



Оригинальная статья

Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии?

Рогаткин Д.А.¹ • Глазкова П.А.¹ • Куликов Д.А.¹ • Глазков А.А.¹ • Терпигорев С.А.¹ • Шехян Г.Г.¹ • Козлова К.А.^{1,2} • Макматов-Рысь М.Б.¹

Актуальность. Увеличение тонуса сосудов считается одним из важных факторов, приводящих к артериальной гипертензии (АГ). В клинической практике нет методов прямого измерения тонуса сосудов. Косвенно оценить тонус сосудов системы микроциркуляции можно при помощи исследования перфузии методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Перфузия характеризует изменение потока крови в единицу времени в анализируемом участке, следовательно, этот параметр должен быть обратно пропорционален тонусу сосудов. **Цель** – сравнить перфузию кожи предплечья, измеренную методом ЛДФ, у пациентов с АГ и добровольцев с нормальными показателями артериального давления (АД), рассмотреть практическую применимость этого параметра для оценки тонуса сосудов системы микроциркуляции. **Материал и методы.** Работа проведена на двух группах: группу 1 составили пациенты с АГ (n=43; медиана возраста – 62 [57; 71] года), группу 2 – добровольцы без АГ (n=62; медиана возраста – 28 [24; 37] лет). Измерение перфузии кожи предплечья проводили методом ЛДФ в течение 2 минут

без применения функциональных проб. Для каждого обследуемого рассчитывали «базовую перфузию» – средний показатель перфузии на репрезентативном участке микроциркуляторной кривой. **Результаты.** Медиана базовой перфузии в коже руки у пациентов с АГ значимо больше, чем у нормотензивных лиц: 4,88 [2,87; 8,98] и 3,41 [2,47; 4,99] ПЕ соответственно (p=0,013). В качестве условного «нормального» уровня перфузии принято значение, соответствующее интерквартильному диапазону в контрольной группе. У 39,5% пациентов с АГ базовая перфузия соответствовала «норме», 46,5% пациентов имели показатель базовой перфузии выше «нормы», что может быть обусловлено сниженным тонусом периферических сосудов, и лишь у 14,0% пациентов базовая перфузия была снижена. **Заключение.** Повышение перфузии крови в коже у части пациентов с АГ может свидетельствовать о снижении тонуса периферических сосудов, что, предположительно, является компенсаторной реакцией организма в ответ на повышение артериального давления. На полученные результаты, вероятно, влияли возрастные изменения

сердечно-сосудистой системы, лекарственная терапия и другие факторы. Представляется целесообразным продолжить исследования состояния периферических сосудов. Их результаты могут внести вклад в понимание механизмов развития АГ у конкретного пациента, а в перспективе – применяться для персонализированного подхода в подборе терапии.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, гипертензия, сосудистая жесткость, вазоконстрикция, вазодилатация, антигипертензивные препараты, капилляры, артериолы

Для цитирования: Рогаткин ДА, Глазкова ПА, Куликов ДА, Глазков АА, Терпигорев СА, Шехян ГГ, Козлова КА, Макматов-Рысь МБ. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? Альманах клинической медицины. 2019;47(7):662–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.

Поступила 04.10.2019; доработана 06.12.2019; принята к публикации 09.12.2019; опубликована онлайн 16.12.2019

Одним из ключевых факторов риска болезни сердечно-сосудистой системы считается повышенное кровяное давление. Артериальная гипертензия (АГ) – основная модифицируемая причина сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире [1]. На долю АГ приходится по меньшей мере 45% смертельных случаев, вызванных болезнями сердца, и 51% – вызванных инсультом [2]. В глобальном резюме по гипертензии эксперты Всемирной организации здравоохранения называют повышение артериального давления (АД) «безмолвным убийцей», а общую ситуацию в мире – «глобальным кризисом общественного здравоохранения» [2].

