

УДК 615.38:616.145.44

**РЕГУЛЯЦИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО КРОВОТОКА В КИСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С РАДИОЦЕФАЛИЧЕСКОЙ
АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛОЙ
ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА**

Г.И. Лобов, А.С. Гурков

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург
E-mail: gilobov@yandex.ru

Лобов Геннадий Иванович,
д-р мед. наук, профессор, за-
ведующий лабораторией фи-
зиологии сердечно-
сосудистой и лимфатической
систем Института физиологии
им. И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург.

E-mail: gilobov@yandex.ru

Область научных интересов:
физиология гладких мышц,
организация и регуляция
транспорта лимфы, регуляция
кровотока.

**Гурков Александр Серге-
евич**, медицинский консультант
компании «Freseneus
Medical Care».

E-mail: gurkovv@rambler.ru

Область научных интересов:
сосудистая хирургия, гемо-
диализ.

Для лечения гемодиализом пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности необходимо формирование постоянного сосудистого доступа, наиболее частым вариантом которого является радиоцефалическая артериовенозная фистула. Функционирование радиоцефалической артериовенозной фистулы, как правило, сопровождается сбросом части крови из локтевой артерии по пальмарным артериальным дугам в фистульную вену, что приводит к недостаточности артериального кровоснабжения кисти. Целью исследования было изучение регуляции кровотока по сосудам микроциркуляторного русла в кисти руки с артериовенозной фистулой. Кровоток по крупным сосудам предплечья исследовали с помощью УЗИ-сканера, а параметры микрокровоотока в коже тканей кисти – методом лазерной доплеровской флоуметрии. 143 пациента были обследованы на протяжении 24 месяцев после формирования артериовенозной фистулы. Через 3 месяца после формирования фистулы эндоте-

лиальный компонент тонуса микрососудов руки составил $76,3 \pm 8,11$ % от дооперационного уровня, нейрогенный тонус снизился на $54,2 \pm 7,32$ %, а миогенный – на $14,3 \pm 2,13$ %. Показатель шунтирования через 3 месяца после формирования фистулы снизился до $57,6 \pm 6,59$ % от исходного. Мы приходим к заключению, что адаптация тканей кисти к ишемии после формирования артериовенозной фистулы осуществляется за счет снижения эндотелиального компонента тонуса микрососудов и показателя шунтирования, что приводит к увеличению притока крови, возрастанию кровотока по капиллярам и улучшению обмена веществ.

Ключевые слова:

Гемодиализ, артериовенозная фистула, микрокровооток, тонус микрососудов, регуляция кровотока.

Введение

Количество больных с конечной стадией почечной недостаточности (ТХПН) в мире увеличилось к 2010 году до 2 млн человек, и тенденция роста сохраняется и даже возрастает [1]. Большинству этих больных (более 70 %) лечение проводится методом гемодиализа. Для обеспечения эффективного гемодиализа необходим хорошо функционирующий сосудистый доступ. Нативная артериовенозная фистула (АВФ) является лучшим вариантом сосудистого доступа [2]. АВФ обеспечивает адекватный кровоток для проведения гемодиализа, функционирует многие годы и имеет минимум осложнений. Наиболее распространенным вариантом АВФ является фистула Brescia-Cimino, созданная с участием лучевой артерии и головной вены по принципу «конец вены в бок артерии» [3].

Создаваемый хирургом артериовенозный анастомоз является вынужденной мерой, необходимой для сохранения жизни больного ТХПН. Эта сосудистая конструкция является нефизиологической из-за патологического прямого сброса артериальной крови в венозное русло. Сброс артериальной крови в объеме более 500 мл/мин в вену помимо негативного влияния на

сердце [4] способствует снижению объема крови, поступающего в ткани, расположенные ниже анастомоза, что приводит к ишемии и развитию синдрома «обкрадывания», к нарушению функции кисти, повреждению пальцев и даже к их ампутации [5].

