

Обзоры

ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ И ГЕМОРЕОЛОГИЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андрианова Е.Н., Рывкин А.И.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра педиатрии ФДППО

Интеграция многообразных процессов, протекающих в клетках и межклеточных пространствах организма человека, в единую систему осуществляется с помощью крови, которая представляет собой жидкую ткань, циркулирующую в сосудистом русле. Адекватное кровоснабжение, транскапиллярный обмен, метаболизм, устойчивость органов и тканей к патогенным воздействиям и многое другое зависят от состояния гемомикроциркуляторного русла и реологических свойств крови.

Микроциркуляция (греч. *mikros* «малый» + лат. *circulatio* «круговращение») — это сложная система, основной задачей которой является поддержание динамического равновесия объемных и массовых параметров жидкости и веществ в тканях, то есть сохранение гомеостаза внутренней среды организма. Термин введен американскими исследователями в 1954 г. с целью унификации методических подходов и сведений, которые относились преимущественно к капиллярному кровотоку [3]. Развитие этого направления привело к представлениям о микроциркуляции как о сложной системе, объединяющей деятельность трех подсистем (отсеков, или компартментов): гемомикроциркуляторной, лимфоциркуляторной и интерстициальной — за счет транспорта крови и лимфы по микрососудам, переноса газов, воды, микро- и макромолекул через биологические барьеры (стенки капилляров) и движения веществ во внесосудистом пространстве.

Ключевая роль в поддержании гомеостаза принадлежит системе гемомикроциркуляции (ГМЦ), структура которой включает

четыре звена: 1 — звено притока артериальной крови (артериолы, прекапилляры); 2 — обменное звено, состоящее из капиллярных сетей; 3 — звено оттока венозной крови (посткапилляры, венулы); 4 — звено, содержащее коллатерали и соустья (анастомозы) [16, 18]. Все четыре звена системы ГМЦ входят в состав так называемой микроциркуляторной единицы.

Главная функция системы ГМЦ — гематотканевый обмен. В зависимости от функциональной активности тканей обеспечиваются соразмерное кровенаполнение их капиллярных сетей и соответствующая интенсивность кровотока в капиллярах без изменения в них давления. Это достигается благодаря наличию на входе в систему микроциркуляции гемодинамического барьера — артериол и прекапилляров [9, 18]. Функционально он проявляет себя вазомоцией — спонтанной двигательной реакцией артериоларных сосудов, приводящей к сужению или расширению их просвета и изменению сопротивления периферическому кровотоку, вследствие чего это звено ГМЦ называется резистивным. Кратковременное (спастическое) сокращение стенки артериол обеспечивает быстрое перераспределение крови по блокам капиллярных сетей, а длительное (тоническое) — выполняет в основном барьерную функцию [8, 18].

В капиллярах, формирующих капиллярные сети, протекают сложные обменные процессы между кровью и окружающими тканями, в связи с чем их называют обменными (нутритивными) микрососудами, а совершающийся

Andrianova E.N., Ryvkin A.I.

HEMOMICROCIRCULATION AND HEMORHEOLOGY: CHARACTERISTICS, CLINICAL MEANING, METHODS OF EXAMINATION

через их стенку перенос воды, химических соединений и газов обозначается транскапиллярным обменом [11]. Эффективному обмену способствует строение капилляров, которые являются самыми тонкостенными сосудами с диаметром от 3—5 до 30—40 мкм. Скорость кровотока в капиллярах обычно не превышает 1 мм/с, причем эритроциты движутся несколько быстрее плазмы. Транспорт веществ через эндотелиальную выстилку кровеносных капилляров (сосудистая проницаемость) осуществляется посредством межклеточных контактов, открытых и диафрагмированных фенестр и пор, а также системой плазмолеммальных везикул, или инвагинаций [7].

Адекватность транскапиллярного обмена функциональной активности органов и тканей возможна лишь при согласованной работе всех звеньев системы ГМЦ, обладающих, как известно, местными аппаратами регуляции кровотока. Особое значение в регуляции терминальной гемодинамики принадлежит артериолярным анастомозам, выполняющим роль демпферных механизмов, нивелирующих давление крови, благодаря чему она поступает в капилляры под постоянным давлением. Расширение и сужение артериоловенулярных шунтов оказывает влияние на скорость кровотока в обменных микрососудах.