Несмотря на высокую социальную значимость АГ и большое количество работ, посвященных этой теме, механизмы, лежащие в основе формирования первичной АГ, до сих пор не до конца ясны [3]. Одним из важных факторов, приводящих

Рогаткин Дмитрий Алексеевич – д-р техн. наук, руководитель лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: 0000-0002-7755-308X

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

к гипертензии, признано увеличение тонуса периферических сосудов, что влечет за собой повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и рост АД [3, 4]. Повышение тонуса сосудов реализуется за счет сокращения гладкомышечных волокон [5]. Сегодня в широкой клинической практике нет методов прямого измерения тонуса сосудов. Однако, так как основной вклад в формирование ОПСС вносит сосудистый тонус, повышение ОПСС принято трактовать как вазоконстрикцию [6]. Оценить степень вазоконстрикции и вазодилатации в ответ на стимул возможно при помощи таких методов, как ультразвуковое исследование кровотоков-опосредованного расширения плечевой артерии после окклюзии, периферическая артериальная тонометрия и др. [7]. Кроме того, в исследовательских работах для изучения тонуса сосудов применяются методы оценки метаболизма оксида азота, проводимости



ионных каналов, расчет отношения давления в венах к изменению окружности конечности после окклюзии, оптические методы измерения амплитуды артериального пульса и т.д. [8–11].

Как известно, именно сосуды малого диаметра вносят наибольший вклад в ОПСС [5]. В этой связи изучение микроциркуляторного звена кровотока, включающего в себя терминальные артериолы, чрезвычайно важно для более глубокого понимания патогенеза АГ. Большой интерес вызывают методики, позволяющие оценивать эндотелий-опосредованную регуляцию капиллярного кровотока, осуществляемую в первую очередь за счет вазоконстрикции и вазодилатации сосудов резистивного типа [7]. Одним из неинвазивных способов исследования микроциркуляции крови является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Метод основан на зондировании ткани лазерным излучением и регистрации отраженного сигнала, интенсивность которого прямо пропорциональна количеству эритроцитов и скорости их движения в исследуемом участке. Показатель перфузии, измеренный методом ЛДФ, принято выражать в перфузионных единицах (ПЕ), он характеризует изменение потока крови в единицу времени в зондируемом объеме [12]. Глубина анализируемого участка в среднем составляет около 1 мм. Этот слой в зависимости от типа ткани может содержать следующие звенья микроциркуляторного русла: артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены и артериоло-венулярные анастомозы [12]. Существенный вклад в регуляцию объемной скорости кровотока в тканях вносят артериолы: снижение их тонуса приводит к увеличению перфузии, повышение тонуса, наоборот, снижает объем поступающей крови и приводит к падению перфузии тканей. Именно поэтому изменение перфузии в анализируемом участке трактуется рядом авторов как изменение тонуса сосудов [13, 14]. Таким образом, исходя из изложенной выше концепции, логично предположить: формирование АГ должно сопровождаться ростом тонуса периферических артериол, что, в свою очередь, должно приводить к падению базового уровня перфузии кожи при исследовании микроциркуляции методом ЛДФ.

В качестве попытки использовать данный подход в практической медицине было проведено сравнительное исследование параметров кожной микроциркуляции в области предплечья у пациентов с АГ и добровольцев с нормальными

Глазкова Полина Александровна – науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: 0000-0002-8830-7503
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 89 84. E-mail: polinikul@mail.ru

Куликов Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, ученый секретарь, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: 0000-0002-4273-8295

Глазков Алексей Андреевич – науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: 0000-0001-6122-0638

Терпигорев Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудоустройственной экспертизы, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: 0000-0001-5444-5943

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения кардиологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: 0000-0003-0442-644X

Козлова Ксения Андреевна – лаборант отдела экспериментальных и клинических исследований²; студент факультета фундаментальной медицины²; ORCID: 0000-0003-4146-930X

Макматов-Рысь Михаил Борисович – старший лаборант отдела экспериментальных и клинических исследований²; ORCID: 0000-0002-2506-9202

показателями АД. По данным ряда авторов, будучи удобной локализацией, кожа области предплечья часто используется для исследования параметров микроциркуляции [15].

Материал и методы

Дизайн исследования – одномоментное исследование типа «случай – контроль». Критерий включения в группу 1: наличие АГ 2- или 3-й степени. Критерий включения в группу 2: отсутствие АГ. Общий критерий исключения для обеих групп: наличие сахарного диабета, поскольку данная патология может повлиять на показатели микроциркуляции.

