

Легенды и реальные закономерности микроциркуляции

Хугаева В.К.

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, зав. лабораторией общей патологии микроциркуляции, Москва, 125315, Балтийская, 8. E-mail: vhugaeva@mail.ru

Новые научные данные изменяют наши представления, включая положения о закономерностях микроциркуляции (МЦ) и реологических свойств крови. В статье представлен обзор экспериментальных данных прижизненных исследований кровеносных микрососудов брыжейки тонкой кишки, пиальных сосудов мозга, микрососудов (МС) подкожной жировой клетчатки крысы, а также микрогемореологии, подтверждающие следующие положения:

1. Пульсирующий кровоток сохраняется в капиллярах. Капилляры не могут сокращаться и закрываться;
2. Математические расчеты не соответствуют прижизненным измерениям показателя гематокрита в МС в норме и при введении кровезаменителей;
3. Потоки крови в МС не смешиваются и обладают ламинарным течением;
4. МС в условиях патологии неоднократно меняют чувствительность и реактивность;
5. МС обладают стереотипной реакцией в ответ на различные виды повреждения;
6. Для прогноза заболевания важен срок возникновения нарушений МЦ;
7. Лейкоциты первыми реагируют на нарушения МЦ;
8. Компенсация дефицита притока крови в зону ишемии осуществляется тремя способами;
9. В МС имеет место высокая степень зависимости структуры от функции МС;
10. Роль МС в повреждении и адаптационной перестройке при сердечно-сосудистой патологии недооценивается;
11. Хронический стресс и гипоксия МЦ русла провоцируют возникновение заболеваний;
12. Эффективность восстановления вязкости крови определяется информацией о нарушении реологических свойств конкретных клеток и о состоянии эндотелия.

Ключевые слова: микроциркуляция, микрогемореология, биомикроскопия, закономерности адаптации и патологии

Введение

Технический прогресс является самым мощным стимулятором получения новых научных данных. Однако, старые представления, по разным причинам, нередко оказываются долгожителями. В большой степени это положение относится к нашим знаниям о закономерностях микроциркуляции.

Термин «микроциркуляция» — один из наиболее часто упоминающихся в медицинской литературе и практике. Широкое использование термина в научной литературе, в выступлениях рекламного характера людьми, никогда не занимавшимися прижизненными исследованиями микрогемо- и тем более микролимфоциркуляции, часто цитирующими таких же предшественников, вызывает искажение реально существующих закономерностей микрогемодинамики, которые проникают даже в медицинские учебники.

Целью данного обзора является изложение современных взглядов на закономерности микрогемоциркуляции в норме и патологии, а также анализ старых представлений, опровергнутых или дополненных благодаря прижизненным исследованиям микроциркуляции с использованием оригинальных методов исследования, большая часть которых была разработана в НИИ общей патологии и патофизиологии академиком АМН СССР А.М. Чернухом, профессором П.Н. Александровым и их многочисленными учениками [2, 27].

Термин «микроциркуляция» в широком смысле слова включает три аспекта:

- 1) кровоток и лимфоток в микрососудах;
- 2) интерстициальный транспорт;

3) обменные процессы, осуществляющиеся через стенку микрососудов.

К микрососудам относят артериоларные микрососуды с диаметром до 100 мкм, веноулярные — до 200 мкм, лимфатические — до 300 мкм [27]. Главное отличие микрососудов от макрососудов заключается в том, что микрососуды помимо транспортной функции участвуют в обмене веществ.

Трансваскулярный обмен веществ в микрососудах

Существует представление о том, что обмен веществ осуществляется через стенку капилляров. В действительности обмен веществ происходит через стенку всех кровеносных микрососудов от артериолы до вены, а также через стенку не только лимфатических микрососудов, но и макрососудов, включая грудной лимфатический проток. Это положение легко доказывают биомикроскопические эксперименты с внутрисосудистым введением люминесцирующих сывороток, свечение которых быстро обнаруживается не только в просвете микрососудов, но и вокруг сосудов в интерстициальном пространстве [27, 28]. По данным [5], основное падение напряжения кислорода в несокращающейся скелетной мышце крысы наблюдается не в капиллярах, а в артериолах и прекапиллярах.

Работа капилляров и прекапиллярного сфинктера

«Капилляр закрывается и открывается». Подобные измышления звучат довольно часто. В действительности капилляр не может самостоятельно закрываться и открываться, так как он не содержит гладкой мускулатуры, спо-

собной сокращать стенку капилляра. Участие нитевидных структур эндотелия капилляров в сокращении лишь обсуждается. Тем не менее, просвет капилляра действительно может уменьшаться в результате набухания стенки или эндотелия микрососуда, например, под влиянием декстрановых препаратов (рис. 1, 2), [20]. Периваскулярная опухоль, рубцовые изменения после воспаления, отек интерстициального пространства также способны нарушать кровоток в капиллярах.

Причина непостоянного кровотока в капилляре объясняется закупориванием его входа клетками крови, диаметр которых превышает диаметр капилляра. Достаточная деформируемость клетки позволяет ей вытягиваться в длину в форме «песочных часов», медленно продвигаться вследствие большого трения о стенку. При выходе клетки из капилляра кровоток сразу восстанавливается. Есть мнение, что эритроцит в капилляре выполняет роль «чистильщика» его стенки [9]. Через капилляр один эритроцит проходит, обязательно деформируясь. Через прекапилляр эритроцит проходит без деформации, что позволяет сохранять округлую форму.

Прекапиллярный сфинктер представляет собой две гладкомышечные клетки в начале прекапилляра. Эти две клетки обладают повышенной чувствительностью и реактивностью к катехоламинам: в 100 раз чувствительнее по сравнению с гладкомышечными клетками артериолы с диаметром 50 мкм и в 50 раз чувствительнее гладкомышечных клеток артериолы с диаметром 20 мкм. Эта особенность прекапиллярного сфинктера играет важную роль в патологии, например при хроническом стрессе. Острый стресс, сопровождающийся выбросом значительного количества катехоламинов, быстро может быть устранен, поскольку и врач, и пациент на основании острых болей при коронарном спазме знают, что надо делать: принять нитроглицерин или другие вазодилататоры. У человека хронический стресс, под которым мы понимаем длительно существующее состояние неудовлетворенности своей жизнью (конфликты на работе, в семье, потеря близких людей, проблемы со здоровьем и др.), проходит без клинических проявлений. Катехоламины при хроническом стрессе поступают в кровь в небольшом количестве, что не нарушает центральную гемодинамику, не изменяет артериальное давление, но вызывает спазм прекапиллярного сфинктера. Плазмоток и обмен веществ сохраняются, но ни один эритроцит не может пройти через суженный прекапилляр. Развивается длительная гипоксия ткани, которая кровоснабжается через капиллярную сеть спазмированного прекапилляра. Гипоксия и ишемия ускоряют гибель клеток, далее возникает регенерация ткани, снова гибель, что в конечном итоге может привести к локальной патологии, малигнизации ткани. Вероятность подобного исхода можно предотвратить, если серьезно относиться и вовремя избавляться от состояний, влекущих к развитию хронического стресса.

Пульсирующий кровоток в микрососудах

Существует представление, вошедшее в учебники по физиологии, о непрерывном течении крови в капиллярах. Амортизирующие колебания стенки резистивных артериол, согласно этому положению, устраняют пульсирующее движение крови в капиллярах, связанное с систолой и диастолой сердца.

