

Модуляция кровотока в микроциркуляторном русле пальцев кисти после формирования радиоцефалической артериовенозной фистулы

Г.И. Лобов, А.С. Гурков

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Modulation of blood flow in the microvasculature of fingers after the formation a radiocephalic arteriovenous fistula

G.I. Lobov, A.S. Gurkov

Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences

Ключевые слова: гемодиализ, артериовенозная фистула, кровоток, нейрогенный и эндотелиальный компоненты тонуса микрососудов

Гемодиализ остается ведущим методом заместительной почечной терапии. Его качество, частота осложнений, а также выживаемость и реабилитация больных во многом определяются адекватным постоянным сосудистым доступом, лучшим вариантом которого является нативная артериовенозная фистула. Было проведено исследование методом лазерной доплеровской флоуметрии кровотока в сосудах микроциркуляторного русла кисти после формирования радиоцефалической артериовенозной фистулы у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Показано, что формирование артериовенозной фистулы снижает перфузию тканей ниже анастомоза. Снижается эндотелиальный компонент тонуса микрососудов кожи, что приводит к снижению гидродинамического сопротивления микроциркуляторного русла и увеличению притока крови в ткани кисти. Показано также увеличение нейрогенного тонуса микрососудов, что приводит к констрикции артериоло-венулярных анастомозов, увеличению капиллярного кровотока и улучшению обменных процессов в тканях кисти.

Hemodialysis is the major method in renal replacement therapy. Its quality, the concurrency of complications, as well as the survival rate and rehabilitation of patients are largely determined by adequate permanent vascular access, the best option of which is the native arteriovenous fistula. A study of the flow in microvascular system of the hand after formation of arteriovenous fistula in patients with end-stage renal disease was performed by laser Doppler method. It was shown that the formation of an radiocephalic arteriovenous fistula reduces tissue perfusion below the anastomosis. Endothelial component of the microvascular tone of skin decreases, which leads to a decrease in hydrodynamic resistance microvasculature and to an increase in blood flow to the tissues of the hand. Also an increase in neurogenic microvascular tone was found. This leads to constriction of the arteriolo-venular anastomoses, an increase in capillary blood flow and to improvement in the metabolic processes in the hand tissues.

Key words: hemodialysis, arteriovenous fistulae, blood flow, neurogenic microvascular tone, endothelial component microvascular tone

Программный гемодиализ (ГД) остается основным методом лечения хронической почечной недостаточности в терминальной стадии (ТХПН). В 2009 году в РФ 88,2% «новых» больных с ТХПН начали лечение гемодиализом [1]. Длительность и качество жизни больных с ТХПН, получающих лечение гемодиализом, зависят от множества факторов, важ-

нейшим из которых является качество постоянного сосудистого доступа (ПСА). В соответствии с рекомендациями NKF-DOQI, лучшим вариантом ПСА является нативная артериовенозная фистула (АВФ), которая обеспечивает адекватный кровоток для проведения гемодиализа, функционирует многие годы и имеет минимум осложнений [5, 9, 17].

Адрес для переписки: Г.И. Лобов.

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Телефон: (812) 328-07-01 E-mail: gilobov@yandex.ru

При формировании АВФ основной задачей является создание доступа, который обеспечит адекватный кровоток для гемодиализа на протяжении длительного времени. В результате формирования радиоцефалической АВФ у большинства пациентов вся кровь из лучевой артерии поступает в фистульную вену. Более того, у этих больных в дистальной части лучевой артерии обычно регистрируется ретроградный кровоток, что свидетельствует о том, что часть крови из локтевой артерии также сбрасывается через ладонные артериальные дуги в фистульную вену и не принимает участия в кровоснабжении тканей кисти. К настоящему времени имеется обширный клинический материал с результатами исследований кровотока по артериям предплечья и фистульной вене после формирования АВФ [2, 20]. Однако эти исследования в основном были проведены с целью контроля диаметра сосудов, кровотока по ним и определения адекватности кровотока по фистульной вене для проведения гемодиализа, без учета проблемы кровоснабжения тканей кисти.

Особенностью последних десятилетий является значительное увеличение среди больных с ТХПН пожилых пациентов, пациентов с диабетом и обширным атеросклерозом сосудов. Как следствие этого, у значительной части пациентов после формирования дистальной АВФ выявляется недостаточность артериального кровоснабжения кисти [8, 21]. Принято считать, что синдром «обкрадывания» у гемодиализных пациентов обычно проявляется при избыточном кровотоке по АВФ [7]. Однако нами показано, что у определенной части пациентов с признаками синдрома «обкрадывания» объемный кровоток по фистульной вене находится в пределах среднестатистических величин [4]. Для понимания механизмов развития синдрома «обкрадывания» у гемодиализных пациентов необходима информация о кровотоке в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) тканей кисти руки с АВФ, однако подобных исследований крайне мало [13, 22]. Вопросы о кровотоке в сосудах МЦР тканей кисти и механизмах его регуляции у пациентов с ТХПН после создания дистальной АВФ для гемодиализа остаются открытыми.