Группу 1 (пациенты с АГ) составили 43 пациента, 23 мужчины и 20 женщин, медиана возраста составила 62 [57; 71] года; 18 пациентов с АГ 2-й степени, 25 пациентов с АГ 3-й степени. В группу 2 (добровольцы без АГ) вошло 62 человека, 16 мужчин и 46 женщин, медиана возраста составила 28 [24; 37] лет. В исследовании приняли участие пациенты, проходившие стационарное или амбулаторное лечение/наблюдение на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Набор пациентов осуществлялся с 2017 по 2019 г.

Всем участникам исследования проводили измерение перфузии кожи методом ЛДФ при помощи прибора ЛАКК-02 (ООО «НПП «Лазма», Россия). В течение исследования пациент находился в положении сидя за столом, положив согнутые в локтях руки на стол ладонями вниз, предплечья располагались на уровне сердца. Перед началом регистрации параметров микроциркуляции всем пациентам проводили измерение АД. Датчик прибора ЛАКК-02 находился на тыльной поверхности предплечья правой руки на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава по срединной линии. После 15-минутной адаптации к температуре помещения (22–25 °С) показатели кожной перфузии регистрировали в течение 2 минут и получали исходные показатели перфузии.

Затем анализировали репрезентативный участок полученной кривой (участок без помех, связанных со случайными движениями пациента, продолжительностью не менее 30 секунд) и рассчитывали средний показатель перфузии в исследуемом участке микроциркуляторной кривой, далее по тексту – параметр «базовая перфузия». В анализ были включены только данные, полученные при исследовании кожной микроциркуляции на одном и том же экземпляре прибора ЛАКК-02, так как приборы данного класса пока

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

метрологически не аттестованы и не проходят периодическую поверку [16], то есть разные приборы даже одного производителя могут иметь разные передаточные функции и выдавать количественно различающийся результат. В настоящее время они зарегистрированы только как приборы индикаторного типа, поэтому сравнение абсолютных значений перфузии, полученных разными приборами, оказывается не валидным.

Статистический анализ данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 25 (IBM corp., США). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Для качественных переменных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Сравнение частот в двух группах проводили с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия между группами признавали при уровне $p < 0,05$.

Протокол исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации (пересмотр от 2013 года) и был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 18 октября 2016 года, протокол № 11 от 12 декабря 2017 года и протокол № 11 от 13 декабря 2018 года).

Результаты

Медиана базовой перфузии на коже руки у пациентов с АГ оказалась значимо больше, чем у нормотензивных лиц: 4,88 [2,87; 8,98] и 3,41 [2,47; 4,99] ПЕ соответственно ($p = 0,013$) (таблица).

В рамках упрощенной модели в качестве условного «нормального» уровня перфузии нами было принято значение, соответствующее интерквартильному диапазону в контрольной группе: от 2,47 до 4,99 ПЕ включительно. Лица, имеющие больший уровень перфузии, были отнесены в группу «высокий уровень перфузии»; лица, имеющие меньший уровень перфузии, – в группу «низкий уровень перфузии». Данное деление довольно условно и приведено для большей наглядности полученных результатов. На рис. 1 представлено распределение пациентов с АГ и здоровых добровольцев относительно «нормы» по уровню базовой перфузии. Как видно из его данных, большая часть (51,6%) здоровых добровольцев имела показатели перфузии, соответствующие условной «норме». Процент людей, имеющих показатель базовой перфузии ниже нормы (24,2%), был равен проценту людей, имеющих показатель базовой перфузии выше нормы (24,2%). Такое распределение абсолютно закономерно для контрольной

Краткая характеристика групп и результаты измерений

Характеристика	Пациенты с АГ (n=43)	Добровольцы без АГ (n=62)	Значение p
Возраст, годы	62 [57; 71]	28 [24; 37]	< 0,001
Медиана перфузии на руке, ПЕ	4,88 [2,87; 8,98]	3,41 [2,47; 4,99]	0,013
САД, измеренное перед исследованием, мм рт. ст.	130 [125; 143]	110 [102; 120]	< 0,001
ДАД, измеренное перед исследованием, мм рт. ст.	80 [71; 83]	70 [69; 80]	0,001

АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ])

группы людей без АГ, поскольку анализ перфузии именно этой группы позволил вывести «норму».