Для понимания причин развития синдрома «обкрадывания» необходима информация о кровотоке в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) тканей кисти руки с АВФ, однако подобных исследований крайне мало [6]. Вопросы о параметрах кровотока в сосудах МЦР тканей кисти у гемодиализных пациентов с радиоцефалической АВФ и механизмах его регуляции остаются открытыми.

Материалы и методы исследования

В диализном центре Fresenius Medical Care (Санкт-Петербург) и городской клинической больнице № 31 с 2019 по 2012 г. было проведено обследование 164 пациентов с ТХПН. Всем пациентам для проведения программного гемодиализа была сформирована радиоцефалическая артериовенозная фистула по типу «конец головной вены – бок лучевой артерии». Данные 17 пациентов в последующем были исключены из анализа в связи с тем, что кровоток по фистульной вене у них не достиг величин, необходимых для проведения гемодиализа, АВФ была признана незрелой. Четверо больных за время наблюдения умерли по причинам, не связанным с гемодиализом. Таким образом, в статистическую обработку были включены данные обследования 143 пациентов (68 мужчин и 75 женщин, средний возраст – 52,3 года).

Обследование проводилось в следующей последовательности: первое – за 1–2 дня до формирования АВФ, второе – по окончании операции по формированию АВФ, последующие – через 1 неделю, через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после формирования АВФ. В качестве данных для сравнения использовали результаты обследования, полученные у этих пациентов на руке, запланированной для формирования АВФ до оперативного вмешательства. Диаметр лучевой и локтевой артерий и головной вены, линейную и объемную скорость кровотока по этим сосудам измеряли с помощью стационарного УЗИ-сканера Vivid 3 (General Electric Medical Systems) или портативного сканера DC-5 (Mindray). Микрокровоток исследовали в коже подушечки второго пальца руки методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью диагностического комплекса ЛАКК-М (Lazma).

ЛДФ-метрия является неинвазивным методом исследования микроциркуляции и предоставляет возможность измерения показателей микрогемодинамики *in vivo*, без прямого контакта с микрососудами, что очень важно для тестирования микрокровотока, который существенно изменяется при непосредственном контакте датчика с сосудами МЦР [7]. Несомненным преимуществом данного метода является возможность наряду с измерением периферической перфузии исследовать регуляторные механизмы, модулирующие микроциркуляторный кровоток в исследуемой ткани [7, 8]. На ЛДФ-грамме, помимо колебаний центрального происхождения, которые являются пассивными и вызываются пульсовой волной со стороны артерий и присасывающим действием «дыхательного насоса» со стороны вен, выявляются еще несколько колебаний различной частоты, формирующиеся непосредственно в исследуемом объеме ткани. Их природа связана с функционированием активных факторов контроля микроциркуляции – миогенным, нейрогенным и эндотелиальным механизмами регуляции просвета сосудов. Публикации последних десятилетий свидетельствуют о том, что данные, полученные с помощью ЛДФ, адекватно отражают состояние кровотока в сосудах МЦР исследуемых тканей, в том числе и при ишемии тканей конечностей [9].

В коже подушечек пальцев рук зарегистрирован высокий уровень перфузии, кроме того, в ней представлены все виды сосудов МЦР (артериолы, метаартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, вены и артериоло-венозные анастомозы). Здесь выявляется высокая плотность нервных окончаний, т. е. помимо эндотелий-зависимой и миогенной модуляции, выявляемых практически во всех сосудах, в сосудах МЦР кожи подушечки пальца хорошо представлена и нервная регуляция. Толщина зондируемого слоя ткани, исследуемого прибором ЛАКК-М со стандартным датчиком, составляла около 1 мм, а объем – около 1 мм³. Мощность лазерных источников в диагностическом комплексе ЛАКК-М составляла 1,2 мВт – достаточно низкая, исключая возможность активации регуляторных механизмов микроциркуляции [7].

Диагностику микрокровотока проводили по утрам с 9 до 11 часов при температуре в помещении 22–23 °С. Перед исследованием и после него измеряли величину артериального давления с помощью тонометра Omron SpotArm™ i-Q142 (Omron Healthcare Co.) Тестирование проводили в состоянии покоя, при горизонтальном положении предплечья на 15 см ниже уровня сердца. Кончик световодного зонда фиксировали к коже подушечки второго пальца с помощью штатного устройства и лейкопластыря. Для регистрации ЛДФ-грамм и их последующей обработки применяли прилагаемое к аппарату стандартное программное обеспечение версии 3.0.2.376, работающее в операционной системе Windows. Показатель микроциркуляции (ПМ) записывали на протяжении 5–8 минут. По окончании обследования программа автоматически рассчитывала среднюю величину показателя микроциркуляции (M), среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции (σ) и коэффициент вариации (K_v). В последующем проводили амплитудно-частотный анализ ритмов микрокровотока, позволяющий диагностировать активность того или иного механизма регуляции [7, 8, 10]. В комплексе ЛАКК-М при анализе ЛДФ-граммы применялось вейвлет-преобразование – этот алгоритм вычисления амплитудно-частотного спектра наилучшим образом выявляет периодичность коротких и длительных процессов, представленных в одной записи, и широко применяется для анализа сигналов физиологической природы, в том числе и ЛДФ-граммы. На основании полученных данных рассчитывали нейрогенный (НТ), миогенный (МТ) и эндотелий-зависимый тонус (ЭЗТ) микрососудов [7].

Полученные данные обрабатывали и анализировали с помощью программы Excel 2003. При статистическом анализе материала применяли пакет программ StatSoft STATISTICA 6.1.478. Методы включали в себя оценку среднего арифметического (M), стандартное отклонение ($\pm SD$). Для оценки различий данных, полученных в разные сроки после формирования АВФ, применяли t -критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Для анализа корреляционных взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На дооперационном этапе средняя величина показателя микроциркуляции (ПМ) в коже кисти, характеризующего объемный микрокровоток, составила $17,7 \pm 2,12$ пф. ед. После формирования артериовенозного анастомоза ПМ уменьшался в среднем на $23,3 \pm 4,17$ % и продолжал снижаться на протяжении всего времени наблюдения. Через 24 месяца после формирования АВФ показатель микроциркуляции в тканях кисти составил в среднем $63,1 \pm 7,41$ % от исходной величины.

Вейвлет-анализ колебаний микрокровотока у пациентов с ТХПН после формирования АВФ показал, что наряду с изменением показателей базального микрокровотока (M и K_v) у них меняется и амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока (АЧС). На рис. 1 представлены ЛДФ-грамма, зарегистрированная на вторые сутки после формирования АВФ, и рассчитанный на ее основе АЧС колебаний микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки пациента с ТХПН. Наиболее типичными изменениями в АЧС флаксомодий после формирования АВФ для гемодиализа у пациентов с ТХПН были увеличение амплитуды эндотелийзависимых колебаний и уменьшение амплитуды колебаний нейрогенного происхождения.