Посткапилляры и венулы — это дренажно-депонирующее звено. Венозный отдел системы ГМЦ сложнее по конструкции и богаче микрососудами, чем артериальный [18]. Кровоток и давление крови в венулах значительно ниже, а объем вместимости — существенно выше, чем в артериолах. Венулы «контролируют» гемодинамику в капиллярных сетях и поддерживают на необходимом уровне посткапиллярное сопротивление кровотоку. Из общего сосудистого сопротивления почти 20% падает на долю венулярных сосудов, что обеспечивается в основном гемореологическими механизмами. Отношение посткапиллярного сопротивления к общему сопротивлению кровотоку в системе ГМЦ определяет величину гидростатического давления. Увеличение сопротивления в посткапиллярах приводит к повышению гидростатического давления в капиллярах и выходу жидкости из крови в интерстиций.

Структурные элементы системы ГМЦ неразрывно связаны между собой и функцио-

нируют как единый механизм, в котором все подчинено созданию гемодинамических условий для нормального протекания в органах и тканях обменных и трофических процессов. Согласованность в ее работе обеспечивается регулирующим влиянием нервных и гуморальных факторов [8, 16, 18]. Нервная регуляция микрососудов осуществляется через симпатическую (адренергическую) иннервацию. Гуморальные факторы подразделяются на две группы. К первой группе относят медиаторы, действующие на рецепторы гладкомышечных клеток и вызывающие вазоконстрикцию (адреналин, норадреналин, ангиотензины, вазопрессин) или вазодилатацию (гистамин, гистаминоподобные вещества, серотонин, ацетилхолин, кинины), ко второй — вещества, вызывающие деполяризацию мембран миоцитов (ионы калия, кальция, натрия и многие промежуточные метаболиты). Кроме того, клетки эндотелия микрососудов вырабатывают вещества, модулирующие тонус гладких миоцитов — эндотелиальные факторы, к которым относятся оксид азота и простаглицлин (содействуют сосудорасширению), эндотелины — 21-аминокислотные пептиды (способствуют сужению микрососудов). Установлено, что для осуществления эндотелийзависимой релаксации резистивных микрососудов необходима сохранность 65—75% их эндотелиальной выстилки [13].

Наряду с обеспечением процессов обмена веществ ГМЦ выполняет и другие функции, жизненно необходимые для нормальной деятельности организма. На поверхности эндотелиальных клеток протекает ряд важнейших биохимических реакций, например, превращение неактивной формы ангиотензина I в активную — ангиотензин II [7, 12]. Конвертирующий фермент синтезируется эндотелиоцитами (особенно в микрососудах легких) и затем экспонируется на их поверхности. С помощью эндотелия капилляров дезактивируются биогенные амины — норадреналин, серотонин; на эндотелии сорбируется практически весь циркулирующий в плазме гепарин и другие биологически активные молекулы. Чрезвычайно важна роль эндотелия в синтезе простагландинов, особенно PGI_2 (простаглицлина), который поддерживает тромборезистентность эндотелиальной поверхности. Таким путем, а также благодаря синтезу эндотелием ряда факторов гемостаза и фибринолиза

достигается тесная функциональная связь между ГМЦ и системой свертывания крови. Эндотелиальные клетки продуцируют также большой класс молекул соединительной ткани — гликозаминогликаны, коллагены, фибронектин, ламинин и др.

Реализация главной функции системы ГМЦ — гематотканевого обмена — зависит от проницаемости стенки капилляров, величины капиллярной поверхности (площади фильтрации), объемной скорости капиллярного кровотока и осмотических факторов. Перенос веществ через стенку обменных микрососудов осуществляется посредством диффузии, микровезикулярного транспорта и резорбции [11, 16].

Местные или генерализованные расстройства ГМЦ возникают практически при всех заболеваниях и проявляются комплексом различных синдромов [18]. Так, при шоке разной этиологии ведущее патогенетическое значение приобретают явления гипоперфузии тканей, то есть недостаточности капиллярного кровообращения, и агрегации эритроцитов — образование их конгломератов разной величины и плотности. При остром воспалении различного генеза основную роль играет нарушение проницаемости стенок микрососудов для жидкости и белка, что является результатом специфического реагирования ГМЦ в условиях сложного баланса медиаторов: гистамина, серотонина, системы комплемента, производных арахидоновой кислоты, активных форм кислорода и др. Стойкое сокращение резистивных микрососудов — артериол и структурные трансформации их стенок служат эффекторным механизмом развития артериальной гипертензии [2]. На уровне ГМЦ и при ее непосредственном участии развиваются такие тяжелые состояния, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При развитии патологических состояний синдромы гемомикроциркуляторных расстройств часто комбинируются в различных сочетаниях и проявляются с разной интенсивностью.

На условия гемодинамики в системе микроциркуляции оказывают влияние не только структурные механизмы микроциркуляторного русла, но и реологические свойства крови [3, 10, 6, 13]. Реологические (в том числе вязкие) свойства крови определяют ее движение в сосудах. Закономерности течения цельной крови и ее компонентов по сосудам циркуляции изучает гемо-

реология. Известно, что кровь представляет собой макромолекулярный раствор полиэлектролитов сложного состава, содержащий концентрированную взвесь частиц — форменных элементов. Поскольку в норме суммарный объем эритроцитов в 160 раз превышает объем лейкоцитов и тромбоцитов, кровь здорового человека можно рассматривать как двухфазную систему, которая представляет собой взвесь эритроцитов в плазме [10]. Эритроциты в крови отталкиваются друг от друга, так как имеют на поверхности отрицательный заряд. Уменьшение поверхностного отрицательного заряда эритроцитов приводит к их агрегации.

Для клинической характеристики реологических свойств крови используются показатели вязкости крови и плазмы при различных скоростях сдвига, показатели деформируемости и агрегации эритроцитов [13]. Вязкость плазмы определяется содержанием и свойствами ее белковых компонентов: при концентрации крупномолекулярных белков вязкость плазмы растет [10].

Деформируемость отражает способность эритроцитов изменять форму под действием внешних сил. Основной вклад деформируемости эритроцитов в гемодинамику осуществляется на уровне капилляров ГМЦ, диаметр которых сопоставим с диаметром эритроцита. В физиологических условиях эритроциты способны значительно деформироваться, не меняя объема и площади поверхности, что имеет чрезвычайное значение для поддержания оптимальной диффузии газов [14]. При повышении деформируемости эритроцитов перенос кислорода в ткани увеличивается, при снижении — уменьшается. Снижение деформируемости эритроцитов на 10% приводит к серьезным нарушениям тканевой оксигенации.

Основными параметрами, определяющими деформируемость эритроцита, являются отношение площади мембраны к объему клетки, вязкость внутриклеточного содержимого (цитоплазматическая вязкость) и механические (вязкоэластичные) свойства клеточной мембраны. Эритроцит — безъядерная клетка, имеющая форму двояковогнутого диска диаметром 7,5—8,7 мкм и толщиной 1,5—2,8 мкм. Благодаря своей деформируемости эритроциты способны проходить через узкие капилляры диаметром около 3 мкм и щели в селезенке шириной 0,2—0,5 мкм.

Большинство факторов, влияющих на деформируемость эритроцитов, реализуют свое действие через эритроцитарную мембрану. Многие патологические состояния, в том числе ишемическое повреждение, воспаление, атеросклероз, сахарный диабет, сопровождаются активацией свободнорадикальных окислительных процессов, которые являются универсальным механизмом повреждения клеточных мембран [21, 22]. Все эти патологические состояния ассоциируются с выраженными нарушениями реологических свойств крови: увеличением вязкости крови и агрегационной активности эритроцитов, уменьшением их деформируемости и осмотической резистентности. В настоящее время деформируемость эритроцитов рассматривают в качестве интегрального показателя, характеризующего состояние кислородного обеспечения и антиоксидантного потенциала организма [5].

В течение жизненного цикла эритроцита происходит необратимое уменьшение площади его поверхности в результате процесса микровезикуляции (экзовезикуляции). Повреждение мембран эритроцитов в результате активации процессов перекисного окисления липидов приводит к усилению микровезикуляции, которая становится патологической. Ее лабораторным критерием является трансформация эритроцитов из дискоцитов в эхиноциты и снижение деформируемости эритроцитов [4]. Патологическая микровезикуляция снижает текучесть крови, поскольку эритроциты с поврежденной мембраной образуют в микрососудах эритроцитарные агрегаты, вокруг которых скапливаются тромбоциты, появляются нити фибрина.

Нормальная (физиологическая) агрегация эритроцитов характеризуется образованием линейных цепочек в виде монетных столбиков. Гидродинамическая дезагрегация эритроцитов — непременное условие нормального кровообращения. Патологической является сетчатая и глыбчатая агрегация с большой прочностью сцепления эритроцитов. Усиливает агрегацию увеличение концентрации крупномолекулярных белков (фибриногена, α_1 -, α_2 -, β -глобулинов, крио-, иммуноглобулинов). Глыбчатые агрегаты не распадаются на монетные столбики и сохраняют свою структуру даже при очень высоких скоростях сдвига. При дальнейшем увеличении градиента скорости разрушение агрегатов сопровождается

нарушением целостности мембран эритроцитов. Высокопрочные агрегаты сбрасываются в венозную сеть через систему шунтов, минуя капилляры, что обеспечивает непрерывность кровотока в условиях патологического процесса. Однако шунтирование приводит к недостаточности тканевой перфузии — запустеванию капиллярного русла [15].

Изменения микрореологических свойств мембран эритроцитов (деформируемости и агрегационной активности) наиболее существенны при прохождении крови по системе ГМЦ, где имеются функциональные и анатомические предпосылки к стазу. Именно в зоне ГМЦ проявляется ее тесная связь с реологическими свойствами крови, а также реализуется взаимозависимость гемореологии и процессов свертывания крови [6, 13].

Патологические изменения характеристик крови, определяющих ее вязкость, ведут к развитию клинических синдромов гипервязкости, которые условно делят на три типа: I — синдром гипервязкости, связанный с увеличением количества циркулирующих клеток крови (наиболее часто проявляется у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями); II — синдром гипервязкости, обусловленный гиперпротемией и/или повышением концентрации крупномолекулярных белков (типичное проявление миеломной болезни); III — синдром гипервязкости, обусловленный изменением микрореологических свойств эритроцитов. Если для синдромов I и II типов диагностическим критерием является повышенная вязкость цельной крови, то синдром III типа не имеет характерных клинических проявлений и четких (общепринятых) лабораторных маркеров; в качестве названий используются термины: «неспецифические гемореологические нарушения», «синдром латентной гипервязкости», «микроремореологические нарушения» [1].

Практически все важнейшие параметры, отражающие структуру и функции системы ГМЦ и гемореологии, доступны для количественного анализа. Методы изучения ГМЦ включают, помимо традиционного гистологического исследования, электронно-микроскопический анализ, а также прижизненную биомикроскопическую диагностику нарушений кровотока (изучение капилляров конъюнктивы, ногтевого валика, десны, слизи-

стых оболочек). Например, микроангиоскопия конъюнктивы глазного яблока обеспечивает получение богатой информации о состоянии гемомикроциркуляторного русла большого круга кровообращения [18]. В офтальмологии широко используется микроскопия сосудов глазного дна, позволяющая при введении в кровь люминесцентных индикаторов оценивать не только внешний вид, но и проницаемость сосудов. С этой целью применяют также подкожную пробу Лендиса — определение проницаемости капилляров по величине фильтрации жидкости и белка из капиллярной крови в условиях повышенного гидростатического давления. Индикатором состояния водного баланса в тканях может служить величина интерстициального давления. Для суммарной оценки тканевого кровотока, экстракции из крови и клиренса различных веществ все более широко применяют радионуклидные методы.

Широкое распространение в последнее время приобрел высокоинформативный неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии, который позволяет оценить не только базальный капиллярный кровоток, но и эффективность микроциркуляции, механизмы регуляции микрогемодинамики и резерв капиллярного кровотока.

Гемореологические параметры изучают по показателям деформируемости и агрегационной способности эритроцитов. Для измерения деформируемости применяют различные методы. В нашей академии при проведении научных исследований наиболее широко используется фильтрационный метод (Reid H.L. et al., 1976) в модификации Р.Р. Шилиева с соавт. (1991), основанный на измерении начальной скорости фильтрации через ацетатцеллюлозный

фильтр с диаметром пор 3 мкм под постоянным положительным давлением 10 мм водного столба [17, 20]. Агрегацию эритроцитов определяют прямым оптическим методом в камере Горяева с вычислением показателя агрегации, среднего размера агрегата и процента неагрегированных эритроцитов [19]. Поверхностную архитектуру эритроцитов исследуют с помощью фазово-контрастной микроскопии [6], подсчитывают количество нормальных дискоцитов, а также процент эритроцитов, подвергшихся патологической микровезикуляции (эхиноциты, стоматоциты, дискоциты с выростом, с «гребнем», дегенеративные клетки).

В клиническую практику внедряются вискозиметры для изучения агрегатного состояния крови при различных скоростях сдвига.

Таким образом, исследование системы ГМЦ и гемореологии дает ценную информацию при различных патологических состояниях. Несмотря на огромное разнообразие заболеваний, нарушения в системе гемомикроциркуляции и гемореологии характеризуются стереотипным набором признаков, в связи с чем они могут служить интегральными показателями, определяющими характер и/или степень тяжести патологического процесса.

В заключение хочется привести слова классика отечественной физиологии А.Л. Чижевского, который задолго до появления современных методов изучения гемомикроциркуляции и гемореологии писал, что «нет ни одного заболевания, хотя бы самого легкого, которое не нашло бы немедленного отражения в пространственной структуре крови, в этом “зеркале организма”» [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баев В.М. Синдром неспецифических гемореологических нарушений (феномены высокой и низкой вязкости цельной крови) // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 2. — С. 39—42.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 324—330.
3. Джонсон П. Периферическое кровообращение: Пер. с англ. — М., 1982. — 387 с.
4. Захарова Н.Б., Буров Ю.А. Микровезикуляция эритроцитов как одна из причин нарушений реологии крови и микрогемодинамики при критической ишемии нижних конечностей // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — Т. 4, № 16. — С. 72—78.
5. Зинчук В.В., Борисюк М.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма // Успехи физиол. наук. — 1999. — № 30 (3). — С. 38—48.
6. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.

7. Куприянов В.В., Банин В.В., Алимов Г.А. Организация и транспортные свойства эндотелия микрососудов // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 2. — С. 4—9.
8. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло — М.: Медицина, 1975. — 216 с.
9. Куприянов В.В. Система микроциркуляции и микроциркуляторное русло. // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1972. — Т. 62, № 3. — С. 14—22.
10. Левтов В.А., Регирер А.И., Шадрин Н.Х. Реология крови. — М.: Медицина, 1982.
11. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови. — Л.: Наука, 1989. — 295 с.
12. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. // Consilium medicum. — 2005. — №1, Приложение. — С. 31—38.
13. Соловьева Т.И., Лукина Е.А. Микрогемореологические нарушения: характеристика и клиническое значение. // Терапевт. арх. — 2006. — Т. 78, №2. — С. 87—91.
14. Философова М.С. Эритроцитарная система у детей и подростков (становление, механизмы компенсации и повреждения в онтогенезе): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1982. — 64 с.
15. Фирсов Н.Н., Регирер С.А., Нетрепко Н.В. Прогрессирующая агрегация эритроцитов и проблема необратимости // Биомеханика. — 1992. — № 25. — С. 51—56.
16. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1984. — 456 с.
17. Шиляев Р.Р., Шибаев С.В., Чемоданов В.В., Филатова В.А., Баклушин А.Е., Пача В.А. Диагностика нарушений реологических свойств крови, центральной и мозговой гемодинамики у детей грудного возраста с осложненной пневмонией // Педиатрия. — 1992. — № 4. — С. 24—29.
18. Ярыгин Н.Е., Кораблев А.В., Николаева Т.Н. Конструкция системы гемомикроциркуляции: ее моделирование и ремоделирование в условиях патологии. — М.: Изд-во РГМУ, 2001. — 248 с.
19. Chien S. Biophysical behavior of red cells in suspensions // The red blood cell. — 1975. Vol. 2, № 4. — P. 1031—1133.
20. Reid H.L., Barnes A.T., Lock P.I. A simple method for measuring erythrocyte deformability // J. Clin. Patol. — 1976. — Vol. 29, № 9. — P. 855—858.
21. Watanabe H., Kobayashi A., Yamamoto T. et al. Alteration of human erythrocytes membrane fluidity by oxygen derived free radicals and calcium // Free Radic. Biol. Med. — 1990. — Vol. 8 (6). — P. 507—514.
22. Yuesaka N., Hasegava S., Ishioka N. et al. Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins // Biorheology. — 1992. — Vol. 29. — P. 217—229.

Поступила 21.09.2007 г.