Согласно принятой концепции повышения тонуса периферических сосудов у пациентов с АГ ожидалось, что у большинства таких пациентов перфузия будет ниже «нормы». Однако только у 14,0% пациентов наблюдалась такая картина. У 39,5% базовая перфузия соответствовала «норме» и 46,5% имели «высокий уровень перфузии», что может быть обусловлено сниженным тонусом периферических сосудов.

Таким образом, полученные результаты говорят, скорее, о тенденции падения тонуса сосудов в коже рук у большого числа обследованных пациентов с АГ, чем о повышении тонуса этих сосудов, если принять обозначенную выше концепцию.

Обсуждение

Зарегистрированный феномен смещения распределения в группе пациентов с АГ по сравнению с добровольцами без АГ в сторону повышения базовой перфузии, то есть в сторону снижения тонуса сосудов в анализируемой области предплечья, может быть объяснен компенсаторной реакцией

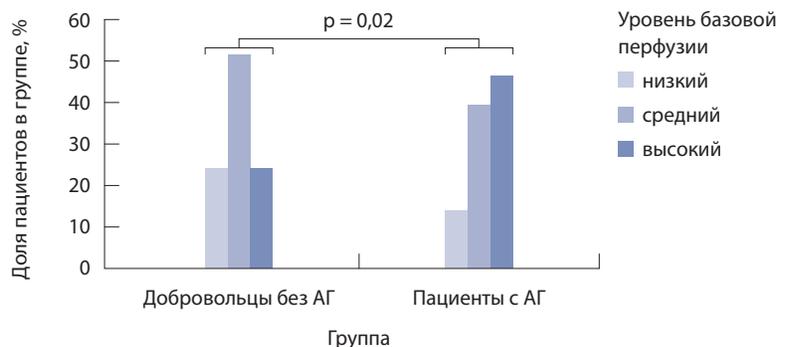


Рис. 1. Распределение обследуемых из двух групп по уровню базовой перфузии; АГ – артериальная гипертензия

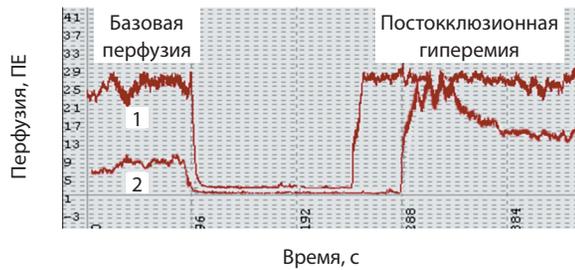


Рис. 2. Пример кривой перфузии во время проведения окклюзионной пробы; 1 – гиперемический тип микрогемодинамики, 2 – спастический тип микрогемодинамики; ПЕ – перфузионные единицы (рисунок из архива Д.А. Рогаткина, фрагменты рисунка впервые опубликованы в статье [16])

организма в ответ на повышение АД. Как известно, величина АД зависит от двух основных физиологических факторов: ОПСС и сердечного выброса [17]. Таким образом, у части пациентов ведущей причиной повышения АД может быть увеличение сердечного выброса. Возможно, у таких пациентов уменьшение ОПСС за счет снижения тонуса сосудов может рассматриваться как приспособительная реакция организма с целью нормализовать повышенное давление. В этом случае базовая перфузия может оказаться хорошим индикатором такого механизма повышения АД. В исследовании, проведенном нами ранее и посвященном сравнению реактивности кожной микроциркуляции у здоровых добровольцев и пациентов с АГ, также было показано, что у нормотензивных лиц базовая перфузия значимо ниже, чем у людей с АГ [18]. Однако, поскольку работа преследовала другие цели, данному феномену не было уделено большое внимание, и гипотеза о взаимосвязи выявленных различий с тонусом сосудов не рассматривалась.

На результаты, полученные в настоящем исследовании, могли повлиять возрастные параметры: возраст в группе пациентов с АГ был значимо больше, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,001$) (см. таблицу). Старение может приводить к прогрессирующей потере тонуса гладких мышц сосудов, уменьшению способности к активной вазодилатации и повышению ригидности, что может выражаться в увеличении базовой перфузии, а также в снижении способности сосудов расширяться в ответ на стимулы [19]. Косвенно это продемонстрировано в работе E. Nippolainen и соавт. [20], где установлено, что с возрастом происходит увеличение амплитуды пульсовой волны, измеренной методом фотоплетизмографии (ФПГ), нормированной на средний уровень ФПГ-сигнала, – то есть параметра, близкого параметру перфузии в ЛДФ [16]. Авторы трактуют полученные данные как следствие возрастных изменений оптических свойств соединительной ткани, однако в свете полученных нами результатов это может быть дополнительно ассоциировано и с падением ОПСС (как следствие падения тонуса сосудов) [20].