Методика

Было обследовано 147 пациентов (69 мужчин и 78 женщин) в возрасте от 25 до 56 лет с ТХПН, получавших лечение в отделениях хронического гемодиализа больниц Санкт-Петербурга (городская клиническая больница № 31, городская больница №4) и диализном центре Fresenius Medical Care (Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1) за период с 2009 по 2012 годы. У всех пациентов была сформирована радиоцефалическая АВФ в нижней трети предплечья по типу «конец головной вены – бок лучевой артерии». 1-е обследование проводилось за 1-2 дня до формирования АВФ, 2-е – по окончании опера-

ции 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 и данные, зарегистрированные у них на другой руке. В качестве контрольных данных использовали результаты обследования 22 добровольцев в возрасте 22-47 лет, не имевших патологии со стороны почек и органов сердечно-сосудистой системы. Диаметр лучевой и локтевой артерий и головной вены и объемный кровоток по этим сосудам исследовали с помощью стационарного цветного УЗИ-сканера Vivid 3 (General Electric Medical Systems, US) или портативного сканера DC-5 (Mindray). Перфузию тканей кисти оценивали по данным канала лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) диагностического комплекса ЛАКК-М (Lazma, РФ). Среди методов исследования микроциркуляции ЛДФ-метрия является наиболее удобным и информативным. ЛДФ-метрия предоставляет возможность измерения показателей микрогемодинамики *in vivo*, без прямого контакта с микрососудами, что очень важно для тестирования микрокровотока, который существенно изменяется при любой попытке контакта датчика с сосудами МЦР [3]. Достоинством этого метода является возможность наряду с измерением общего уровня периферической перфузии оценить механизмы, контролируемые микроциркуляторный кровоток в исследуемой ткани [3, 15]. Публикации последних десятилетий свидетельствуют о том, что данные, полученные с помощью ЛДФ, адекватно отражают состояние кровотока в сосудах МЦР исследуемых тканей [3], в т.ч. и при ишемии тканей конечностей [19]. Параметры ЛДФ-граммы могут быть также использованы для оценки степени эндотелиальной дисфункции [14].

Мы исследовали кровоток в микрососудах кожи подушечки второго пальца руки, поскольку в этом участке кожи представлены все виды сосудов МЦР, сосуды хорошо иннервированы и, соответственно, представлены все виды активной модуляции микрокровотока: нервная, эндотелий-зависимая и миогенная. Мощность лазерных источников в диагностическом комплексе ЛАКК-М составляла 1,2 мВт, т.е. достаточно низкая, исключающая возможность активации регуляторных механизмов микроциркуляции [3]. Толщина зондируемого слоя ткани составляла около 1 мм, а объем ткани, исследуемый прибором ЛАКК-М со стандартным датчиком – около 1 мм³. В указанном объеме обычно содержится 1-2 артериолы, мета-артериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, вены и артериоло-венулярные анастомозы.

Перед обследованием испытуемым рекомендовали не принимать пищу, не пить чай или кофе, не курить. Диагностику проводили по утрам с 9 до 11

часов. Исследования проводили при температуре в помещении 22-23°C. До начала исследования пациенты в течение 15 минут находились в спокойном состоянии в положении сидя, кисть была открыта. Тестирование проводили в положении испытуемого сидя, 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. Длительность записи АДФ-граммы составляла 5-8 минут. Для регистрации АДФ-грамм и их последующей обработки применяли прилагаемое к аппарату стандартное программное обеспечение версии 3.0.2.376, работающее в операционной системе Windows XP. При каждом обследовании у пациентов измеряли артериальное давление тонометром Omron SpotArmTM i-Q142 (Omron Healthcare Co., Япония). Применяли следующий алгоритм обследования:

1. Запись показателя микроциркуляции (М) на протяжении 5-8 минут.
2. Определение средней величины перфузии ткани.
3. Определение средне-квадратического отклонения показателя перфузии.
4. Амплитудно-частотный анализ колебаний микрокровотока с последующим расчетом нейrogenного (НГ), миогенного (МГ) и эндотелиального компонентов тонуса (ЭКТ) сосудов МЦР кожи по методике, изложенной в руководстве [3].

У части испытуемых для исследования механизмов регуляции тонуса микрососудов применяли α_1 -адреноблокатор – пратсиол (Орион Корпорейшн) в дозе 5 мг и ганглиоблокатор – гексаметония бензосульфат (Россия) в дозе 12,5 мг.

Полученные данные обрабатывали и анализировали с помощью программы «EXCEL 2003». При статистическом анализе материала применяли пакет программ StatSoft STATISTICA 6.1.478, использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Методы включали в себя оценку среднего арифметического (М), 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 и их обсуждение

На первом этапе было проведено исследование базального микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки у здоровых испытуемых и у пациентов с ТХПН за 1-2 дня до операции по формированию АВФ. Типичная АДФ-грамма здорового человека представлена на рис. 1А, а АДФ-грамма пациента с ТХПН – на рис. 1Б. При сравнении

АДФ-грамм прежде всего обращает внимание снижение у пациентов с ТХПН показателя микроциркуляции (ПМ), характеризующего перфузию ткани. Усредненные данные, характеризующие микроциркуляторный кровоток в тканях кисти у пациентов с ТХПН, представлены в табл. 1. Показатель микроциркуляции в коже второго пальца руки, характеризующий перфузию ткани у этих больных, был снижен в среднем на $17,1 \pm 1,89\%$, среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции снижено в среднем на $28,3 \pm 2,54\%$, а коэффициент вариации, отражающий напряжение процессов модуляции микрокровотока, уменьшен на $15,3 \pm 1,79\%$ по сравнению с контролем. Известно, что величина σ отражает колебательные процессы в системе микроциркуляции, способствующие улучшению микрокровотока, и характеризует среднюю модуляцию кровотока по микрососудам [3, 15]. Снижение этого параметра у пациентов с ТХПН свидетельствует об ослаблении у них регуляторных влияний на микро-