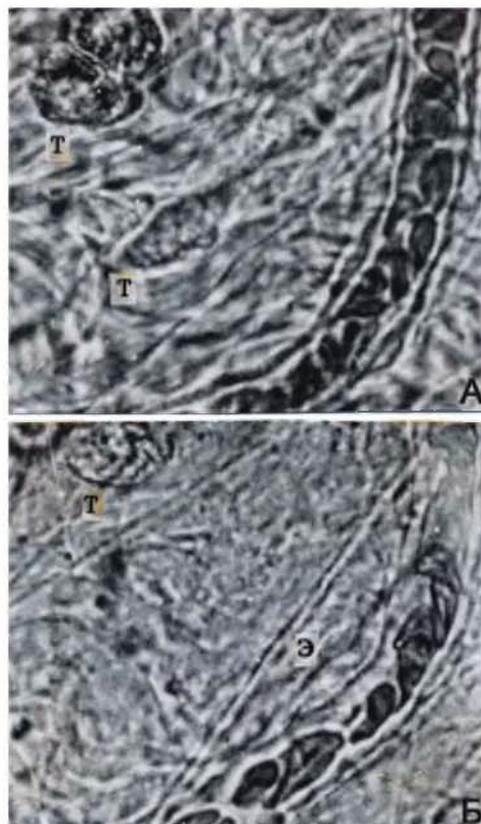


Рис. 1. Влияние полиглюкина на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крысы.

А — исходное состояние; Б — дегрануляция тучной клетки (Т), сужение просвета прекапилляра при набухании ядра эндотелиальной клетки (Э). Гемодилюция через 3 мин. После в/в введения полиглюкина (1 мл/100 г). Показатель гематокрита (ПГ): 0,48 л/л (А); 0,32 л/л (Б). Биомикроскопия. Увеличение: об. х70, ок. х3.

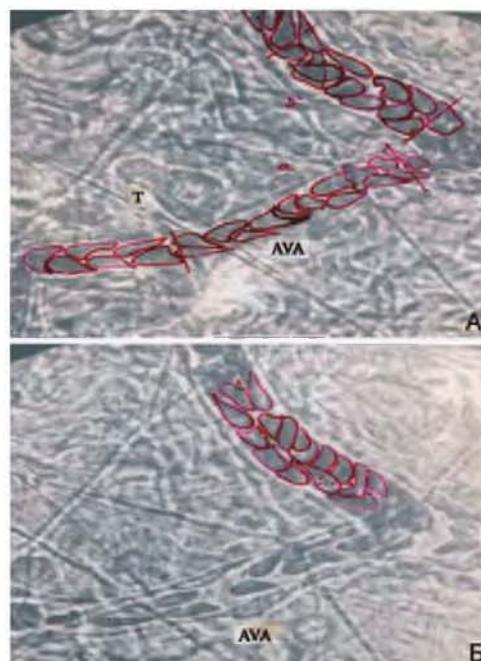


Рис. 2. Гемодилюция и расширение артериоло-венулярного анастомоза (AVA) брыжейки тонкой кишки крысы при дегрануляции тучной клетки в ответ на в/в введение полиглюкина.

А — исходное состояние; Б — 6 мин. после в/в введения полиглюкина. Диаметр: AVA 8,5 мкм (А) и 10 мкм (Б); артериолы 13 мкм (А, Б). ПГ: AVA 0,43 л/л (А) и 0,21 л/л (Б); артериолы 0,31 л/л (А) и 0,33 л/л. Условия и обозначения те же, что на рис. 1.

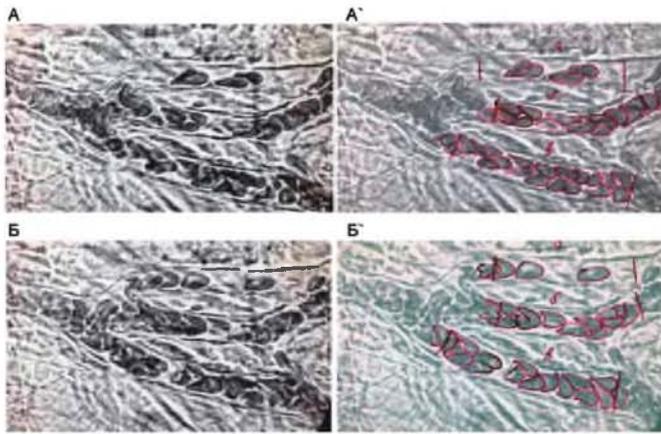


Рис. 3. Изменение длины и формы эритроцитов в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы в систолу (А, А') и в диастолу (Б, Б'). А — вытянутая форма эритроцитов при систолическом сокращении миокарда; Б — овальная форма эритроцитов при диастолическом расслаблении миокарда. Поперечное расположение уплотненных клеток перед ветвлением микрососуда (А, А'). Условия и обозначения те же, что на рис. 1.

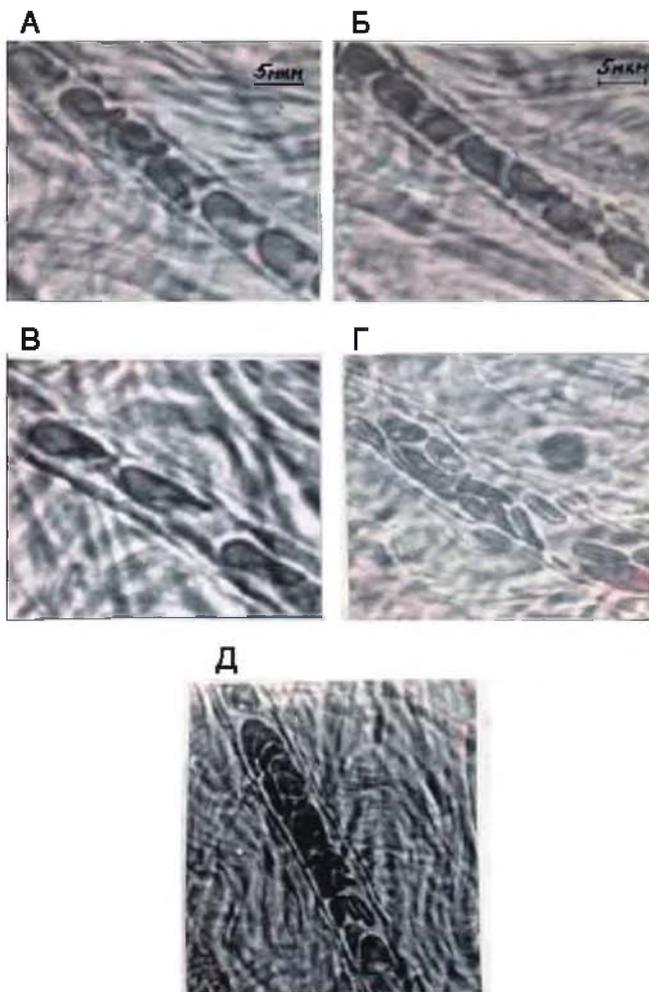


Рис. 4. Влияние давления и скорости кровотока на длину и форму эритроцитов в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы. Скорость кровотока в капиллярах: максимальная (Б) при наибольшем удлинении эритроцитов; замедленная (А); резко сниженная (В) с квадратными эритроцитами; в артериолах: нормальная (Д); резко замедленная (Г) с овальной формой клеток, лишенных более толстой головки и тонкого хвостика. Биомикроскопия. Увеличение: об. $\times 70$, ок. $\times 3$ (А–В); об. $\times 40$, ок. $\times 3$ (Г–Д).