Кроме того, на полученные нами результаты могла оказать влияние лекарственная терапия. Как видно из таблицы, в момент измерения микроциркуляции у пациентов с АГ медиана систолического АД составила 130 [125; 143] мм рт. ст., диастолического – 80 [71; 83] мм рт. ст., соответственно, большинство пациентов имели целевые или близкие к целевым показатели АД на фоне получаемой гипотензивной терапии. В таком случае, перфузия объективно отражает эффективность проводимой терапии, и не исключено, что некое отношение «перфузия/АД» можно будет в дальнейшем обосновать и принять как пороговый критерий эффективности лекарственной терапии.

Вместе с тем могут возникнуть сомнения касательно того, насколько параметр базовой перфузии в ЛДФ допустимо трактовать как показатель, отображающий базовый тонус периферических сосудов? Здесь можно привести следующие доводы. Одной из ключевых функциональных проб в ЛДФ является окклюзионная проба с артериальной окклюзией на плече [12]. Она позволяет оценивать повышение кровотока в коже после временного пережатия плечевой артерии [15]. По приросту перфузии в момент постокклюзионной реактивной гиперемии по сравнению с базовой перфузией оценивают тип микрогемодинамики – гиперемический, нормоциркуляторный или спастический [16]. Тем не менее, если сравнить два типовых графика записи перфузии методом ЛДФ при окклюзионной пробе, свойственных для гиперемического и спастического типов микрогемодинамики (рис. 2), можно заметить, что основное отличие спастического типа микрогемодинамики от гиперемического заключается именно в сниженном начальном уровне перфузии, который и обеспечивает «повышенный» прирост перфузии в фазе постокклюзионной реактивной гиперемии [16]. Перфузия на пике реактивной гиперемии тоже различается в обоих случаях, но не так сильно, что можно объяснить, например, плотностью сосудов в зоне обследования. Начальный же сниженный уровень перфузии вносит наибольший вклад в результат оценки эндотелиальной функции сосудов, поэтому логично считать его отражающим базовый тонус сосудов.

В целом на настоящий момент нами не было получено достаточного количества данных для достоверного и однозначного заключения о том, что у части пациентов с АГ патогенетический механизм, направленный на компенсацию повышенного давления, заключается в снижении тонуса периферических сосудов. Вместе с тем полученные результаты демонстрируют



целесообразность проведения дополнительных исследований в этом направлении.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют, что общепринятый взгляд на повышение тонуса периферических сосудов как на одну из ведущих причин формирования АГ может быть справедлив далеко не для всех пациентов и/или отображать только определенные этапы развития болезни. Повышение перфузии крови в коже у части пациентов с АГ может свидетельствовать о снижении тонуса периферических сосудов, что, в свою очередь, можно трактовать как компенсаторную реакцию организма или как результат проводимой терапии. Представленные в настоящей статье данные являются предварительными. Очевидно, что предложенная концепция требует дальнейших исследований: изучения тонуса сосудов в других органах и тканях, анализа влияния возрастных изменений микроциркуляции, терапии и т.д. Однако полноценно

это можно сделать только на метрологически аттестованном оборудовании с понятными погрешностями измерений, которое позволяет обоснованно сравнивать количественные показатели базовой перфузии. Микрососудистое русло может рассматриваться как перспективная терапевтическая мишень при разработке новых антигипертензивных препаратов, состояние микрососудов – как маркер при объективной динамической оценке эффективности существующих схем лечения. Исследование состояния периферических сосудов может внести большой вклад в понимание механизмов развития АГ у конкретного пациента, в персонализированный подход к подбору терапии. С учетом множества факторов, оказывающих влияние на движение крови по микрососудам, для набора достаточной доказательной базы видится целесообразной стандартизация подходов по регистрации параметров микроциркуляции, их обработке, оценке, а также объединение усилий коллективов, работающих в данной области. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Московской области НИР (5.3) «Разработка лазерных неинвазивных и малоинвазивных диагностических технологий».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.А. Рогаткин – концепция и дизайн исследования, сбор и первичная обработка материала, анализ полученных данных, написание, редактирование и утверждение текста; П.А. Глазкова – формирование групп