Таблица 1

Параметры микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки в контрольной группе и у пациентов с ТХПН на дооперационном этапе

| Показатель | Пациенты с ТХПН | Контроль | |
|--------------------|---|--------------------------------------|------------------|
| ПМ (пф. ед) | $17,7 \pm 2,12^*$ | $21,4 \pm 2,27$ | |
| σ (пф. ед) | $1,8 \pm 0,19^*$ | $2,5 \pm 0,21$ | |
| Kv(%) | $9,9 \pm 1,18^*$ | $11,7 \pm 1,25$ | |
| Ac | Amax (пф. ед.) | $0,29 \pm 0,04$ | $0,33 \pm 0,04$ |
| | $(Amax/3\delta) * 100\%$ | $4,23 \pm 0,42$ | $4,40 \pm 0,27$ |
| | $(Amax/M) * 100\%$ | $1,64 \pm 0,14$ | $1,54 \pm 0,12$ |
| Aa | Amax (пф. ед.) | $0,35 \pm 0,04^*$ | $0,42 \pm 0,05$ |
| | $(Amax/3\delta) * 100\%$ | $5,08 \pm 0,41$ | $5,60 \pm 0,59$ |
| | $(Amax/M) * 100\%$ | $1,98 \pm 0,26$ | $1,96 \pm 0,23$ |
| Am | Amax (пф. ед.) | $1,11 \pm 0,09$ | $1,14 \pm 0,16$ |
| | $(Amax/3\delta) * 100\%$ | $18,51 \pm 1,42^*$ | $15,20 \pm 1,71$ |
| | $(Amax/M) * 100\%$ | $6,27 \pm 0,83$ | $6,44 \pm 0,61$ |
| An | Amax (пф. ед.) | $1,53 \pm 0,17^*$ | $1,72 \pm 0,20$ |
| | $(Amax/3\delta) * 100\%$ | $25,51 \pm 2,67^*$ | $22,93 \pm 2,17$ |
| | $(Amax/M) * 100\%$ | $8,87 \pm 0,71^*$ | $8,04 \pm 0,46$ |
| Aa | Amax (пф. ед.) | $0,83 \pm 0,11^{**}$ | $1,21 \pm 0,12$ |
| | $(Amax/3\delta) * 100\%$ | $13,83 \pm 1,62^{**}$ | $16,13 \pm 1,31$ |
| | $(Amax/M) * 100\%$ | $4,70 \pm 0,51^*$ | $5,65 \pm 0,48$ |
| НГ (отн.ед) | $8,89 \pm 0,74^{**}$ | $6,67 \pm 0,51$ | |
| МГ (отн.ед) | $11,67 \pm 1,35^{**}$ | $10,03 \pm 1,22$ | |
| ЭКТ (отн.ед) | $13,38 \pm 1,27^{**}$ | $9,89 \pm 0,93$ | |
| ППШ (отн.ед) | $1,35 \pm 0,14^*$ | $1,51 \pm 0,14$ | |
| АД (мм рт.ст.) | $152,3 \pm 8,72^{**}/$ $108,4 \pm 6,69^{**}$ | $121,2 \pm 6,31/$ $77,6 \pm 5,62$ | |
| АД ср. (мм рт.ст.) | $119,1 \pm 8,47^{**}$ | $91,6 \pm 6,23$ | |

Примечание: достоверность различий:

* – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

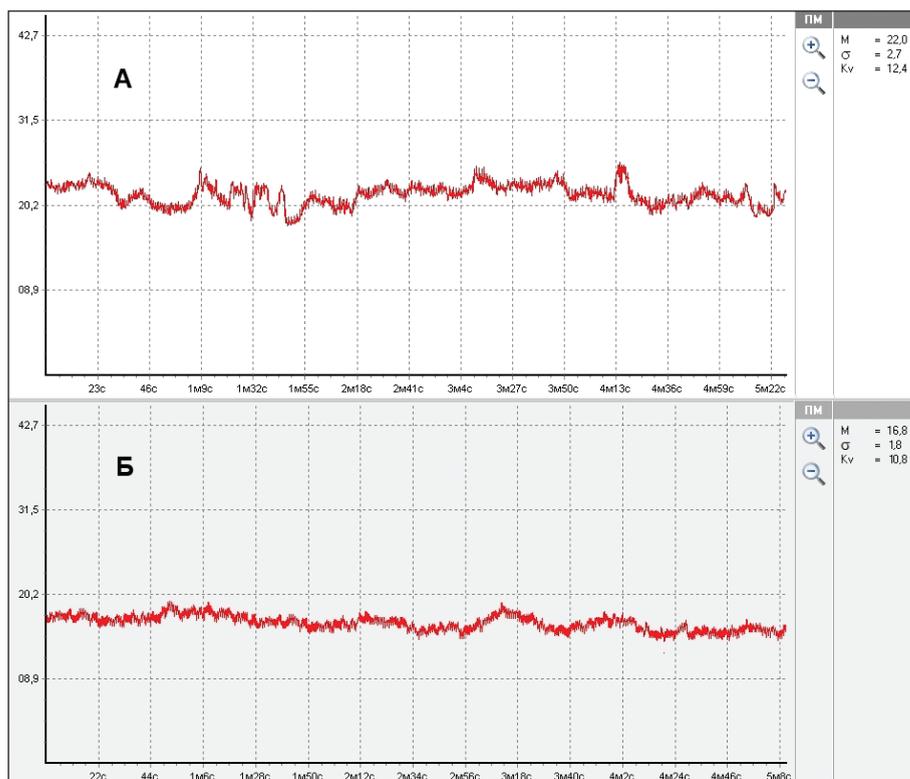


Рис. 1. ЛДФ-грамма кожи подушечки второго пальца руки:

А – здорового человека, Б – пациента с ТХПН.

М – показатель микроциркуляции, σ – среднееквадратическое отклонение М, Kv – коэффициент вариации.

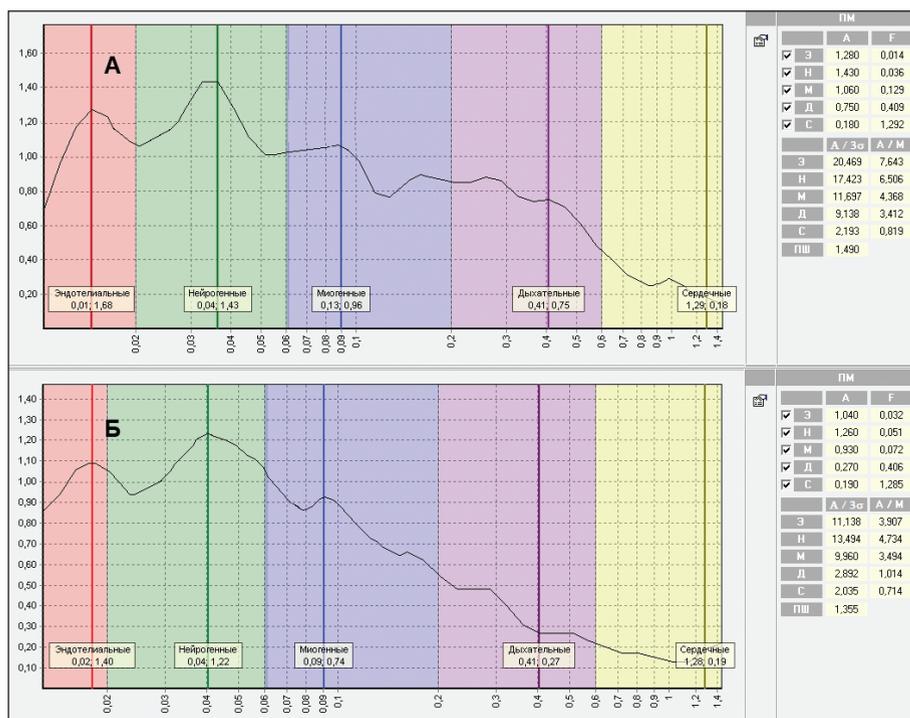


Рис. 2. Амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи второго пальца руки:

А – здорового человека, Б – пациента с ТХПН на дооперационном этапе.

По оси абсцисс – частота колебаний микрокровотока, по оси ординат – их амплитуда.

кровоток. О снижении модулирующих влияний на кровоток говорит и уменьшение коэффициента вариации Kv, который более точно отражает состояния микроциркуляции в тканях, поскольку определяется соотношением σ и М. Принято считать, что уменьшение Kv связано с торможением нейрогенного, миогенного и эндотелиального механизмов контроля тонуса микрососудов [3, 23].

Параметры М, σ и Kv, измеряемые при регистрации ЛДФ-граммы, достаточно информативны для оценки перфузии и характеристики общего напряжения механизмов модуляции кровотока в микроциркуляторном русле, однако они дают лишь общую оценку состояния микроциркуляции крови. В то же время, метод ЛДФ предоставляет возможность более детального исследования МЦР посредством анализа структуры ритмов колебаний перфузии крови в микрососудах. Встроенная в ЛАКК-М программа на втором этапе исследования позволяла осуществлять анализ зарегистрированных колебаний микрокровотока в коже посредством вейвлет-преобразования [3, 15]. Полученный амплитудно-частотный спектр (АЧС) колебаний кровотока в сосудах МЦР давал возможность более детально оценить состояние механизмов контроля перфузии. На рис. 2 представлен АЧС колебаний микрокровотока в коже подушечки второго пальца руки здорового испытуемого и пациента с ТХПН. Несмотря на внешнюю схожесть АЧС у здоровых и пациентов с ТХПН, анализ кривых показал серьезные различия. У испытуемых контрольной группы преобладали колеба-

ния микрокровотока нейрогенного происхождения. Мощность колебаний нейрогенной природы в спектре активных колебаний составила $42,3 \pm 6,43\%$, на долю эндотелий-зависимых колебаний приходилось $29,7 \pm 6,11\%$, миогенных – $28,0 \pm 6,62\%$. У пациентов с ТХПН амплитуда активных колебаний микрокровотока во всех трех диапазонах была ниже по сравнению с соответствующими амплитудами в контрольной группе. Известно, что амплитуды осцилляций кровотока эндотелиального, нейрогенного и миогенного происхождения прямо связаны с величинами просвета микрососудов, а, следовательно, и с мышечным тонусом. Снижение амплитуд осцилляций наблюдается при повышении тонуса и жесткости сосудистой стенки, и наоборот, повышение амплитуд флуксоций является отражением снижения сосудистого тонуса [3, 15, 19]. Расчеты показали, что у пациентов с ТХПН активные компоненты тонуса микрососудов (НТ, МТ и ЭКТ) были выше по сравнению со здоровыми. При этом максимальное увеличение было выявлено в эндотелиальной составляющей сосудистого тонуса (табл. 1). Основной причиной повышения ЭЗКТ сосудов МЦР, по нашему мнению, явилась эндотелиальная дисфункция, выявляемая у всех пациентов с ТХПН [8, 25]. Нарушение функционирования эндотелиальных клеток при ТХПН приводят к снижению продукции ими вазодилататоров, в первую очередь NO [25], и соответственно, к повышению тонуса сосудов МЦР.

НТ микрососудов кисти у пациентов с ТХПН оказался на $33 \pm 4,41\%$ выше контрольных данных. Сравнение нормированных характеристик ритмов колебаний микрокровотока в нейрогенном диапазоне в группе пациентов с ТХПН и в контроле свидетельствует о некотором увеличении у больных с почечной недостаточностью сопротивления артериол. Известно, что природа НТ сосудов связана с активностью α -адренорецепторов мембраны гладкомышечных клеток, стимулируемых в физиологических условиях норадреналином, выделяющимся в окончаниях адренергических нервных волокон. Есть основания полагать, что к повышению НТ микрососудов у пациентов с ТХПН приводят причины как центрального происхождения (изменения функционального состояния сосудодвигательного центра, одним из проявлений которого является гипертензия, выявляемая у большинства пациентов с ТХПН [6], так и локальные нарушения гомеостаза (дисбаланс электролитов, гиперкалиемия, азотемия и пр.), приводящие к нарушению синтеза, высвобождения и инактивации медиаторов в сосудистой стенке [16].

МТ сосудов МЦР кисти у пациентов с ТХПН оказался выше аналогичного параметра у здоровых в среднем на $16 \pm 2,53\%$. В АДФ-метрии понятие «миогенный тонус» включает два механизма – гистомеханический (истинный миогенный) и гистометаболический механизм регуляции тонуса, обусловленный

прямым влиянием метаболитов на гладкомышечные клетки [3]. У пациентов с ТХПН повышение МТ связано, по-видимому, с изменением концентрации ионов и накоплением метаболитов в крови и интерстициальной жидкости. В первую очередь речь идет о гиперкалиемии, имеющей место у пациентов с ХПН [6, 16]. Известно, что повышение концентрации K^+ во внеклеточной жидкости приводит к деполяризации мембраны гладкомышечных клеток сосудов, их сокращению и повышению тонуса [25].

Повышение НТ, МТ и ЭКТ, выявленное при спектральном анализе АДФ-грамм, указывает на констрикцию мелких артерий и артериол [3, 23], что, по-видимому, и является основной причиной снижения перфузии тканей кисти у пациентов с ТХПН на дооперационном этапе.

Формирование анастомоза между лучевой артерией и головной веной существенно изменяло параметры перфузии тканей кисти. После формирования АВФ показатель микроциркуляции тканей кисти снизился в среднем на $25,4 \pm 2,7\%$, а коэффициент вариации, отражающий процессы модуляции микрокровотока в исследуемой ткани, возрос в среднем на $26,3 \pm 2,1\%$. В дальнейшем по мере созревания АВФ и при ее эксплуатации на протяжении 24 месяцев перфузия тканей кисти продолжала снижаться, к концу времени наблюдения ПМ составил в среднем $63,7 \pm 5,8\%$ от исходной величины. Коэффициент вариации на протяжении первой недели после операции возрастал достаточно быстро, к концу недели он составлял в среднем $156,2 \pm 13,8\%$ от исходного. Этот показатель продолжал увеличиваться до 3-х месяцев (к этому времени он составил в среднем $171,5 \pm 14,1\%$ от величины, зарегистрированной до операции), а в дальнейшем стабилизировался (рис. 3). На интактной руке параметры микроциркуляции в коже подушечки второго пальца после формирования АВФ практически не изменялись. Подобные изменения ПМ и Kv свидетельствуют о том, что функционирование АВФ для

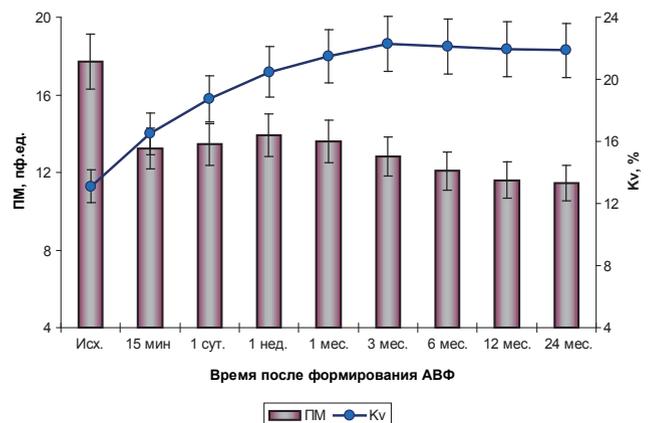


Рис. 3. Показатель микроциркуляции (М) и коэффициент вариации (Kv) в коже подушечки второго пальца руки у пациентов с ТХПН на протяжении 24 месяцев после создания АВФ.