Прижизненное исследование микрососудов брыжейки тонкой кишки с использованием импульсной фотосъемки при выдержке одна миллионная секунды [20] позволило «остановить» движение эритроцитов. На серийных фотоснимках (рис. 3) эритроциты ритмично изменяют свою форму: вытянутую на округлую и снова вытянутую на округлую и так далее в ритме сердечных циклов, что свидетельствует о ритмичных изменениях внутри капиллярного давления и скорости кровотока, отражающихся на длине и форме эритроцитов [20, 23]. Подтверждение наших прижизненных наблюдений находим в работах, использующих косвенные методы регистрации кровотока в микрососудах (бесконтактная термометрия, динамическая термография, фотоплетизмография). В работе [15] по спектру колебаний температуры пальцев рук восстанавливали спектр колебаний кровотока в коже. Подобные колебания возможны только при наличии пульсирующего кровотока в периферических сосудах пальцев рук.

В модельных экспериментах с использованием стеклянных капилляров [2, 34] было показано увеличение длины эритроцита в 5–7 раз в зависимости от прикладываемого давления на входе в капиллярную трубку. Микрофотографии эритроцитов в сосудах, снятые при биомикроскопии, позволяют легко ориентироваться относительно скорости кровотока и величины давления в микрососудах в зависимости от длины и формы эритроцита: в условиях стаза эритроциты имеют овальную форму, при интенсивном кровотоке они вытянуты в длину, при этом передняя часть, «головка», больше хвостовой вытянутой части эритроцита. Замедление скорости кровотока моментально отражается на форме клетки, которая приобретает очертания овала (рис. 3, 4), [23].

На заре создания аппаратов искусственного кровообращения первоначально планировалось осуществить непрерывный кровоток в системе. Однако вскоре от этой идеи пришлось отказаться в связи с высокой энергозатратностью подобного прибора. Необходимо было строить небольшую электростанцию при каждой больнице для обеспечения энергией такого аппарата. Пульсирующее движение по сравнению с непрерывным движением любого объекта в энергетическом плане является наиболее экономным по затратам энергии. Это учитывают при строительстве сооружений, предпочитая ритмичное забивание свай их вдавливанию.

Природа всегда решает свои задачи самым простым и целесообразным способом. Использование ее законов в деятельности человека способствует прогрессивному развитию науки и техники в разных областях знаний.

В связи с последним высказыванием напрашивается вопрос, связанный с мощностью работы сердца. На наш взгляд роль сердца в патологии сосудистых заболеваний преувеличена. Известно, что мощность работы сердца соизмерима с мощностью батарейки для карманного фонарика. Как же оно десятилетия выполняет насосную функцию. Причина «повышенной» работоспособности сердца объясняется минимальным ОПС кровотоку, создаваемым микроциркуляторным руслом. В артериолах сверхтекучесть крови обеспечивает пристеночный слой плазмы, передвигающийся вместе с клетками крови, что минимизирует трение между эритроцитами и эндотелиальными клетками стенки микрососуда. Размер пристеночного слоя плазмы зависит от диаметра сосудов, скорости кровотока, реологических свойств крови, включая гематок-

рит, агрегацию и деформацию эритроцитов [33]. Изменение ширины пристеночного слоя плазмы влияет на всю микрососудистую сеть путем изменения напряжения сдвига, местного гематокрита, распределения потоков, вязкости крови, синтеза оксида азота [33]. В венах пристеночный слой плазмы незначителен, но имеет место другой механизм снижения сопротивления кровотока — наличие ворсин у эндотелиальных клеток. Ворсинки при соприкосновении с клетками крови прогибаются под их давлением, что снижает трение между ними.

Нарушение работы сердца возникает, как правило, в ответ на повреждение структуры и функции стенки микрососудов, роль которых значительно больше роли макрососудов, обладающих меньшей протяженностью, площадью и большим просветом. В сравнительных экспериментальных исследованиях макро- и микрососудов при атеросклерозе [12, 25], артериальных гипертензиях различного генеза [17], являющихся главными причинами сердечно-сосудистой патологии, показана первичная и более важная роль повреждения микрососудистого русла в развитии патологического процесса, который имеет восходящий характер от микрососудов к макрососудам.

Ламинарность и турбулентность кровотока в микрососудах

Несмотря на наличие пульсирующего кровотока в микрососудах сохраняется ламинарный поток эритроцитов. При слиянии потоков из разных сосудов не возникает перемешивание эритроцитов. В процессе ветвления микрососудов линейно расположенные потоки направляются только в ветвь, являющуюся продолжением стенки приносящего сосуда (рис. 5, 6). Несмешивание окрашенных потоков крови при слиянии и ветвлении сосудов отчетливо наблюдали в куриных эмбрионах [1]. В потоке крови эритроциты могут вращаться вокруг своей оси, но линейное движение потока не нарушают.

Турбулентный кровоток в микрососудах встречается крайне редко и только в аневризматических выбуханиях стенки сосуда.

Распределение показателя гематокрита (ПГ) в микрососудах

Математические модели определения ПГ, проводимые в ветвящихся сетях созданных из стеклянных капилляров, позволили обнаружить, что в трубках с диаметром меньше 300 мкм ПГ снижается с уменьшением диаметра. При этом ПГ в капиллярах составлял доли процента [31]. Возникает вопрос о целесообразности существования обширной системы гемодинамики, главная цель которой заключается в доставке кислорода эритроцитами, питательных веществ в микрососуды и, в частности, в капилляры, через стенку которых обмен веществ протекает наиболее интенсивно.

Прижизненное определение ПГ в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы позволило нам установить значения ПГ, соизмеримые с значениями ПГ в магистральных сосудах [20]. В связи с этим возникает второй вопрос — каким образом после многочисленных ветвлений сосудистого русла в капиллярах может сохраняться высокий гематокрит? На рис. 3 (А) при импульсной съемке в условиях «стоп-кадра», позволяющего «остановить» движение

эритроцитов, в участке перед развилкой микрососуда обнаружены поперечно, а не продольно, расположенные эритроциты, плотно прилегающие друг к другу.

Причина гемоконцентрации эритроцитов — препятствие кровотоку, которым является развилка микрососудов. Задержка эритроцитов на каждой бифуркации микрососудов способствует увеличению ПГ перед развилкой. Естественно, что в каждом микрососуде после развилки ПГ будет выше расчетных значений. Механизм гемоконцентрации перед каждым разветвлением микрососудов спо-

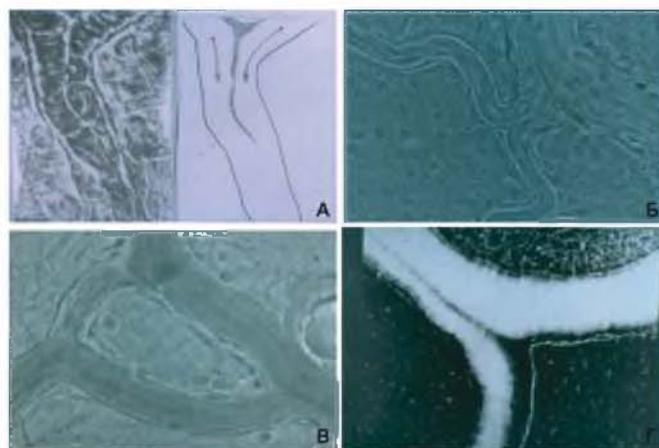


Рис. 5. Ламинарные потоки крови в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы (фотографии из архива проф. П.Н. Александрова). Биомикроскопия. Увеличение: об. x70, ок. x3.

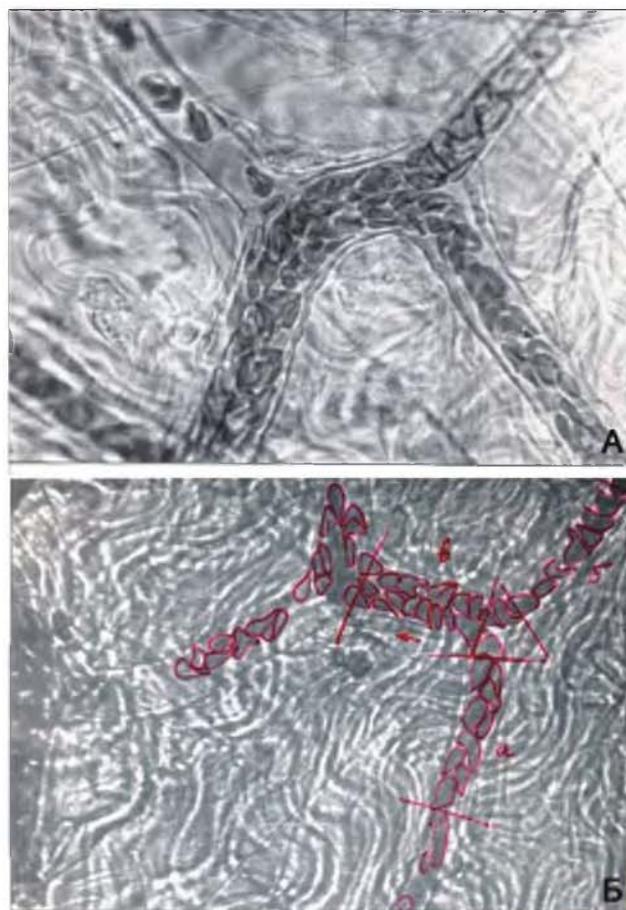


Рис. 6. Не смешивающиеся потоки эритроцитов в анастомозе. Биомикроскопия. Увеличение: об. x70, ок. x3 (А); об. x40, ок. x3 (Б).

способствует поддержанию высокого значения ПГ даже в мельчайших капиллярах. Задержку отдельных эритроцитов можно наблюдать в точке бифуркации (рис. 7), [21]. Через несколько секунд (до 1 мин) большая часть клетки оказывается в одной из ветвей, что позволяет после задержки на бифуркации вновь продолжить свое движение [21]. С несоответствием результатов исследования реологических свойств крови определяемых *in vitro* с данными полученными в прижизненных условиях сталкиваются исследователи до настоящего времени [35]. Показано, что ПГ в микрососудах и сопротивление потока крови в капиллярах отличались от исследований этих же параметров в условиях *in vitro* [35].

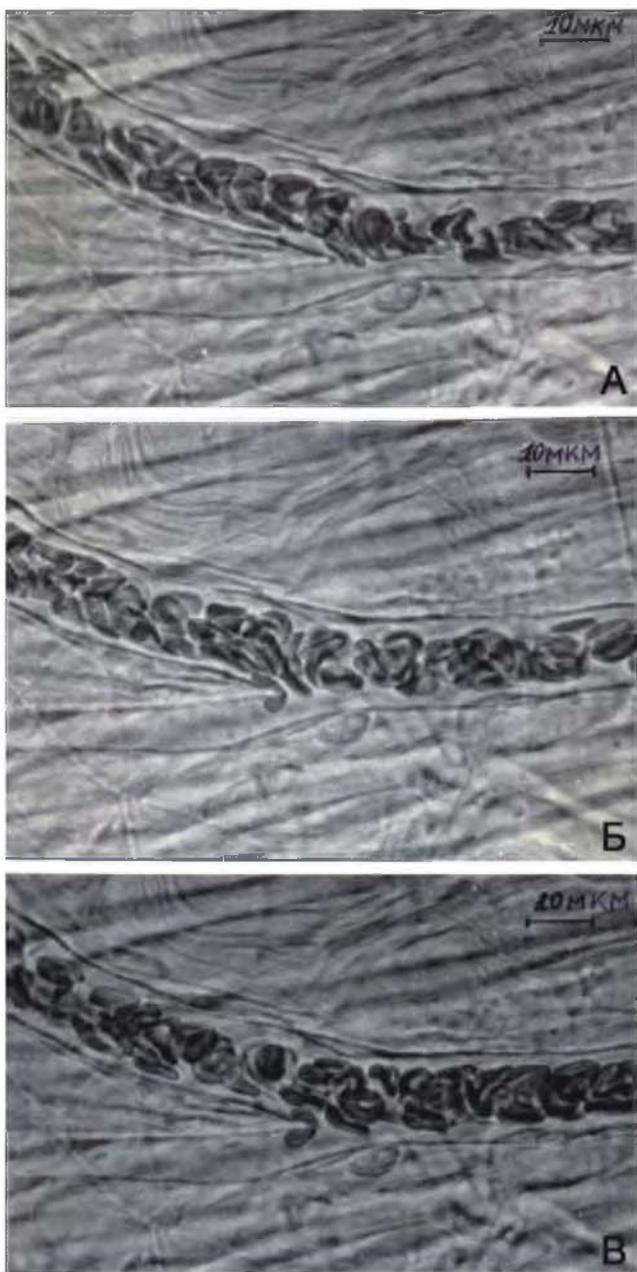


Рис. 7. Задержка эритроцита в точке бифуркации. А — кровоток в одной из ветвей бифуркации; Б — эритроцит повис на развилке артериолы; В — через 5 с большой объем клетки находится в плазматическом микрососуде. Стрелками указано направление кровотока. Биомикроскопия. Увеличение: об. $\times 70$, ок. $\times 3$.

Определение ПГ на протяжении всего микрососуда позволило установить следующую закономерность: наименьшее значение ПГ имеет место в начальной части микрососуда, среднее значение ПГ — в средней части сосуда и максимальное значение ПГ, как выше отмечалось, в конечной части микрососуда перед развилкой, где вследствие препятствия кровотоку эритроциты из продольного расположения в начальной и средней части сосуда переходят в поперечное расположение по отношению к оси сосуда [20].

Хорошо известно о том, что артериальное давление, скорость кровотока, напряжение кислорода в крови и насыщение гемоглобина кислородом по мере продвижения эритроцитов от артериолы к капиллярам неуклонно снижаются [5, 10, 27]. В то же время, содержание кислорода вокруг разных участков микрососудов, включая капилляры, имеет одинаковую величину. Снижение кислорода в эритроцитах и микрососудах компенсируется увеличением числа эритроцитов на протяжении микрососуда и длительности пребывания эритроцита в микрососуде, что выравнивает условия для одинакового проникновения кислорода в периваскулярное пространство.