пациентов, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание, редактирование и утверждение текста; Д.А. Куликов – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; А.А. Глазков – сбор, обработка и анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных; С.А. Терпигоров – обработка и анализ результатов исследования, написание и редактирование текста статьи; Г.Г. Шехян – формирование групп пациентов, набор клинического материала, написание и редактирование текста статьи; К.А. Козлова – формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов, набор клинического материала, редактирование текста статьи; М.Б. Макматов-Рысь – сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи.

Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Всемирная организация здравоохранения. Глобальное резюме по гипертонии. Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. 04.2013 [Интернет]. Доступно на: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/ru/.
- Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011;17(11):1402–9. doi: 10.1038/nm.2541.
- Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, Montezano AC. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):529–39. doi: 10.1093/cvr/cvy023.
- Bevan JA, Laher I. Pressure and flow-dependent vascular tone. *FASEB J*. 1991;5(9):2267–73. doi: 10.1096/fasebj.5.9.1860618.
- Matteucci MC, Giordano U, Calzolari A, Rizzone G. Total peripheral vascular resistance in pediatric renal transplant patients. *Kidney Int*. 2002;62(5):1870–4. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00639.x.
- Шабров АВ, Апресян АГ, Добкес АЛ, Ермолов СЮ, Ермолова ТВ, Манасян СГ, Сердюков СВ. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733–42. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
- Liu X, El-Mahdy MA, Boslett J, Varadharaj S, Hemann C, Abdelghany TM, Ismail RS, Little SC, Zhou D, Thuy LT, Kawada N, Zweier JL. Cytoglobin regulates blood pressure and vascular tone through nitric oxide metabolism in the vascular wall. *Nat Commun*. 2017;8:14807. doi: 10.1038/ncomms14807.
- Tan CH, Low KA, Schneider-Garces N, Zimmerman B, Fletcher MA, Maclin EL, Chiarelli AM, Gratton G, Fabiani M. Optical measures of