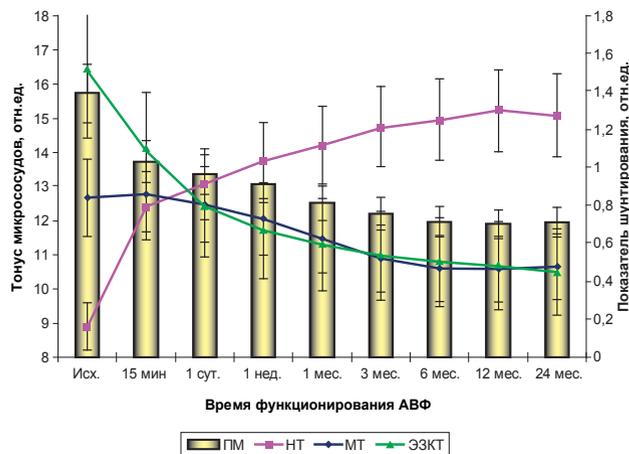


Рис. 4. Динамика нейрогенного, миогенного и эндотелиального компонента тонуса микрососудов и показателя шунтирования в коже подушечки второго пальца руки пациентов с ТХПН на протяжении 24 месяцев после формирования АВФ.

гемодиализа приводит к существенному снижению перфузии и повышению напряжения процессов модуляции микрокровотока в тканях кисти руки с АВФ.

Вейвлет-анализ колебаний микрокровотока у пациентов с ТХПН после формирования АВФ показал, что наряду с изменением показателей базального микрокровотока у них изменяется и АЧС колебаний кровотока. Наиболее типичными изменениями в АЧС флаксомаций после формирования АВФ у пациентов с ТХПН были уменьшение амплитуды колебаний кровотока нейрогенного происхождения и увеличение амплитуды флаксомаций эндотелиальной природы. На основании данных об амплитудах колебаний микрокровотока в соответствующих диапазонах частот по формулам, имеющимся в руководстве к анализатору ЛАКК-М [3], нами были рассчитаны величины НТ, МТ и ЭЗКТ микрососудов и показатель шунтирования (ПШ) в микроциркуляторном русле кожи подушечки второго пальца руки у пациентов с ТХПН после формирования АВФ для гемодиализа. Представленные на рис. 4 графики наглядно иллюстрируют динамику модуляции микрокровотока в тканях кисти на протяжении 24 месяцев после формирования АВФ и роль каждого из компонентов тонуса микрососудов в регуляции микрокровотока.

После формирования анастомоза между артерией и веной амплитуда колебаний микрокровотока в эндотелиальном диапазоне существенно возрастала. Имеются прямые доказательства того, что амплитуда колебаний микрокровотока в диапазоне 0,0095-0,02 Гц определяется выбросом эндотелием NO [11]. Расчеты показали, что повышение амплитуды колебаний в этом диапазоне отражают снижение ЭЗКТ микрососудов кожи кисти. Через сутки после формирования АВФ ЭЗКТ составил $76,3 \pm 6,81\%$ от дооперационного уровня. Понижение ЭЗКТ микрососудов кожи продолжалось на протяжении

трех месяцев после формирования АВФ. К этому времени ЭЗКТ составил $66,1 \pm 6,14\%$ дооперационной величины. По нашему мнению, основной причиной снижения ЭЗТ микрососудов тканей кисти было увеличение линейной скорости кровотока по локтевой артерии после формирования АВФ. При УЗИ-обследовании было показано, что на дооперационном этапе объемный кровоток по локтевой артерии составлял в среднем $23,7 \pm 7,51$ мл/мин, после формирования АВФ он увеличивался до $38,9 \pm 11,83$ мл/мин, а к 3 месяцам достигал $62,7 \pm 22,24$ мл/мин. Увеличение скорости кровотока по локтевой артерии приводило к возрастанию напряжения сдвига на апикальной поверхности эндотелиоцитов и их деформации в направлении тока крови, что вызвало быструю реконструкцию цитоскелета и активацию сигнальных каскадов с высвобождением NO и, в меньшей степени, эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF). Часть высвобождающихся вазодилаторов диффундировала в кровь и с кровотоком поступала в микрососудистое русло тканей кисти. Повышение концентрации NO приводило к возрастанию содержания цГМФ в стенке микрососудов, расслаблению гладких мышц и дилатации сосудов МЦР тканей кисти [10]. Известно, что эндотелиальная регуляция диаметра сосудов затрагивает преимущественно прекапиллярное звено (артерии, артериолы) [24]. Таким образом, приток вазодилаторов из вышележащих ветвей локтевой артерии способствовал увеличению диаметра мелких артерий, артериол и прекапилляров, уменьшению их сопротивления, и, соответственно, возрастанию притока крови в МЦР кисти. По нашему мнению, этот механизм у гемодиализных пациентов является важнейшим элементом адаптации сосудов МЦР к гипоперфузии тканей кисти.

Ограничение притока крови в ткани кисти сразу же после создания АВФ у пациентов с ТХПН приводило к снижению амплитуды колебаний микрокровотока в нейрогенном диапазоне. Литературные данные свидетельствуют, что снижение амплитуды колебаний кровотока на АДФ-грамме в диапазоне 0,02-0,052 Гц является отражением возрастания нейрогенных вазоконстрикторных влияний [12]. Соответственно, НТ микрососудов кожи второго пальца руки повысился в среднем на $42 \pm 3,6\%$. В дальнейшем НТ продолжал возрастать, к 3 месяцам функционирования АВФ НТ достиг максимума (171% от величины НТ, зарегистрированного до операции). В последующем НТ практически не изменялся, наблюдались лишь небольшие его колебания. С целью выяснения механизма повышения НТ сосудов МЦР русла кисти у 38 пациентов через 1, 3 и 12 месяцев после формирования АВФ было проведено исследование микрокровотока в кисти через 1 час после приема пратсиола (селективный α_1 -адреноблокатор) в дозе 5 мг и у 43 пациентов – после подкожного введения гексаметония бензосульфоната (ганглиоблокатор)

Нейрогенный тонус сосудов МЦР кисти на фоне действия пратсиола и гексаметония бензосульфоната

| | Время после формирования АВФ | | | |
|--|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Исходный | 1 мес | 3 мес | 12 мес |
| Нейрогенный тонус, отн. ед. | 8,78±0,77 | 14,33±1,47 | 14,85±1,28 | 15,35±1,62 |
| Нейрогенный тонус на фоне пратсиола, отн. ед. | 7,42±0,81* | 10,07±1,23** | 10,53±1,36** | 11,17±1,27** |
| Нейрогенный тонус на фоне гексаметония бензосульфоната, отн. ед. | 7,11±0,69* | 9,93±1,04** | 10,08±1,23** | 10,63±1,26** |

*Примечание: различия достоверны по отношению к показателю до фармакологического воздействия, * – $p \leq 0,01$, ** – $p \leq 0,001$.*

в дозе 12,5 мг. Данные о величине НТ микрососудов кисти на фоне действия этих препаратов представлены в табл. 2. На фоне блокады α_1 -адренорецепторов на мембране гладкомышечных клеток сосудов и н-холинорецепторов вегетативных ганглиев происходило выраженное снижение НТ микрососудов тканей кисти, что дает основания сделать заключение о центральном происхождении повышенного НТ микрососудов тканей кисти у пациентов с ТХПН после формирования у них АВФ.

МТ сосудов МЦР после операции по формированию АВФ незначительно снижался. С началом регулярных сеансов гемодиализа МТ снизился до величины 85,8±5,39% от дооперационного уровня, а в последующем практически не изменялся. Мы полагаем, что снижение МТ микрососудов тканей кисти в связано с нормализацией ионного состава и содержания метаболитов в интерстициальной жидкости гемодиализных пациентов.

Поскольку регуляция артериол и артериоло-венулярных анастомозов (преобладает адренергический механизмов регуляции) и прекапиллярных сфинктеров (отсутствие симпатической иннервации) существенно отличаются, то данные, полученные при АДФ-метрии позволяют оценивать соотношение шунтового и нутритивного кровотока в тканях [3, 19]. Соотношение МТ и НТ определяют величину важнейшего показателя, характеризующего организацию кровотока в микрососудистой сети кожи – показателя шунтирования (ПШ). ПШ характеризует распределение крови в МЦР: чем больше величина ПШ, тем больше крови протекает по артериоло-венулярным анастомозам и меньше по капиллярам, и наоборот [3, 23]. В контрольной группе ПШ был равен 1,51±0,14, а у пациентов с ТХПН на дооперационном этапе ПШ составил 1,39±0,11. После формирования анастомоза ПШ резко снижался до 1,03±0,0. В дальнейшем на протяжении трех месяцев функционирования АВФ он продолжал снижаться, а в последующем стабилизировался, составляя в среднем 0,70±0,06. Подобная динамика

Таблица 2

ПШ является важнейшим элементом адаптации ткани кисти к ограничению притока крови. В физиологических условиях мишенью нейрогенной регуляции являются артериолы и артериоло-венулярные анастомозы, при этом в коже пальцев максимальная плотность симпатических терминалей представлена в артериоло-венулярных анастомозах. Соответственно, возрастание нейрогенных влияний и повышение НТ приводило преимущественно к сокращению гладкомышечных клеток в их стенке [18]. Увеличение НТ и 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 и улучшению кислородного обеспечения ткани в условиях гипоперфузии.

Заключение

Анализ данных, полученных при исследовании микрокровотока в тканях кисти пациентов с ТХПН после формирования АВФ для гемодиализа, позволил установить определенные закономерности изменения модуляции кровотока в сосудах МЦР. В частности, было установлено, что наиболее выраженные изменения ПМ, НТ, ЭЗТ и ПШ происходили на протяжении первых трех месяцев после формирования АВФ, что практически совпадает со сроками созревания фистул. В процессе созревания АВФ кровотока в фистульной вене возрастал. Как было установлено при УЗИ-исследовании крупных сосудов предплечья, линейная и объемная скорости кровотока в локтевой артерии увеличивались синхронно с возрастанием ретроградного кровотока по дистальной части лучевой артерии. Возрастание скорости кровотока по локтевой артерии приводило к деформации эндотелиоцитов, возрастанию напряжения сдвига и усилению продукции эндотелиальными клетками NO, который частично поступал в кровоток и переносился кровью в сосуды МЦР тканей кисти, где приводил к дилатации артериол и прекапилляров и возрастанию кровотока по микрососудам.

Что касается изменений НТ микрососудов тканей кисти после формирования АВФ, то этот процесс является более сложным. Мы пока не можем объяснить, с каких рецепторов запускаются регуляторные влияния, но можем констатировать, что усиление нейрогенного тонуса сосудов МЦР в условиях снижения перфузии после формирования АВФ имеет центральное происхождение, поскольку применение ганглиоблокатора и блокатора α_1 -адренорецепторов на мембране гладкомышечных

клеток сосудов приводило к значительному снижению НТ микрососудов тканей кисти.

Наши наблюдения и литературные данные свидетельствуют, что на протяжении 3-4 месяцев созревают и становятся пригодными к гемодиализу 90-95% от всех АВФ, которые признаются зрелыми и пригодными к эксплуатации [5, 6]. У большинства пациентов к этому времени завершается ремоделирование стенок проксимальной части лучевой артерии, фистульной вены и, что не менее важно, локтевой артерии, стабилизируется их диаметр и кровоток, а, следовательно, становится относительно постоянным и напряжение сдвига в этих сосудах. Таким образом, формируется новая, относительно стабильная система кровеносных сосудов на предплечье и новый уровень модуляции сосудов МЦР в тканях кисти.

Авторы не имеют конкурирующих интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрология и диализ. 2011. Т. 13. № 3. С. 150-264.
2. Ганеева А.Т., Ганеев Т.С. Динамика объемной скорости кровотока в сосудах после формирования артериовенозной фистулы у больных на программном гемодиализе // Нефрология и диализ. 2007. Т.9. № 3. С. 283.
3. Крутаткин А.П., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем (Руководство для врачей) / М. Либроком, 2013. 496 с.
4. Лобов Г.П., Гурков А.С., Дворецкий А.П. Микроциркуляторный кровоток в коже кисти у пациентов с артериовенозной фистулой, находящихся на лечении программным гемодиализом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. № 1(42). С. 35-44.
5. Мойсюк Я.Г., Беллев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа / Тверь: ООО «Издательство Трида», 2004. 153 с.
6. Рябов С.П., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология / СПб. Изд-во «Лань», 1997. 299 с.
7. Corfield L., Muller J., Ryan J. et al. Distalization of the anastomosis: an effective treatment for dialysis access-associated steal syndrome // Ann. Vasc. Surg. 2012. Vol. 26. N 4. P. e11-e13.
8. Czupryniak A., Kaluzynska A., Nowicki M. Raynaud's phenomenon and endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis // Kidney Blood Press. Res. 2005. Vol. 28. N 1. P. 27-31.
9. Dorsett-Martin W.A. Review of microsurgery and arteriovenous fistulae for hemodialysis // Microsurgery. 2006. Vol. 26. N 2. P. 122-125.
10. Ene-Iordache B., Remuzzi A. Disturbed flow in radial-cephalic arteriovenous fistulae for haemodialysis: low and oscillating shear stress locates the sites of stenosis // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27. N 1. P. 358-368.
11. Kellogg D.L. Jr1, Zhao J.L., Wu Y. et al. Nitric oxide and receptors for VIP and PACAP in cutaneous active vasodilation during heat stress in humans // J. Appl. Physiol. 2012. Vol. 113. N.10. P. 1512-1518.
12. Kimura K., Takeuchi H., Yuri K. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on cutaneous vasodilation in response to acupuncture stimulation in humans // Acupunct. Med. 2013. Vol. 31. P. 74-80.
13. Korsheed S., Crowley L.E., Fluck R.J. et al. Creation of an arteriovenous fistula is associated with significant acute local and systemic changes in microvascular function // Nephron Clin. Pract. 2013. Vol. 123. N 3-4. P. 173-179.
14. Kruger A., Stewart J., Sabitiani R. et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: Correlation with cardiovascular risk // Kidney Int. 2006. Vol. 70. N 1. P. 157-164.
15. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // Microvasc. Res. 2003. Vol. 65. N 3. P. 160-171.
16. Nakashima Y., Fouad F.M., Nakamoto S. et al. Localization of autonomic nervous system dysfunction in dialysis patients // Am. J. Nephrol. 1987. Vol. 7. N 5. P. 375-381.
17. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access: Update 2006 // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 48. (Suppl. 1). P. S176-S247.
18. 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. Vol. 32. P. 180-193.
19. Rossi M., Carpi A., Ricco R. 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. Vol. 31. N 4. P. 303-310.
20. Sabin L., Gul R., Mizrak A. et al. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block enhances postoperative blood flow in arteriovenous fistulas // J. Vasc. Surg. 2011. Vol. 54. N 3. P. 749-753.
21. Schanzer H., Eisenberg D. Management of steal syndrome resulting from dialysis access // Semin. Vasc. Surg. 2004. Vol. 17. N 1. P. 45-49.
22. Sheriff M.H., Naik R.B., Warren D.J. Nutritional blood flow to the limbs after access procedures // Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 1978. Vol. 15. P. 117-121.
23. Söderström T., Stefanovska A., Veber M. et al. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2003. Vol. 284. N 5. P. H1638-H1646.
24. Sriram K., Salazar Vázquez B.Y., Tsai A.G. et al. Autoregulation and mechanotransduction control the arteriolar response to small changes in hematocrit // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2012. Vol. 303. N 9. P. H1096-H1106.
25. Stewart J., Koben A., Brouder D. et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2004. Vol. 287. N 6. P. H2687-H2696.

Дата получения статьи: 3.04.2014

Дата принятия к печати: 6.07.2014