Распределение ПГ в бифуркациях

Особенности геометрии сосудов необходимо учитывать при осуществлении пластических сосудистых операций в хирургической практике. Хорошо известна зависимость распределения потоков крови от угла, под которым ответвляется ветвь от магистрального ствола [30, 32]. Кратко сформулируем ее:

1) с увеличением угла ответвления сосуда ПГ в ветви уменьшается;

2) при одинаковых углах ответвления сосудов с одинаковым диаметром ПГ в ветвях будет одинаковым.

Однако нами были обнаружены еще два вида бифуркаций, которые не подчинялись общепринятым закономерностям распределения ПГ в ветвях:

1) независимо от угла отклонения ветви (прямой, тупой) ПГ в ней выше ПГ в продолжении магистрального сосуда;

2) независимо от углов ветвления в бифуркации (трифуркации) ПГ в ветвях будет одинаковым [21].

Анализ и сопоставление данных с функциональными особенностями указанных развилок позволил установить, что помимо угла ответвления большее значение при распределении потоков крови имеет градиент давления между началом и концом ветви. В случае выполнения ветвью роли анастомоза ПГ будет высоким и независимым от угла ответвления. Второй вариант бифуркаций характерен только для конечного звена артериолярного русла — для капиллярных развилок. В концевых капиллярах градиент давления в начале и в конце капилляров одинаковый, что и определяет одинаковое значение ПГ в капиллярной сети [21].

Причина «биологической несовместимости» при переливании кровезаменителей

Прижизненное определение ПГ в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы [20] в ответ на введение кровезаменителя полиглюкина вызывает гемолизию в микрососудах (рис. 2). В артериолах ПГ снижается на

13%, в венах — на 16%, в капиллярах — на 31%, в анастомозах — на 36%. Следовательно, любое дополнительное и особенно быстрое введение жидкости в организм сбрасывается через анастомозы в вены. Об этом свидетельствует наибольшая гемодилюция в анастомозах. На втором месте по степени гемодилюции стоят капилляры, в которых ПГ снижается в 2 раза больше по сравнению с артериолами и венами.

В клинике ПГ у пациентов определяют в крови, получаемой при проколе пальца руки. Проба крови содержит преимущественно артериальную и венозную кровь, а не капиллярную. Врач, таким образом, может ориентироваться только на ПГ, который в 2 раза превышает ПГ капиллярной крови при перфузии кровезаменителя. В этих условиях на тканевом уровне развивается гипоксия вследствие значительной гемодилюции в капиллярах, что и объясняет тяжелое состояние больного, которое рассматривают как «биологическую несовместимость» при инфузионной терапии. С целью профилактики подобных состояний необходимо при струйном введении кровезаменителей ориентироваться на более высокие значения ПГ или использовать капельный способ введения растворов с лекарственными средствами.

Механизмы компенсации дефицита притока крови в зоне ишемии

Хорошо известна компенсирующая роль анастомозов и коллатералей при тромбозе сосудов, вазоспазме, вызывающих ишемию ткани. Другие способы восстановления кровотока в зоне ишемии мало известны.

По данным биомикроскопии брыжейки тонкой кишки крысы в условиях ишемии, вызванной пережатием приносящей артериолы, кровотока ниже участка пережатия во всех разветвлениях прекращается. Через 1—2 с кровотока в разветвлениях артериолы вновь восстанавливается в результате притока крови по артериоло-артериальному анастомозу, расположенному ниже участка пережатия. Это 1-й способ компенсации дефицита притока крови в зону ишемии, который длится 10—15 мин. Далее снова возникает стаз в анастомозе и ветвях артериолы. Через 1—2 с кровотока в ветвях артериолы снова восстанавливается в результате ретроградного притока крови из сети метартериол и капилляров, анастомозирующих с артериальными и капиллярными сетями других приносящих и функционирующих артериол.

2-й способ компенсации продолжается 5—10 мин. Снова пауза в виде стаза в течение 1—2 с и снова восстановление кровотока в части микрососудистой сети пережатой артериолы в результате ретроградного притока венозной крови в посткапилляры, далее в капилляры с последующим впадением в более периферический участок той же вены, имеющей связь с другими венами.

3-й способ компенсации дефицита притока в зону ишемии продолжается 1—5 мин и заканчивается стазом во всей сети [19]. В сумме длительность компенсации кровотока в брыжейке при ишемии составляет в среднем 16—30 мин. Очевидно, что в органах, отличающихся интенсивным метаболизмом и большей потребностью в кислороде по сравнению с органом депо, которым является брыжейка кишки, длительность компенсаторного периода будет значительно короче.

Структурно-функциональная связь в микрососудах различных органов

Прослеживается четкая зависимость структуры микроциркуляторного русла от функциональной активности органа и, особенно, от потребности органа в кислороде. Не изучая микроциркуляцию мозга можно предположить значительное развитие артериальной сети микрососудов, артериоло-артериальных анастомозов и отсутствие артериоло-венозных анастомозов, так как существует высокая потребность органа в кислороде артериальной крови, но не венозной, бедной кислородом [8].

Другая зависимость должна иметь место в органах с низкой интенсивностью обменных процессов и потребностью в кислороде. Этими качествами обладает кожа, которая является органом-депо крови. В монографиях по дерматологии, как правило, вводная часть посвящается описанию строения кожи и ее сосудистой сети, где отмечается наличие большого числа артериоло-венозных анастомозов в дерме [11, 13, 29]. Прижизненные исследования микроциркуляции средних слоев кожи в эксперименте показали обратное: в дерме не было ни одного артериоло-венозного анастомоза. В дерме имело место большое количество вено-венозных анастомозов [4], что соответствует низкой потребности кожи в кислороде и выполняемой функции — депо крови. Большое количество широких венул и единичные тонкие, не ветвящиеся, артериолы идеально соответствуют топографии кожи, расположенной вблизи крупных артериальных стволов с высоким артериальным давлением и роли, которую она выполняет.

Ошибочные представления возникли в связи с изучением микрососудов дермы по гистологическим препаратам, которые не позволяют объективно оценить густую венозную сеть и ее связи с единичными артериолами. Последующее многократное цитирование старых данных предшественников длительно сохраняло неверную информацию. В подобных случаях должно помогать логическое мышление и закономерная связь структурной основы с функцией органа или ткани.

Сравнительная устойчивость микрососудов

Капиллярные микрососуды принято рассматривать в качестве наиболее уязвимых среди других микрососудов. В них быстро нарушается кровоток при малейших воздействиях и изменениях внутри сосуда, в стенке капилляра или в интерстициальном пространстве. Такому представлению способствуют тонкое строение стенки капилляра из базальной мембраны и эндотелиальной выстилки, минимальные размеры по сравнению с другими микрососудами, часто наблюдаемое отсутствие кровотока в капиллярах, периодическая закупорка входа в капилляр более крупными клетками крови. Однако прижизненные исследования микрососудов брыжейки тонкой кишки, подкожной жировой клетчатки свидетельствуют об обратном: капилляры — наиболее устойчивые микрососуды в условиях патологии. В них в последнюю очередь возникает стаз при ишемии ткани брыжейки тонкой кишки (рис. 8) [19]. Аналогичная закономерность наблюдается при реперфузии после кратковременной ишемии (рис. 9) [18]. После остановки сердца и гибели животного в капиллярах возможно спонтанное восстановление кровотока

ка на короткий период, которое связано с посмертной активацией сократительной активности и лимфотока в расположенных рядом лимфатических микрососудах [4]. Органы и ткани, лишенные лимфатической системы, в аналогичных условиях возможно не будут обладать подобным свойством.

Закономерности реагирования микрососудов в условиях патологии

Реакция микроциркуляторного русла в ответ на различные повреждающие воздействия, как правило, носит неспецифический характер: замедление скорости кровотока до стаза; агглютинация, адгезия к стенке, агрегация

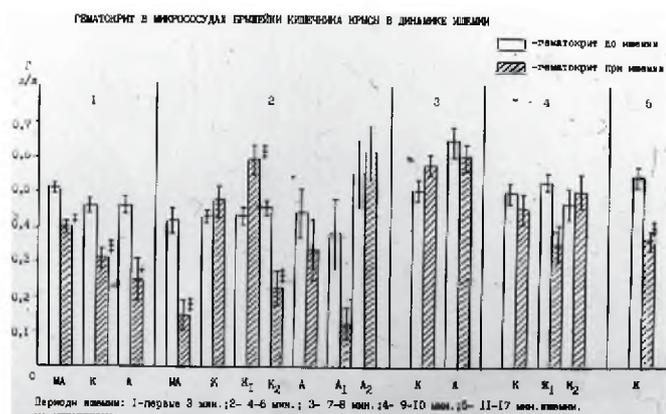


Рис. 8. Показатель гематокрита (ПГ) в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы в динамике ишемии (окклюзия приносящей артериолы).

Периоды ишемии: 1 — первые 3 мин; 2 — 4–6 мин; 3 — 7–8 мин; 4 — 9–10 мин; 5 — 11–17 мин.

По оси абсцисс — исследованные микрососуды: МА — метартериолы, К — суммарная реакция капилляров, K_1 , K_2 — группы капилляров с различной реакцией; А — все анастомозы, A_1 , A_2 — группы анастомозов с противоположными реакциями.

По оси ординат — ПГ в л/л. + $P < 0,05$; ++ $P < 0,01$; +++ $P < 0,001$.

Светлые столбики — ПГ до ишемии; заштрихованные — в динамике ишемии.

Биомикроскопия. Увеличение: об. $\times 70$, ок. $\times 3$.

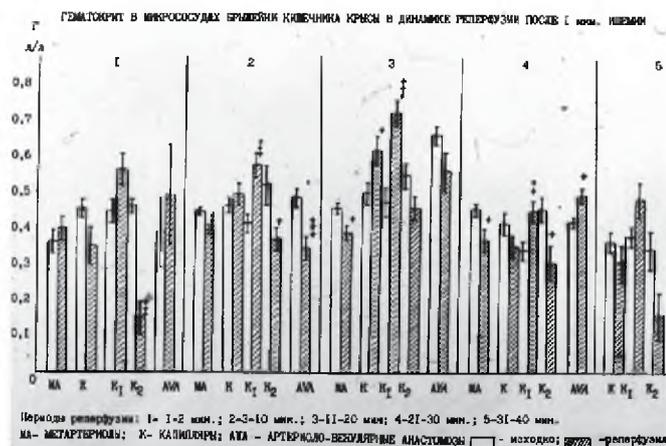


Рис. 9. Показатель гематокрита (ПГ) в микрососудах брыжейки тонкой кишки крысы в динамике реперфузии после 1 мин ишемии.

Периоды реперфузии: 1 — 1–2 мин; 2 — 3–10 мин; 3 — 11–20 мин; 4 — 21–30 мин; 5 — 31–40 мин.

Светлые столбики — ПГ до ишемии; заштрихованные — в динамике реперфузии. Другие обозначения — такие же, как на рис. 8.

форменных элементов крови, тромбоз, эмболия, сладж, плазматизация сосудов; нарушение сосудистой проницаемости в виде диапедеза отдельных клеток, микрокровотечений, кровотечения, набухания стенки и отдельных эндотелиальных клеток; вазоконстрикция, вазодилатация, гипертрофия гладкомышечных клеток; экзоцитоз и дегрануляция тучных клеток, отек периваскулярной ткани и др.

Самым чувствительным показателем в ответ на повреждение, включая внесосудистое, является реакция лейкоцитов. Изменения поведения лейкоцитов в венах характеризуются замедлением скорости передвижения вдоль стенки сосуда, увеличением их числа и длительности адгезии к стенке, ускорением процесса диапедеза, образованием лейкоцитарных тромбов, закупориванием веноулярного отдела микрососудистого русла большим количеством пристеночных лейкоцитарных тромбов. При значительном замедлении скорости кровотока обнаруживается адгезия лейкоцитов к стенке артериол.

Кроме развития внутрисосудистых (интраваскулярных), сосудистых (трансоваскулярных) и внесосудистых (экстраваскулярных) нарушений микроциркуляции, являющихся, в определенной степени, качественными проявлениями любой патологии, необходимо отметить наличие динамических особенностей, которые могут стать четкими критериями для начала терапии, а также для оценки прогноза заболевания.

Микроциркуляция при ишемии и воспалении

Независимо от причины повреждения микроциркуляторного русла (УФ-облучение, ишемия) и вида органа (кожа, мозг) на протяжении первых 30 мин после повреждения возникают следующие однотипные изменения микрогемодиализации, которые соответствуют адаптивной перестройке функционирующих микрососудов. Нарушения микроциркуляции характеризуются неоднократной переменной направлением кровотока в микрососудах и разнонаправленными изменениями диаметра микрососудов. На протяжении одного сосуда диаметр может в одном участке расширяться, в другом — сузиться [4, 22]. Возникает ощущение поиска новых путей циркуляции крови при нарушении старых.

Через 30 мин в артериолах, венах кожи и пиальных микрососудах мозга возникает однотипная, стандартная, сильно выраженная реакция в виде тотальной вазодилатации, которая сохраняется без изменений на протяжении 3 часов эксперимента.

Использование лекарственных средств в течение первые 30 мин после повреждения микрососудов (период перестройки и адаптации) никакого влияния на микроциркуляцию не оказывает. Через 30 мин на фоне стабильной вазодилатации лимфостимулирующие пептиды (лей-энкефалин и его тирозинсодержащие аналоги) в течение первых 15 мин после внутрибрюшинного введения восстанавливают исходный просвет микрососудов. Скорость кровотока в микрососудах медленно увеличивается и через 2,5 часа составляет 170% по сравнению с исходным уровнем (до повреждения), принимаемым за 100% [3].

Изучение экспериментальной ишемии мозга различной степени тяжести (окклюзия общих сонных артерий у крыс) позволило по скорости и степени падения АД в первые минуты ишемии мозга прогнозировать тяжесть

ишемии (легкая, средней тяжести, тяжелая). Исход ишемии зависел от появления компенсаторных подъемов скорости кровотока в коре мозга. Отсутствие таких подъемов свидетельствовало о неизбежной гибели животных. Использование лимфостимуляторов позволяло сохранить жизнь животным всех трех групп [24].

Микроциркуляция при артериальной гипертензии

В динамике гипертензии изменяется чувствительность и реактивность микрососудов к вазоактивным веществам (катехоламины, гистамин, ацетилхолин). В зависимости от стадии гипертензии она может быть увеличена в ранние сроки, снижена в средние сроки, отсутствовать или быть извращенной в поздние сроки [16, 17, 26]. Причина подобной изменчивости, прежде всего, объясняется изменением стенки микрососуда: гипертрофия мышечной оболочки, пропитывание липидами интимы, избыток хлористого натрия и отек стенки, перенастройка рецепторного аппарата рефлексогенных зон сосудов [14]. Эффективность терапии в динамике гипертензии будет зависеть от наличия информации о состоянии чувствительности и реактивности стенки микрососудов не только к катехоламинам, но и к назначенному препарату в данный момент. С целью подбора лекарственных средств при осуществлении индивидуальной терапии может быть использована их аппликация на поверхность микрососудов бульбоконъюнктивы глаза пациента.

Нарушение реологических свойств крови в микрососудах

Эффективность восстановления реологических свойств крови, прежде всего, определяется информацией о причинном факторе. При увеличении агрегации эритроцитов максимально эффективны будут дезагреганты (декстрановые препараты типа реополиглокина). Увеличение адгезивных свойств лейкоцитов снижают препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (аспирин). Агрегацию тромбоцитов устраняют фибринолитики (гепарин).

Однако перечисленные группы препаратов не всегда могут быть эффективны. Возможно, что причина нарушения вязкости и текучести крови объясняется малоизвестным феноменом, характеризующимся увеличением образования ворсин эндотелием (рис. 10), [6, 7]. Подобный феномен был описан при изучении микрососудов травмированной конечности кролика. Длина ворсин разрасталась, заполняя просвет микрососуда, а везикулярные кончики ворсин отрывались и циркулировали с кровью [6, 7]. В подобной ситуации ни один из выше приведенных и широко применяемых способов восстановления реологических свойств крови не может быть эффективен. Необходим поиск препаратов, ограничивающих избыточный рост ворсин эндотелия микрососудов.

Полифункциональность тучных клеток (ТК)

Большое количество тучных клеток окружает микрососуды, участвует в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости стенки сосудов, регулирует процессы тромбообразования и др. ТК содержат более 35 различных биологически активных веществ. Мембрана ТК содержит множество рецепторов. В ответ на любое повреждение или

воздействие ТК реагируют стандартным образом: экзоцитозом или дегрануляцией с разрушением мембраны и выходом в интерстициальное пространство многочисленных биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, гепарина, фактора некроза опухоли и многих других), которые одновременно могут оказывать свое действие. Однако в условиях биомикроскопии брыжейки тонкой кишки крысы наблюдали различные реакции микрососудов в ответ на стандартное воздействие одного и того же раздражителя ТК — среднемолекулярного декстранового препарата полиглокин (рис. 1, 2), [20]. В одном случае в микрососуде, расположенном рядом с ТК, отмечали набухание ядра эндотелиальной клетки и уменьшение просвета сосуда (рис. 1, Б), в другом случае — гемодилюцию сосуда с вазодилатацией (рис. 2, Б). Возможно, что различная реакция микрососудов объясняется тем, что в первом случае была описана реакция капилляра, а во втором — реакция артериоло-венулярного анастомоза. В итоге реакция микроциркуляторного русла в ответ на введение полиглокина была направлена на его выведение из организма. На уровне капиллярного русла увеличилось периферическое сопротивление кровотоку в результате уменьшения просвета капилляра после набухания эндотелиальной клетки. На уровне анастомоза увеличение сброса крови из артериолы в венулу сопровождалось увеличением скорости кровотока, вазодилатацией и гемодилюцией. Разные механизмы действовали в капилляре и в анастомозе для достижения одной цели — увеличить выведение полиглокина из организма.

Согласно данным литературы, эндотелий сосудов обладает множеством функций: регулирует перфузию жидкости, обмен веществ, гемостаз, ангиогенез, влияет на развитие воспалительного процесса [35]. Характерной особенностью эндотелия является разнообразие его морфологической структуры и реакции у различных видов организмов, в различных органах и типах сосудов и даже на протяжении одного сосуда [35]. Различные эндотелиальные клетки человека в культуре ткани по-разному реагируют на плазматическую ДНК здорового и больного гипертонией. В первом случае небольшие дозы ДНК вызывают увеличение синтеза NO в эндотелии, во втором —

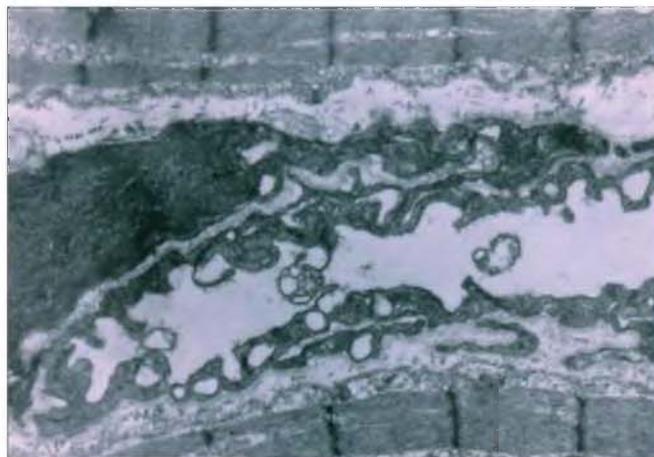


Рис. 10. Везикуляция эндотелия при травме мышцы кролика (фотография д. биол. н. А. В. Володиной):

Э — ядро эндотелиальной клетки стенки микрососуда; ВЭ — разросшиеся ворсины эндотелия. В просвете микрососуда оторвавшаяся везикула (В) ворсины эндотелия. Электронная микроскопия. Увеличение: $\times 8000$.

снижение синтеза NO [9]. Полиморфизм и полифункциональность эндотелия на уровне микрососудов проявились и при воздействии полиглобулина в наших экспериментах.

Частота тромбообразования в микрососудах при их окклюзии

Сдавление или пережатие артериолы диаметром 30–60 мкм брыжейки тонкой кишки крысы с помощью стеклянного микрокапилляра даже на короткий период (1 мин) вызывает тромбообразование в участке пережатия в 24% случаев. Повторное нарушение проходимости микрососуда после реперфузии увеличивает процент сосудов с тромбообразованием до 50%. В сравнительном аспекте, чем меньше диаметр микрососуда, тем больше вероятность образования в нем тромба даже при кратковременном пережатии. Однократная окклюзия приносящей артериолы брыжейки на более длительный период времени (3–5 мин) также увеличивает число тромбообразований в зоне пережатия сосуда до 50% случаев [18].

В заключение хотелось бы отметить, что необходимость прижизненных исследований микрогемодинамики не только в эксперименте, но и в клинике является необходимым условием выявления реальных закономерностей микроциркуляции в норме и патологии, а также важной составляющей проведения эффективной патогенетической терапии. Отсутствие визуального наблюдения за динамическим состоянием микрососудистого русла значительно снижает возможности адекватной помощи больным с самыми различными заболеваниями.

Список литературы

1. Александров П.Н. Экспериментальное изучение реакций организма, возникающих на различных уровнях его интеграции, при введении лекарственных веществ: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1969. — 36 с.
2. Александров П.Н., Еникеев Д.А. Методы исследования микроциркуляции. — Уфа: Диалог, 2004. — 302 с.
3. Александров П.Н., Хугаева В.К. Нарушения микроциркуляции при ишемии мозга у крыс и коррекция их с помощью лей-энкефалина // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1995. — Т. 81, №6. — С. 87–94.
4. Ардасенов А.В., Хугаева В.К., Александров П.Н. Микроциркуляторное русло кожи в условиях воспаления и коррекции методом лимфостимуляции. — М.: Научный мир, 2004. — 148 с.
5. Вовенко Е.П., Иванов К.П. Перепад PO_2 по длине капилляра в скелетной мышце // Докл. АН СССР. — 1990. — Т. 312, №3. — С. 755–758.
6. Володина А.В. Посттравматическая регенерация скелетных мышц (электронномикроскопическое исследование): Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.б.н. — М., 1995. — 38 с.
7. Володина А.В., Гурко Н.С., Кипренский Ю.В., Поздняков О.М. Патоморфологические признаки повреждения эндотелия капилляров при травме и реплантации скелетной мышцы // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, №10. — С. 378–384.
8. Ганнушкина И.В., Шафранова В.П., Рясина Т.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. — М.: Медицина, 1977. — 240 с.
9. Ефремова Л.В., Алексеева Л.Ю., Конькова М.С., Костюк С.В., Ершова Е.С., Смирнова Т.Д., Конорова И.Л., Вейко Н.Н. Внеклеточная ДНК влияет на количество NO в эндотелиальных клетках человека // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2010. — Т. 149, №9. — С. 156–162.
10. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1995. — Т. 81, №6. — С. 1–18.
11. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека — Киев: Здоров'я, 1972. — 267 с.
12. Клименко Е.Д. Гиперлипидогенная микроангиопатия в генезе органной патологии и патогенетические подходы к ее коррекции: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1994. — 45 с.
13. Мавров И.И., Каруна Б.И. Микроциркуляция при дерматозах — Киев: Здоров'я, 1985. — 136 с.
14. Марков Х.М. Патологическая физиология артериальной гипертонии. — София: Медицина и физкультура, 1970. — 376 с.
15. Сагайдачный А.А., Скрипалов А.В., Фомин А.В., Усанов Д.А. Восстановление спектра колебаний кровотока из спектра колебаний температуры пальцев рук, дисперсия температурного сигнала в биоткани // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2013. — Т. 12, №1(45). — С. 76–82.
16. Хугаева В.К. Динамика реактивности микрососудов брыжейки крыс с экспериментальной почечной и гормональной гипертонией // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1976. — Т. 81, №2. — С. 150–152.
17. Хугаева В.К. Микроциркуляторное русло в условиях экспериментальной почечной и гормональной гипертонии: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1976. — 25 с.
18. Хугаева В.К. Перераспределение эритроцитов в микрососудистом русле брыжейки крыс при реперфузии после кратковременной ишемии // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1986. — Т. 102, №11. — С. 539–542.
19. Хугаева В.К., Александров П.Н. Кровоток и показатель гематокрита в микрососудах в условиях ишемии // Кардиология. — 1987. — Т. 27, №2. — С. 85–89.
20. Хугаева В.К., Александров П.Н. Прижизненное изучение величины гематокрита в системе микроциркуляции до и после введения полиглобулина // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1982. — Т. 94, №12. — С. 17–19.
21. Хугаева В.К., Александров П.Н. Прижизненное изучение влияния геометрии микрососудов на распределение гематокрита в бифуркациях // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — Т. 100, №11. — С. 547–551.
22. Хугаева В.К., Александров П.Н., Александрин В.В. Микроциркуляция в пилальных сосудах ишемизированного мозга крысы при опиоидной лимфостимуляции // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1995. — Т. 119, №1. — С. 100–105.
23. Хугаева В.К., Ардасенов А.В. Микроциркуляция при хроническом стрессе // Мезотерапия. — 2012. — №18/02. — С. 20–26.
24. Хугаева В.К., Беспалова Ж.Д. Различное влияние аналога лей-энкефалина на динамику мозгового кровотока при ишемии мозга разной степени тяжести // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — Т. 126, №11. — С. 516–519.
25. Хугаева В.К., Клименко Е.Д., Александров П.Н. и др. Взаимосвязь изменений реологических свойств крови и нарушений микроциркуляции на ранних и поздних стадиях экспериментальной гиперлипидогенной гипертонии // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — Т. 100, №7. — С. 15–20.
26. Хугаева В.К., Чернух А.М., Александров П.Н. Реакция микроциркуляторного русла брыжейки крыс с экспериментальной почечной гипертонией на гистамин и адреналин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1975. — Т. 79, №1. — С. 15–18.
27. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1984. — 429 с.
28. Чернух А.М., Коваленко Н.Я. Методика прижизненной люминесцентной микроскопии печени // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1970. — Т. 70, №9. — С. 117–119.
29. Шапошникова О.К., Деменкова Н.В. Сосудистые поражения кожи. — Л.: Медицина, 1974. — 204 с.
30. Шошенко К.А., Голубь А.С., Брод В.И. Архитектоника кровеносного русла. — Новосибирск: Наука, 1982. — 182 с.
31. Fahraeus R. The suspension stability of the blood // *Physiol. Rev.* — 1929. — Vol. 9. — P. 241–274.
32. Johnson P.C. Red cell separation in the capillary network // *Am. J. Physiol.* — 1971. — Vol. 221, №1. — P. 99–104.
33. Kim S., Ong P.K., Yalcin O., Intaglietta M., Johnson P.C. The cell-free layer in microvascular blood flow // *Biorheology.* — 2009. — Vol. 46, №3. — P. 181–189.
34. Monro P.A. Progressive deformation of blood cells with increasing velocity of flowing blood // *Bibl. Anat.* — 1969. — №10. — P. 99–103.
35. Pries A.P., Kuebler W.M. Normal endothelium // *Handbook Pharmacol.* — 2006. — Vol. 176. — Pt 1. — P. 1–40.

Legends and real pattern of microcirculation

Khugaeva V.K.

FSBI Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS,
125315, Moscow, Baltijskaya, 8, Russia. E-mail: vhugaeva@mail.ru

New scientific findings alter our perceptions, including those for patterns of microcirculation (MC) and blood rheology. The paper have be submitted to the experimental data in vivo studies of blood microvessels mesentery, pial vessels of the brain, microvessels (MV) subcutaneous adipose tissue of rat and mikrohaemorheology confirming the following: 1) The pulsating blood flow is preserved in the capillaries. Capillaries can not be reduced or closed. 2) Mathematical calculations do not correspond to in vivo measurements of haematocrit in the MV in health and the introduction of substitutes. 3) Blood flow to the MV do not mix and have a laminar flow. 4) MV in pathology repeatedly alter the sensitivity and reactivity. 5) MV have a stereotypical reaction in response to various kinds of damage. 6) For the prognosis important period of violations of MC. 7) White blood cells are the first to respond to violations of MC. 8) Payment deficiency of blood flow to the zone of ischemia in three ways. 9) In MV is a high degree of dependence structure on the function of MV. 10) The role of MV in damage and adaptive adjustment with cardiovascular disease is underestimated. 11) Chronic stress and hypoxia MC channel provoke diseases. 12) The efficiency of blood viscosity is determined by information about the violation of the rheological properties of specific cells and the state of the endothelium.

Key words: *microcirculation, microrheology, biomicroscopy, conformity*