- changes in cerebral vascular tone during voluntary breath holding and a Sternberg memory task. *Biol Psychol.* 2016;118:184–94. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.05.008.
10. Hübner CA, Schroeder BC, Ehmke H. Regulation of vascular tone and arterial blood pressure: role of chloride transport in vascular smooth muscle. *Pflugers Arch.* 2015;467(3):605–14. doi: 10.1007/s00424-014-1684-y.
11. Miller RR, Vismara LA, Zelis R, Amsterdam EA, Mason DT. Clinical use of sodium nitroprusside in chronic ischemic heart disease. Effects on peripheral vascular resistance and venous tone and on ventricular volume, pump and mechanical performance. *Circulation.* 1975;51(2):328–36. doi: 10.1161/01.cir.51.2.328.
12. Куликов ДА, Глазков АА, Ковалева ЮА, Балашова НВ, Куликов АВ. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2017;20(4):279–85. doi: 10.14341/DM8014.
13. Lindblad LE, Ekenvall L, Klingstedt C. Neural regulation of vascular tone and cold induced vasoconstriction in human finger skin. *J Auton Nerv Syst.* 1990;30(2):169–73. doi: 10.1016/0165-1838(90)90141-5.
14. Sondermeijer B, Kompa A, Komesaroff P, Krum H. Effect of exogenous urotensin-II on vascular tone in skin microcirculation of patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 1):1195–9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.03.748.
15. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
16. Рогаткин ДА. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики in vivo. Лекция. *Медицинская физика.* 2017;(4):75–93.
17. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003;89(9):1104–9. doi: 10.1136/heart.89.9.1104.
18. Глазкова ПА, Терпигорев СА, Куликов ДА, Иванова НА, Глазков АА. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):74–83. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83.
19. Herrington DM, Fan L, Drum M, Riley WA, Pussier BE, Crouse JR, Burke GL, McBurnie MA, Morgan TM, Espeland MA. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk.* 2001;8(5):319–28. doi: 10.1177/174182670100800512.
20. Nippolainen E, Podolian NP, Romashko RV, Kulchin YN, Kamshilin AA. Photoplethysmographic waveform as a function of subject's age. *Physics Procedia.* 2015;73:214–45. doi: 10.1016/j.phpro.2015.09.164.
1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. World Health Organization. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. *Cardiovascular disease.* 04.2013 [Internet]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/.
3. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 2011;17(11):1402–9. doi: 10.1038/nm.2541.
4. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, Montezano AC. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):529–39. doi: 10.1093/cvr/cvy023.
5. Bevan JA, Laher I. Pressure and flow-dependent vascular tone. *FASEB J.* 1991;5(9):2267–73. doi: 10.1096/fasebj.5.9.1860618.
6. Matteucci MC, Giordano U, Calzolari A, Rizzoni G. Total peripheral vascular resistance in pediatric renal transplant patients. *Kidney Int.* 2002;62(5):1870–4. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00639.x.
7. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, Ermolov SU, Ermolova TV, Manasyan SG, Serdyukov SV. [Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):733–42. Russian. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
8. Liu X, El-Mahdy MA, Boslett J, Varadharaj S, Hemann C, Abdelghany TM, Ismail RS, Little SC, Zhou D, Thuy LT, Kawada N, Zweier JL. Cytoglobin regulates blood pressure and vascular tone through nitric oxide metabolism in the vascular wall. *Nat Commun.* 2017;8:14807. doi: 10.1038/ncomms14807.
9. Tan CH, Low KA, Schneider-Garces N, Zimmerman B, Fletcher MA, Maclin EL, Chiarelli AM, Grattin G, Fabiani M. Optical measures of changes in cerebral vascular tone during voluntary breath holding and a Sternberg memory task. *Biol Psychol.* 2016;118:184–94. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.05.008.
10. Hübner CA, Schroeder BC, Ehmke H. Regulation of vascular tone and arterial blood pressure: role of chloride transport in vascular smooth muscle. *Pflugers Arch.* 2015;467(3):605–14. doi: 10.1007/s00424-014-1684-y.
11. Miller RR, Vismara LA, Zelis R, Amsterdam EA, Mason DT. Clinical use of sodium nitroprusside in chronic ischemic heart disease. Effects on peripheral vascular resistance and venous tone and on ventricular volume, pump and mechanical performance. *Circulation.* 1975;51(2):328–36. doi: 10.1161/01.cir.51.2.328.
12. Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes mellitus.* 2017;20(4):279–85. doi: 10.14341/DM8014.
13. Lindblad LE, Ekenvall L, Klingstedt C. Neural regulation of vascular tone and cold induced vasoconstriction in human finger skin. *J Auton Nerv Syst.* 1990;30(2):169–73. doi: 10.1016/0165-1838(90)90141-5.
14. Sondermeijer B, Kompa A, Komesaroff P, Krum H. Effect of exogenous urotensin-II on vascular tone in skin microcirculation of patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 1):1195–9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.03.748.
15. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
16. Рогаткин ДА. [Physical foundations of modern optical methods for studying microhemodynamics in vivo. Lecture]. *Meditsinskaya fizika.* 2017;(4):75–93. Russian.
17. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003;89(9):1104–9. doi: 10.1136/heart.89.9.1104.
18. Glazkova PA, Terpigorev SA, Kulikov DA, Ivanova NA, Glazkov AA. [Increasing the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2019;25(1):74–83. Russian. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83.
19. Herrington DM, Fan L, Drum M, Riley WA, Pussier BE, Crouse JR, Burke GL, McBurnie MA, Morgan TM, Espeland MA. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk.* 2001;8(5):319–28. doi: 10.1177/174182670100800512.
20. Nippolainen E, Podolian NP, Romashko RV, Kulchin YN, Kamshilin AA. Photoplethysmographic waveform as a function of subject's age. *Physics Procedia.* 2015;73:214–45. doi: 10.1016/j.phpro.2015.09.164.



Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension?