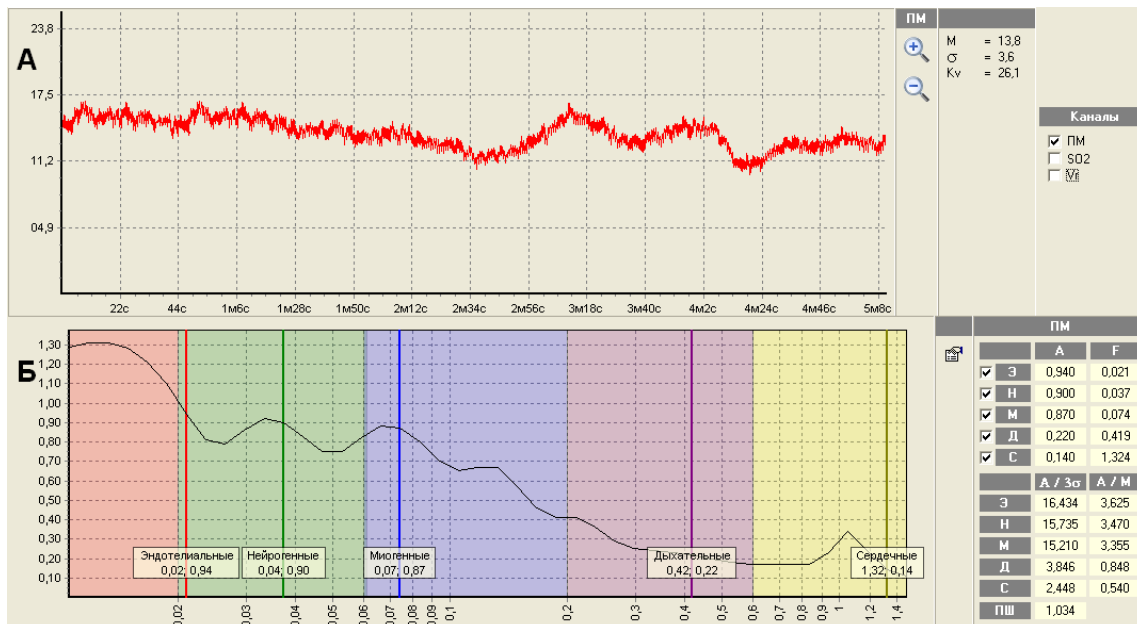


Рис. 1. А – ЛДФ-грамма; Б – АЧС колебаний микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки пациента с ТХПН через 15 минут после формирования АВФ

На основании данных об амплитудах колебаний микрокровотока в соответствующих диапазонах частот нами были рассчитаны величины НТ, МТ и ЭЗТ микрососудов и ПШ в микроциркуляторном русле кожи подушечки второго пальца руки у пациентов с ТХПН после формирования АВФ для гемодиализа. Динамика этих показателей на протяжении 24 месяцев после формирования АВФ представлена на рис. 2. Представленные на графиках данные наглядно иллюстрируют динамику модуляции микрокровотока в тканях кисти на протяжении 24 месяцев после формирования АВФ и роль каждого из компонентов тонуса микрососудов. Выключение притока крови по одной из двух артерий, снабжающих кровью ткани кисти, сразу же после создания АВФ у пациентов с ТХПН приводило к приросту НТ микрососудов кожи в среднем на $32 \pm 3,6\%$. В дальнейшем НТ продолжал возрастать, к 12 месяцам он составил $171 \pm 14,7\%$ от величины НТ, зарегистрированного до операции. В течение второго года функционирования АВФ НТ несколько снижался.

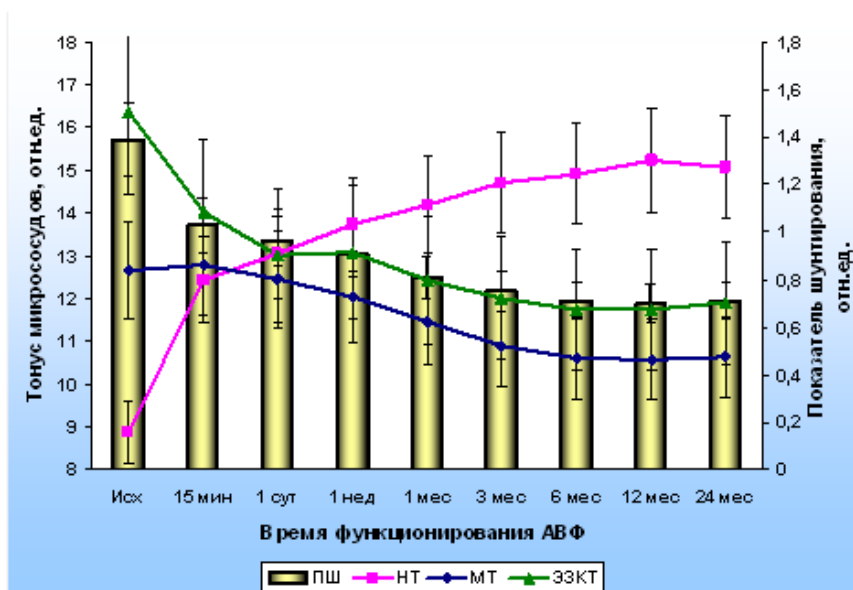


Рис. 2. Динамика нейрогенного, миогенного и эндотелиального компонента тонуса микрососудов и показателя шунтирования в коже подушечки второго пальца руки пациентов с ТХПН на протяжении 24 месяцев после формирования АВФ

С целью выяснения механизма повышения НТ сосудов МЦР русла кисти после формирования АВФ у 38 пациентов было проведено исследование микрокровотока в кисти через 1 час после приема ими пратсиола (селективный α_1 -адреноблокатор) в дозе 5 мг и у 33 пациентов – после подкожного введения гексаметония бензосульфоната (ганглиоблокатор) в дозе 12,5 мг. На фоне блокады α_1 -адренорецепторов на мембране гладкомышечных клеток сосудов и Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев происходило выраженное снижение НТ микрососудов тканей кисти, которое составляло в среднем $34 \pm 4,2$ % от величины НТ до фармакологических воздействий, что дает основания сделать заключение о центральном происхождении повышенного НТ у пациентов с ТХПН после формирования у них АВФ. Результаты расчетов НТ микрососудов кисти представлены в табл. 1.

Таблица 1. Нейрогенный тонус сосудов МЦР кисти на фоне действия α_1 -адреноблокатора (пратсиол – 5 мг) и ганглиоблокатора (гексаметония бензосульфоната – 12,5 мг)

	Время после формирования АВФ			
	Исходный	1 мес.	3 мес.	12 мес.
Нейрогенный тонус, отн. ед	$8,78 \pm 0,77$	$14,33 \pm 1,47$	$14,85 \pm 1,28$	$15,35 \pm 1,62$
Нейрогенный тонус на фоне пратсиола, отн. ед.	–	$10,07 \pm 1,23^*$	$10,53 \pm 1,36^*$	$11,17 \pm 1,27^*$
Нейрогенный тонус на фоне гексаметония бензосульфоната, отн. ед	–	$9,93 \pm 1,04^*$	$10,08 \pm 1,23^*$	$10,63 \pm 1,26^*$

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm SD$. Различия достоверны по отношению к показателю до фармакологического воздействия; * – $p \leq 0,01$.

МТ микрососудов кожи кисти непосредственно после операции несколько повышался, но уже через сутки снижался до уровня ниже исходного. МТ достиг минимума к 3 месяцам функционирования АВФ, составив при этом $85 \pm 7,7$ % от исходной величины. Известно, что соотношение МТ и НТ определяют величину важнейшего показателя, характеризующего организацию кровотока в микрососудистой сети исследуемой ткани – показатель шунтирования (ПШ). В нашем исследовании ПШ, составлявший у пациентов с ТХПН на дооперационном этапе $1,39 \pm 0,12$, после формирования анастомоза резко снижался до $1,03 \pm 0,09$. На протяжении трех месяцев функционирования АВФ он продолжал снижаться, а в последующем оставался практически постоянным (в среднем $0,70 \pm 0,08$).

Подобная динамика ПШ является важнейшим элементом адаптации ткани к ограничению притока крови. Известно, что в физиологических условиях мишенью нейрогенной регуляции являются артериолы и артериоло-венулярные анастомозы, при этом в коже волярной поверхности пальцев иннервация анастомозов выражена сильнее [11]. Снижение ПШ меньше 1 свидетельствует о спазме артериоло-венулярных шунтов, что ведет к перераспределению потока крови в микроциркуляторном русле кожи преимущественно в сосуды обменного типа – капилляры [12].

ЭЗТ микрососудов после формирования анастомоза между артерией и веной снижался в среднем на $14,4 \pm 1,31$ %. При последующих обследованиях было зарегистрировано дальнейшее снижение ЭЗТ. Минимального значения ЭЗТ достиг к 3 месяцам функционирования АВФ, составив при этом $70,4 \pm 5,02$ % от исходной величины. Известно, что эндотелиальная регуляция диаметра сосудов затрагивает преимущественно прекапиллярное звено (артерии, артериолы) [13]. Уменьшение ЭЗТ после формирования АВФ у пациентов с ТХПН способствовало увеличению диаметра мелких артерий, артериол и прекапилляров, уменьшению их сопротивления и, соответственно, возрастанию притока крови в МЦР, что является важным элементом адаптации тканей кисти к снижению перфузии.

Таким образом, мы приходим к заключению, что формирование радиоцефалической АВФ для гемодиализа приводит к уменьшению кровотока в сосудах микроциркуляторного русла кисти. Адаптация к развивающейся ишемии осуществляется за счет двух механизмов:

1) снижения эндотелиального компонента тонуса микрососудов, что снижает периферическое сопротивление прекапиллярных сосудов и увеличивает объемную скорость кровотока по микрососудам кисти; 2) увеличения нейрогенного тонуса микрососудов, что сопровождается снижением показателя шунтирования и ограничением кровотока по артериоло-веноулярным шунтам, что в итоге ведет к возрастанию капиллярного кровотока в тканях кисти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J. et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – V. 27. – N 3. – P. 363–373.
2. Santoro D., Benedetto F., Mondello P. et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. – V. 7. – P. 281–294
3. Rose D.A., Sonaike E., Hughes K. Hemodialysis access// *Surg. Clin. North. Am.* – 2013. –V. 93. – N 4. – P. 997–1012.
4. Santoro D., Savica V., Bellinghieri G. Vascular access for hemodialysis and cardiovascular complications// *Minerva Urol. Nefrol.* – 2010. – V. 62. – N 1. – P. 81–85.
5. Miller G.A., Khariton K., Kardos S.V. et al. Flow interruption of the distal radial artery: treatment for finger ischemia in a matured radiocephalic AVF // *J. Vasc. Access.* – 2008. – V. 9. – N 1. – P. 58–63.
6. Ngo B., Rongey C., Hiscox B., et al. Skin blood flow in patients with stage 5 chronic kidney disease on hemodialysis // *J. Ren. Nutr.* – 2010. – V. 20. – (5 Suppl). – P. S89–S94.
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем (Руководство для врачей). – М.: Либроком, 2013. –496 с.
8. Kvandal P., Landsverk S.A., Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // *Microvasc. Res.* – 2006. – V. 72. – N 3. – P. 120–127.
9. Rossi M., Ricco R., Carpi A. Spectral analysis of skin laser Doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – V. 31. – N 4. – P. 303–310.
10. Kruger A., Stewart J., Sahityani R. et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk // *Kidney Int.* 2006. – V. 70. – N 1. – P. 157–164.
11. Roddie I.C. The role of vasoconstrictor and vasodilator nerves to skin and muscle in the regulation of the human circulation // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1963. – V. 32. – P. 180–193.
12. Kaiser M., Yafi A., Cinat M. et al. Noninvasive assessment of burn wound severity using optical technology: a review of current and future modalities // *Burns.* – 2011. – V. 37. – N 3. – P. 377–386.
13. Söderström T., Stefanovska A, Veber M. et al. InVvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – V. 284. – N 5. – P. H1638–H1646.

Поступила 12.11.2014.