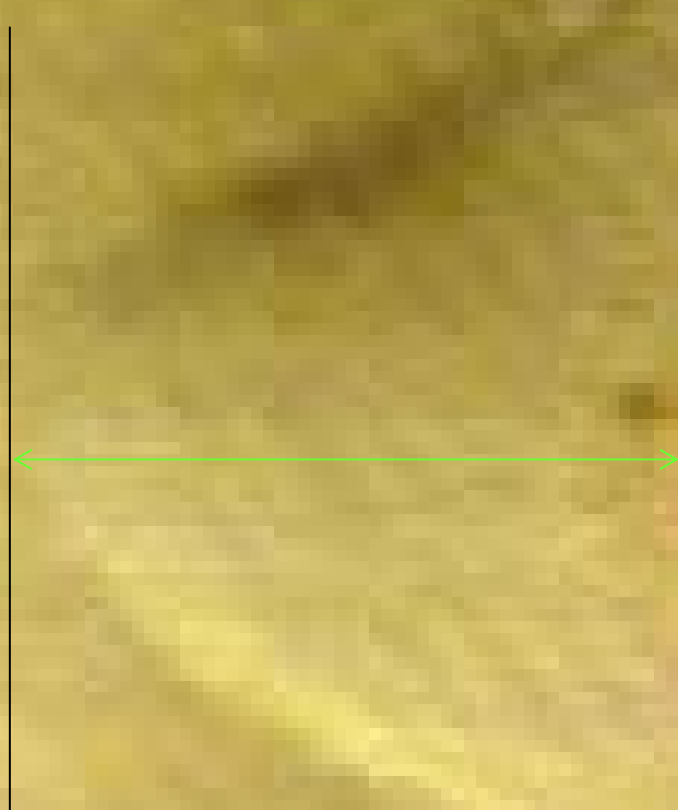




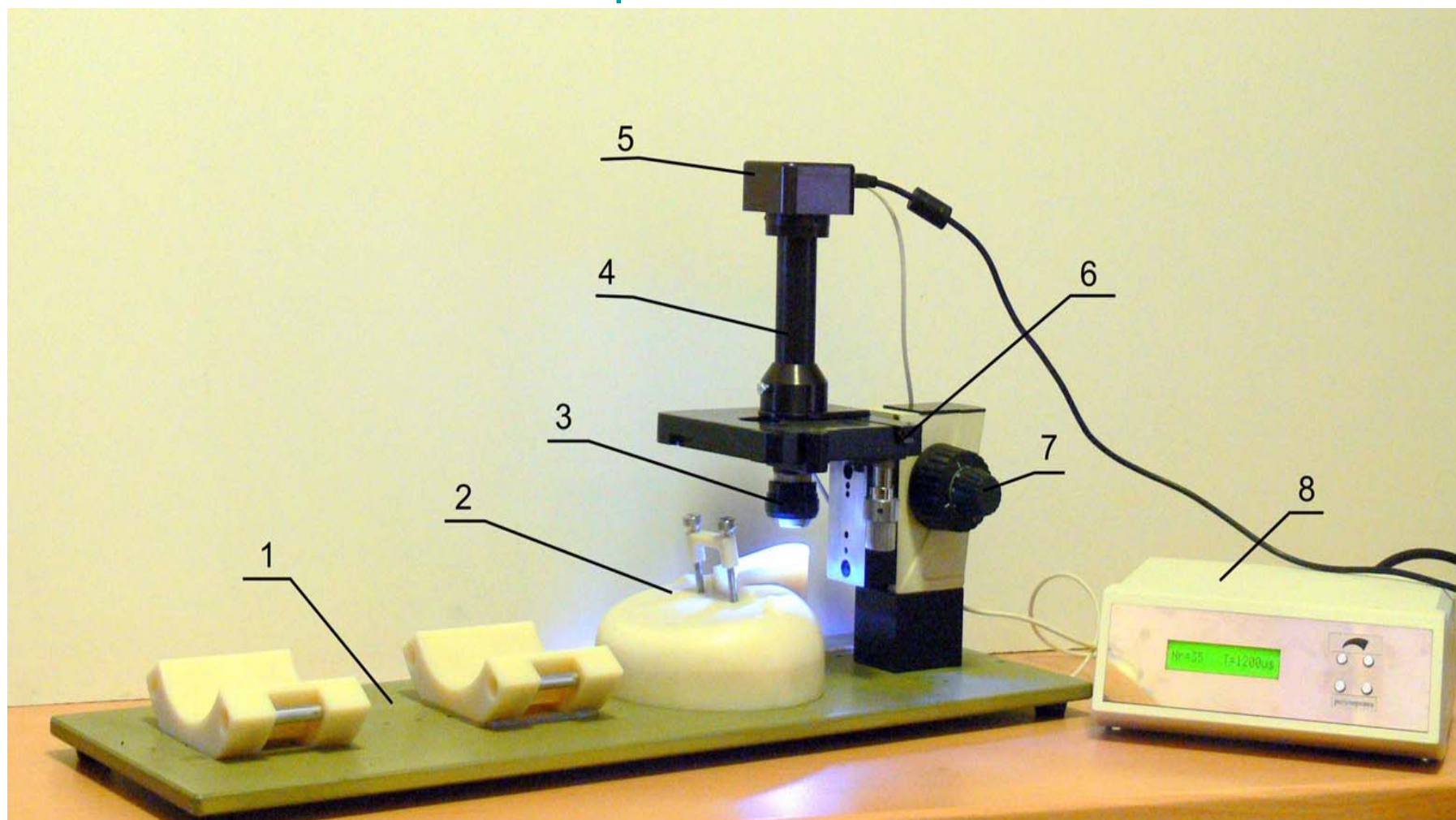




Периваскулярная зона



Опытный образец капилляроскопа общеклинического применения



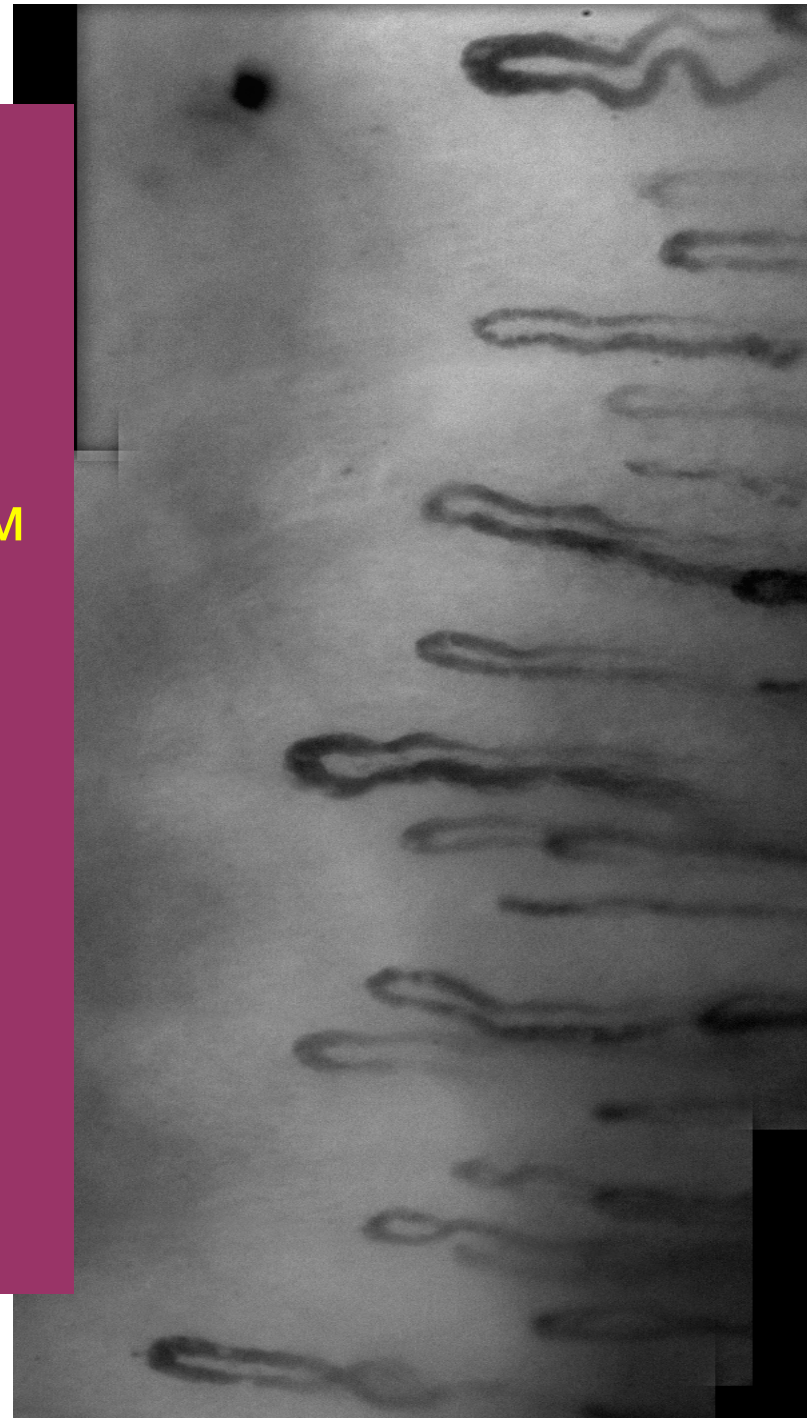
- 1-основание, 2-опора кисти, 3 –микрообъектив с осветителем, 4-тубус,
- 5- видеокамера, 6- система позиционирования в горизонтальной плоскости,
- 7- ручка наводки на резкость, 8- блок управления осветителем.

Методы исследования

- **И**сследование проводилось в положении сидя после 15-20 минут отдыха в условиях постоянства температуры в помещении (22-24 градуса по Цельсию). Рука испытуемого находилась на уровне сердца. Капиллярный кровоток исследовался в эпонихии 4-го пальца левой руки, для чего палец помещался в специальное мягко фиксирующее устройство.
- **О**бработка первичной информации проводилась с помощью разработанного для этих задач программного обеспечения, которое позволяет просматривать записанные изображения капиллярного кровотока, измерять диаметры капилляров: в артериальном (ДАО), переходном (ДПО) и венозном (ДВО) отделах, скорость капиллярного кровотока (СКК), величину периваскулярной зоны (ПЗ) - ее линейный размер от максимально удаленной точки периваскулярной зоны до наиболее близко стоящей точки переходного отдела капилляра.
- **Д**ля оценки степени сужения артериальных отделов капилляров использовался **коэффициент ремоделирования**, отражающий отношение диаметров капилляров в венозных отделах к диаметрам в артериальных отделах.
- **О**ценка плотности капиллярной сети в данном исследовании проводилась по трехбалльной шкале, где 1 баллу соответствует самая низкая плотность капилляров на единицу площади, а самая высокая плотность – трем баллам. Исследовалась плотность капилляров первой линии при увеличении 125 крат. В последней версии прибора эти функции определяются автоматически.
- **О**ценка степени извитости капилляров также проводилась по трехбалльной шкале, где 1 баллу соответствует самая низкая степень, а самая высокая – трем баллам. При этом учитывается количество извитых капилляров. Одному балу соответствует до 25% извитых капилляров, двум баллам – до 50 %, трем баллам – от 75% и выше.

Статистика. Исследование статистической достоверности проводилось с использованием пакета программ SPSS по U-тесту Манна-Уитни. При сравнении результатов исследования по группам достоверными считались различия, где $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартное отклонение.

Программное обеспечение позволяет получить панорамное изображение капиллярной сети по записанным участкам на одном и том же увеличении. Это позволяет оценить плотность распределения капилляров <<первой линии>>, не прибегая к записи капиллярной сети на малом увеличении.



Капиллярный кровоток пациента с артериальной гипертензией



Результаты исследований

Таблица 1. Сравнительные показатели здоровых и пациентов первой и второй групп

Показатель	Здоровые (n=28)	1 группа (n=19)	Р	Здоровые (n=28)	2 группа (n=27)	Р
возраст	48,9±11,0	47,8±7,9	0,474	48,9±11,0	50±11,8	0,8886
ПЗ, мкм	94,5±14,2	101,6±10,4	0,2	98,0±14,2	141,3±22,3	0,0001
К во/ао	1.33±0,1	1.56±0,1	0,00001	1.33±0,1	1.6±0,2	0.000003
Всредн.	565,7±182,4	560,9±296	0,5	565,7±182,4	497,9±297,9	0,049
Ст. извитости	0,75±0,6	1,42±0,7	0,002	0,75±0,6	1,44±0,8	0,001
Плотн. сети	2,64±0,5	1,74±0,6	0,00001	2,64±0,5	1,67±0,5	0,0000001
ИМТ	25,7±3,1	28,2±2,9	0,006	25,7±3,1	27,9±3,8	0,027
ФВ, %	64,1±4,1	61,9±6,0	0,237	64,1±4,1	61,5±6,1	0,117

САД - диастолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ПЗ - периваскулярная зона, К ВО/АО=коэффициент ремоделирования = Д вен. отд/ Д арт. отд., Всредн. - средняя скорость капиллярного кровотока, ст. извитости- степень извитости сети, плотн. Сети- плотность капиллярной сети, ИМТ- индекс массы тела, ФВ - фракция выброса у пациентов первой и второй групп.

Обсуждение результатов

- Полученные результаты исследований свидетельствуют о наличии характерных для АГ нарушений параметров микроциркуляции. К ним в первую очередь следует отнести обеднение капиллярного русла – уменьшение плотности капиллярной сети, т.е. уменьшение количества капилляров, артериол и венул, в англоязычной литературе обозначаемое термином **rarefaction**, что, по мнению ряда авторов может играть важную роль в патогенезе артериальной гипертензии [[Cheng et al. Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects, 2008](#); [Antonios et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. Hypertension, 1999](#); [Feihl et al. Hypertension: a disease of the microcirculation? Hypertension, 2006](#)]
- В ряде зарубежных исследований установлено, что подъем артериального давления может быть причиной функциональных и структурных изменений системы микроциркуляции [[Cohn, 2007](#)], а уменьшение количества капилляров косвенно отражает структурные изменения в микрососудах, что приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления и к повышению артериального давления [[Levy et al. 2001](#); [Vicaud, 1999](#)]. Однако, предшествует ли капиллярная разреженность развитию артериальной гипертензии или является результатом воздействия повышенного артериального давления на микрососуды, остается неясным.
- Так или иначе, снижение плотности капиллярной сети, выявленное в данном исследовании, по нашему мнению является важным диагностическим и прогностическим признаком.

Обсуждение результатов

Важным диагностическим и прогностическим признаком, обнаруженным нами у пациентов с АГ, является выраженное сужение артериального сегмента капилляров. В нашем исследовании мы ввели количественную меру этого сужения, используя **коэффициент ремоделирования**, отражающий отношение диаметров капилляров в венозных отделах к диаметрам в артериальных отделах. У здоровых добровольцев этот коэффициент составил $1,33 \pm 0,1$, тогда как у пациентов с АГ (САД 140-159 мм рт.ст., ДАД 90-99 мм рт.ст.) он составил **$1,60 \pm 0,2$** ($p < 0.00003$)

Интересно, что уже у пациентов с так называемым высоким нормальным давлением в диапазоне САД 130-139 мм рт.ст. и диапазоне ДАД 85-89 мм рт.ст. отмечено наличие состоявшегося ремоделирования капилляров, что находит свое отражение в повышенном коэффициенте: **$1,56 \pm 0,1$** ($p < 0.0001$)

- Причина этого - утолщение при АГ средней оболочки, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции вследствие влияния нейрогормонов, приводит к росту периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и, таким образом, способствует стабилизации и усугублению АГ. В крупных артериях гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки. Утолщение сосудистой стенки, ее лейкоцитарное пропитывание предрасполагает к развитию и прогрессированию атеросклероза.

(PWV) *pulse wave velocity*
(ED) *endothelial dysfunction*

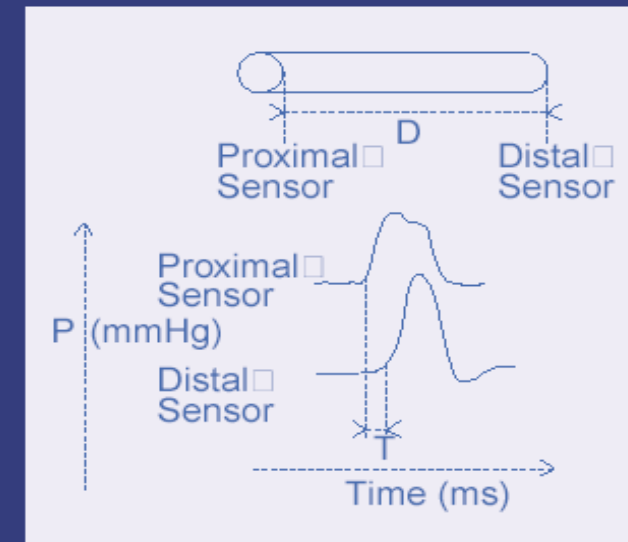
- Исследование скорости распространения пульсовой волны как показателя степени плотности артерий сегодня получил широкое распространение. (СРПВ). В последнее десятилетие подверглась глубокому изучению роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, свертывания крови, регуляции коагулирующих свойств крови. Выяснилось, что нарушение эндотелиальной функции (ЭФ) играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

PULSE WAVE VELOCITY (PWV)

The speed at which the human pulse wave propagates along the major arteries is directly related to the stiffness of those arteries. This value of propagation velocity can be measured by simple, non-invasive means over most major arterial segments to derive their stiffness. The ideal measurement method is to simultaneously measure the propagation of the same individual pulse wave as it transits through the body.

The **Complior® SP** is the ideal solution.

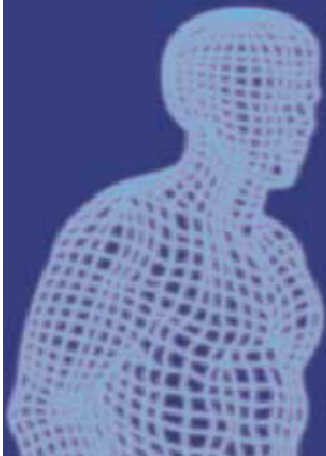
The **Complior® SP** not only allows the physician to carry out a fast, easy and reliable measurement of pulse wave velocity, it also provides an arterial stiffness index to help situate and interpret a particular subject's reading. Pulse Wave Velocity measurement will soon become your standard instrument for getting right to the "heart" of your patients' cardiovascular health problems.



VOP Measurement.



Exam window.

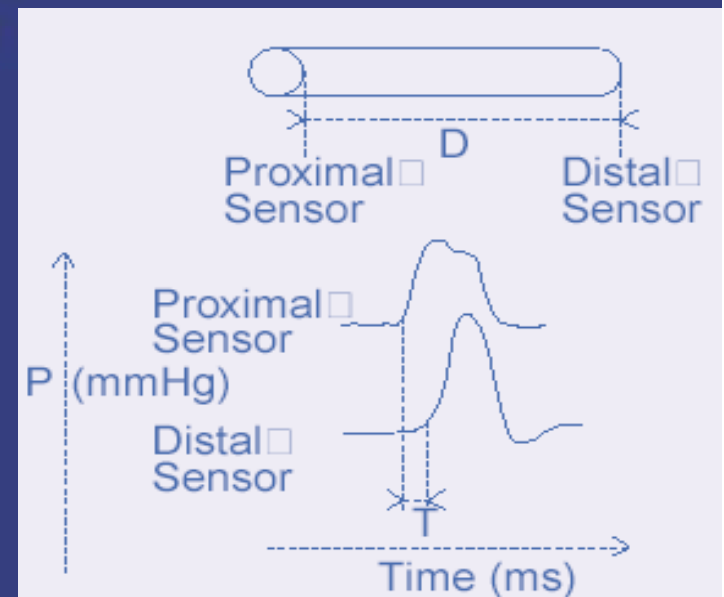


PULSE WAVE VELOCITY (PWV)

The speed at which the human pulse wave propagates along the major arteries is directly related to the stiffness of those arteries. This value of propagation velocity can be measured by simple, non-invasive means over most major arterial segments to derive their stiffness. The ideal measurement method is to simultaneously measure the propagation of the same individual pulse wave as it transits through the body.

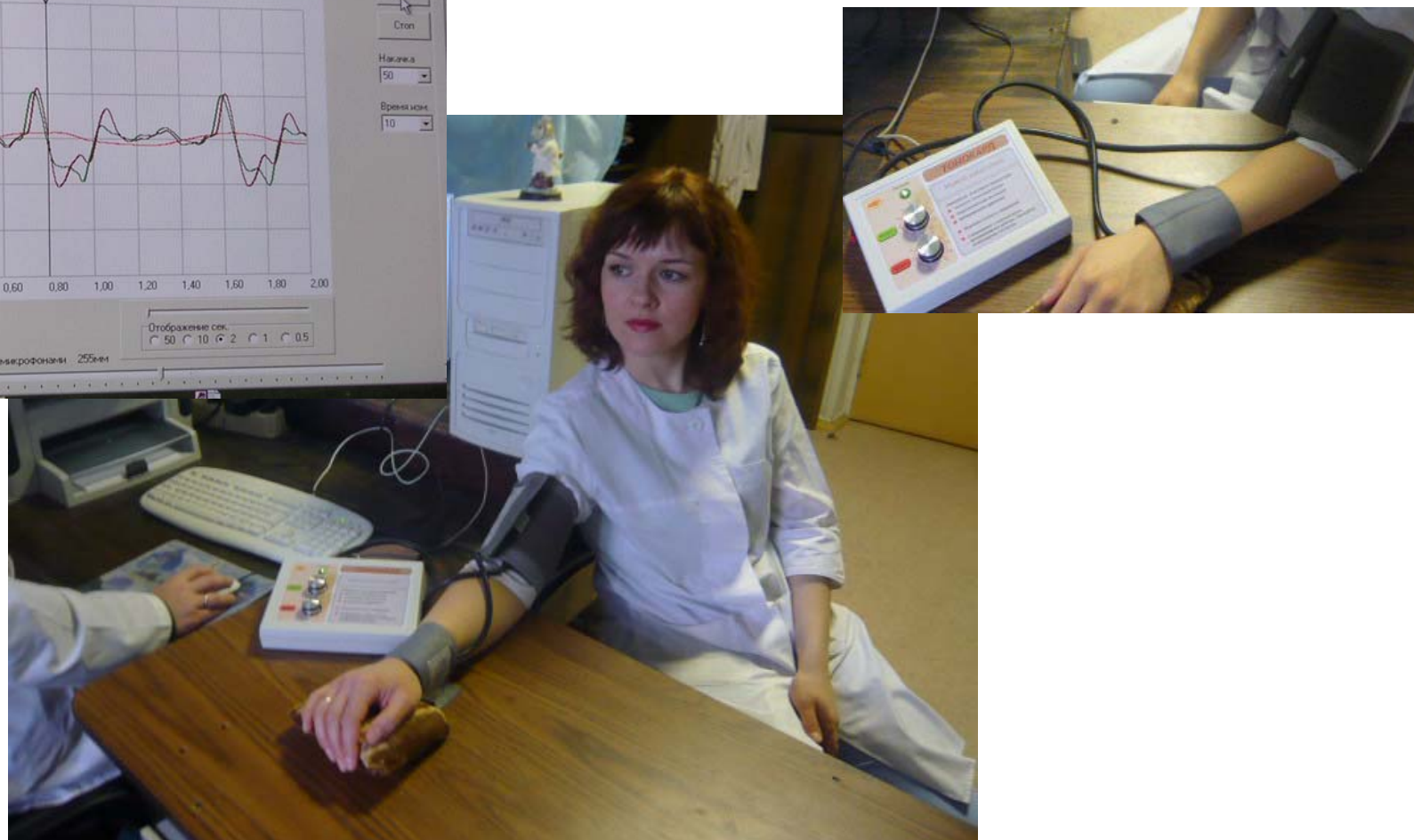
The **Complior[®] SP** is the ideal solution.

The **Complior[®] SP** not only allows the physician to carry out a fast, easy and reliable measurement of pulse wave velocity, it also provides an arterial stiffness index to help situate and interpret a particular subject's reading. Pulse Wave Velocity measurement will soon become your standard instrument for getting right to the "heart" of your patients' cardiovascular health problems.





Исследование СРПВ, функции эндотелия с помощью «Тонокарда»



Результаты комплексного исследования здоровых и пациентов

Показатель	Здоровые (n= 20)		Пациенты (n= 24)	
	до 39 лет включительно	старше 40 лет	Артериальная гипертония	ИБС
Количество	10	10	14	10
Средний возраст, годы	31±5.	52±8	56±10	60±15
СРПВ, м/с	7,3±1,3	7,6±0,8	10,4±2,2	10,3±2,5
Линейная скорости кровотока, м/с	0,65 ± 0,25	0,60 ± 0,19	0,63 ± 0,25	0,65 ± 0,43
Исс	11,1	12,1	16,3**	15,8*
Диаметр плечевой артерии, см	0,35± 0,06	0,37± 0,08	0,44± 0,09	0,41± 0,05
Диаметр аорты, см	3,0± 0,6	3,1± 0,4	3,3± 0,5	3,7± 0,3
Эндотелиальная функция, %	74,6± 39,2	62,6± 40,7	39,1± 25,6	32,4± 16,5
Фракция выброса, %	64,2± 8,3	60,4± 8,1	58,8± 6,6	55± 5,3
Комплекс интима-медиа, мм	0,75± 0,09	0,98± 0,17	1,33± 0,6	1,39± 0,5
САД, мм рт. ст.	114,3± 11,2	120,7± 8,8	144,0±15,9	131,0± 21,9
ДАД, мм рт. ст.	71,1± 10,4	69,9± 6,7	88,5± 11,7	75,3± 14,3

Исс - индекс скоростных соотношений, выявляющий зависимость между СРПВ и линейной скоростью кровотока, (*) $p < 0,05$ относительно здоровых старшей группы, (**) $p < 0,005$ относительно здоровых старшей группы .

Результаты исследований

Таблица 2. Сравнительные показатели систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, показателей эндотелиальной функции.

Показатель	Здоровые (n=28)	1 группа (n=19)	Р	Здоровые (n=28)	2 группа (n=27)	Р
возраст	48,9±11,0	47,8±7,9	0,474	48,9±11,0	50±11,8	0,8886
ИМТ	25,7±3,1	28,2±2,9	0,006	25,7±3,1	27,9±3,8	0,027
ФВ, %	64,1±4,1	61,9±6,0	0,237	64,1±4,1	61,5±6,1	0,117
СРПВ	7,5±1,1	9,4±1,4	0,001	7,5±1,1	9,6±1,9	0,00002
Ф. эндотелия	59,6±28,0	60,1±32,9	0,969	59,6±28,0	42,4±28,7	0,061
САД	115,9±12,1	131,7±3,5	0,000004	115,9±12,1	148,4±12,7	0,000000003
ДАД	70,4±9,2	81,9±7,0	0,0002	70,4±9,2	92,7±6,9	0,000000002
ЧСС	66,7±7,4	73,9±10,9	0,02	66,7±7,4	74,6±12,3	0,008

ИМТ- индекс массы тела, ФВ - фракция выброса, СРПВ- скорость распространения пульсовой волны, ф. эндотелия- функция эндотелия (дельта амплитуды пульсовой волны при проведении пробы с гиперемией), САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений.

Результаты исследования, полученные с помощью капилляроскопии дают ясное представление о ремоделировании микроциркуляторного русла в начальных стадиях АГ, направленного на поддержание тканевой перфузии на адекватном уровне

Особое значение компьютерная капилляроскопия может приобрести при массовом профилактическом обследовании больших групп населения, отдаленных от крупных центров, в небольших медицинских учреждениях с возможностью подключения к телемедицинскому консалтингу.

Выводы

- Полученные результаты исследований свидетельствуют о наличии характерных для АГ нарушений параметров микроциркуляции. К ним следует отнести уменьшение плотности капиллярной сети, т.е. уменьшение количества капилляров на единицу площади, а также повышение степени извитости капилляров, что свидетельствует об их функциональных и морфологических изменениях.
- Еще одним не менее важным диагностическим и прогностическим признаком, обнаруженным нами у пациентов с АГ, является выраженное сужение артериального сегмента капилляров. В нашем исследовании мы ввели количественную меру этого сужения, используя коэффициент ремоделирования, отражающий отношение диаметров капилляров в венозных отделах к диаметрам в артериальных отделах.
- Установлено, что уже у пациентов с так называемым высоким нормальным давлением в диапазоне САД 130-139 мм рт. ст. имеются признаки состоявшегося ремоделирования капилляров, что находит свое отражение в повышенном коэффициенте ремоделирования: $1,56 \pm 0,1$. В группе пациентов с артериальной гипертензией коэффициент ремоделирования достигает $1,60 \pm 0,2$.
- У пациентов обеих групп обнаружено значимое повышение СРПВ, однако снижение уровня эндотелиальной функции отмечено только в группе пациентов с артериальной гипертензией.