D.A. Rogatkin¹ • P.A. Glazkova¹ • D.A. Kulikov¹ • A.A. Glazkov¹ • S.A. Terpigorev¹ • G.G. Shekhyan¹ • K.A. Kozlova^{1,2} • M.B. Makmatov-Rys¹

Rationale: An increase in vascular tone is believed to be a major factor leading to arterial hypertension (AH). There are no means for a direct measurement of the vascular tone in clinical practice. Perfusion assessment by laser Doppler flowmetry (LDF) allows for an indirect evaluation of the vascular tone of the microcirculation system. Perfusion is assessed by the change in blood flow per unit of time in the given area. Therefore, this parameter should be inversely correlated with vascular tone. **Aim:** To compare the forearm skin perfusion measured by LDF in patients with AH and healthy volunteers with normal blood pressure, and to review the feasibility of this parameter for the assessment of the microvasculature tone. **Materials and methods:** The study was carried out in two groups: group one, patients with AH (n=43; age 62 [57; 71] years), and group 2, healthy volunteers without AH (n=62; age 28 [24; 37] years). The perfusion in the forearm skin was measured by LDF for 2 minutes without any functional tests. “Baseline perfusion” for each subject was calculated as the average perfusion rate in a representative portion of the microcirculatory curve. **Results:** Median of basic perfusion in the forearm skin in the patients with AH is significantly higher than that in the normotensive individuals: 4.88 [2.87; 8.98] PU and 3.41 [2.47; 4.99] PU, respectively (p=0.013). The interquartile range of the baseline perfusion in the control group was chosen as provisional threshold values for the “normal” perfusion level. In 39.5% of patients with AH, their basic perfusion was within

the “normal level”; 46.5% of the patients had the baseline perfusion above the “normal level”, which might be due to reduced tone of the peripheral vessels. Only 14.0% of the patients had a decreased level of the basic perfusion. **Conclusion:** An increase in the skin perfusion in some patients with AH may indicate a decrease in their peripheral vascular tone, which could be a potential compensatory reaction in response to the rise in blood pressure. The results obtained could have been influenced by the age-related changes in the cardiovascular system, drug therapy, etc. Further studies into the specifics of peripheral vasculature seem reasonable. They can contribute to the understanding of the pathophysiology of AH in a given patient and, in future, could be used to guide a personalized choice of therapy.

Key words: microcirculation, laser Doppler flowmetry, arterial hypertension, vascular stiffness, vasoconstriction, vasodilation, antihypertensive agents, capillaries, arterioles

For citation: Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Shekhyan GG, Kozlova KA, Makmatov-Rys MB. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(7):662–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.

Received 4 October 2019; revised 6 December 2019; accepted 9 December 2019; published online 16 December 2019

Funding

The study was done within the State task from the Ministry of Health of the Moscow Region NIR (5.3) “The development of laser non-invasive and minimally invasive diagnostic technologies”.

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

D.A. Rogatkin, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing, editing and approval; P.A. Glazkova, recruitment of the patient groups, data collection, management and analysis, text writing, editing, and approval; D.A. Kulikov, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.A. Glazkov, data collection, management and analysis, text writing, statistical analysis; S.A. Terpigorev, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; G.G. Shekhyan, recruitment of the patient groups, clinical data collection, text writing and editing; K.A. Kozlova, recruitment of the patient groups, analysis and interpretation of the study results, clinical data collection, text editing; M.B. Makmatov-Rys, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text editing.

Dmitry A. Rogatkin – PhD (in Engineering), Head of Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: 0000-0002-7755-308X

Polina A. Glazkova – Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: 0000-0002-8830-7503

✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 89 84. E-mail: polinikul@mail.ru

Dmitriy A. Kulikov – MD, PhD, Academic Secretary, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: 0000-0002-4273-8295

Alexey A. Glazkov – Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: 0000-0001-6122-0638

Stanislav A. Terpigorev – MD, PhD, Head of Department of Profpathology and Medical Examination; Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: 0000-0001-5444-5943

Grant G. Shekhyan – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Cardiology; Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: 0000-0003-0442-644X

Ksenia A. Kozlova – Laboratory Technician, Department of Clinical and Experimental Research¹; Student, Faculty of Fundamental Medicine²; ORCID: 0000-0003-4146-930X

Michael B. Makmatov-Rys – Senior Laboratory Technician, Department of Clinical and Experimental Research¹; ORCID: 0000-0002-2506-9202

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation