

УДК 612.79: 616.747.7-009.12-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

Т. И. ДОЛГАНОВА, Н. А. ШУДЛО, Н. Г. ШИХАЛЕВА,
В. В. КОСТИН

Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия
640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6.
e-mail: rjik532007@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 02.10.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

Цель – анализ типов микрогемодинамики и их взаимосвязей со структурными преобразованиями сосудов гиподермы кисти у пациентов с контрактурой Дюпюитрена.

Материал и методы. У 26 больных с контрактурой Дюпюитрена в возрасте от 45 до 70 лет перед планируемым оперативным лечением проведена оценка микроциркуляции тканей кожи следующими методами: ультразвуковая импульсная доплерография (УЗДГ) на диагностическом приборе «Минимакс-Допплер К» (фирма «СП Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) при помощи высокочастотного датчика с рабочей частотой 20 МГц.; лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на установке BLF21 фирмы *Transonic Systems Inc.* (США) с проведением местной 3-минутной артериальной ишемической пробы с установкой окклюзионной манжеты на предплечье для изучения механизмов эндотелийзависимой дилатации. Гистологическое исследование (световая микроскопия) операционного материала выполнено на аппаратно-программном комплексе (USB-микроскоп Carl Zeiss Primo Star тринокулярный цифровой с системой визуализации видеокамерой UCMOS 3,1 Мп и программой «MicroCapture Ver 6.6»).

Результаты. Нормоциркуляторный тип (1-й) микрогемодинамики выявлен в 17 % наблюдений; гиперемический (2-й) – в 19 %, застойно-спастический (3-й) – в 42 % и застойно-стазический (4-й) – в 21 % наблюдений. Гистологически тип 1 характеризовался начальными признаками констриктивного ремоделирования артерий ладонного апоневроза и окклюзии капилляров, 2-й – выраженным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла и диапедезом форменных элементов крови, периваскулярной воспалительной инфильтрацией, 3-й – значительным сужением и деформацией просветов малых артерий, гиалинозом артериол, 4-й – выраженным полиморфизмом капиллярных петель, значительными изменениями артерий и вен.

Обсуждение. Гиперемический тип отражает высокую активность аутоиммунного воспаления. Спастико-стазический тип свидетельствует о значительном снижении реактивности микрососудов прекапиллярного звена. Застойно-стазический тип микроциркуляции сопровождается наиболее выраженным констриктивным ремоделированием сосудов и денервацией сосудистого русла.

Вывод. Контрактура Дюпюитрена характеризуется преобладанием патологических типов микроциркуляции в коже ладони, которые должны быть учтены в индивидуализированных протоколах аддитивной терапии.

Ключевые слова: контрактура Дюпюитрена, микроциркуляция, гистология

Для цитирования: Долганова Т. И., Шудло Н. А., Шихалева Н. Г., Костин В. В. Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):24–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

UDC 612.79: 616.747.7-009.12-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

T. I. DOLGANOVA, N. A. SHCHUDLO, N. G. SHIKHALEVA,
V. V. KOSTIN

Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Scientific Center» Restorative Traumatology and Orthopaedics»
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kurgan, Russia
640014, Russia, Kurgan, M. Ulyanova street, 6
e-mail: rjik532007@rambler.ru

Received 02.10.18; accepted 14.12.18

Summary

Aim – to investigate the patterns of cutaneous microcirculation and their relationship with structural vascular changes in palmar hypoderm in patients with Dupuytren's disease.

Material and methods. In 26 patients with Dupuytren's contracture aged between 45 and 70 years, the microcirculation of palmar skin was assessed before the planned surgical treatment using ultrasound pulsed Doppler (Minimax-Doppler K, SP Minimax, St. Petersburg, Russia) with a high-frequency sensor of 20 MHz and laser Doppler flowmetry (BLF21, Transonic Systems Inc., USA). The local 3-minute arterial ischemic test was performed in all patients by putting the occlusion cuff on the forearm. Histological analysis of intra-operative tissue specimens was done using light microscopy (Carl Zeiss Primo Star microscope with 3.1 MP UCMOS video camera) MicroCapture Ver 6.6 program was used for data acquisition.

Results. The normocirculatory type of hemodynamics (1) was found in 17 % of observations; hyperemic (2) – in 19 %, congestive-spastic (3) – in 42 %, and congestive-static (4) – in 21 %. Histologically type 1 was characterized with initial signs of constrictive arterial remodeling and capillary occlusion, 2 – with marked hyperemia of the microcirculatory bed and diapedesis of blood cells, inflammatory perivascular infiltrates, 3 – with significant narrowing and deformations of lumens in small arteries and hyalinosis of arterioles, 4 – with pronounced polymorphism of capillary loops, significant changes in arteries and veins.

Discussion. Hyperemic type of microcirculation reflects high activity of autoimmune inflammation. Congestive-spastic type indicates a significant decrease in the reactivity of precapillary microvessels. Congestive-static type is accompanied by the most pronounced constrictive vascular remodeling and denervation of the vascular bed.

Conclusion. Dupuytren's contracture is characterized with predominance of pathological types of microcirculation in palmar skin, which must be taken into account in individualized protocols of additive therapy.

Keywords: Dupuytren's disease, microcirculation, histology

For citation: Dolganova T. I., Shchudlo N. A., Shikhaleva N. G., Kostin V. V. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):24–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

Введение

Контрактура Дюпюитрена (ладонный фасциальный фиброматоз) характеризуется аномально высокой пролиферацией, миграцией и биосинтетической активностью фибробластов и миофибробластов. Узлы и тяжи, сформированные этими клетками, инфильтрируют не только ладонную и пальцевую фасции, но и более поверхностные ткани, в том числе дерму кожи [1], где фиброматоз нередко и начинается [2]. В типичных случаях прогрессирующая контрактура пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов захватывает пальцы локтевой стороны кисти [3]. Среди пациентов преобладают мужчины старше 50 лет [4]. Снижение функциональных возможностей кисти и качества жизни у людей трудоспособного возраста определяют социальную значимость заболевания.

Аутоиммунное поражение сосудов рассматривается в качестве инициирующего фактора фиброматоза [5]. Клетки сосудистого микроокружения ответственны за формирование и обновление узлов при контрактуре Дюпюитрена [6]. Теория патогенеза заболевания, объединяющая наследственные факторы и метаболические нарушения при воздействии курения, алкоголя и хронической травматизации кисти, выводит на первый план факторы локальной ишемии и хронической гипоксии в результате сужения сосудов микроциркуляторного русла [7]. Причины сужения и окклюзии микрососудов – выпячивания эндотелиоцитов в просвет, формирование многослойных базальных мембран [8] в процессе гибели и пролиферации перicytes [9]. Гистоморфометрическое исследование перфорантных артерий патологически измененного ладонного апоневроза пациентов с контрактурой Дюпюитрена выявило признаки констриктивного ремоделирования, выраженность которых зависела от стадии заболевания и калибра артерий; методом ультразвуковой доплеровской флоуметрии установлено, что вазоконстрикция выражена на уровне *aa. digitales palmares*

propriae преимущественно локтевой стороны кисти и на уровне *arcus palmaris superficialis* [10]. Для оценки особенностей регуляции микроциркуляции, скрытых нарушений и адаптационных резервов метод лазерной доплеровской флоуметрии дополняется констрикторными и дилататорными функциональными пробами [11], выбор которых должен проводиться в соответствии с патогенезом заболевания [12]. Наиболее часто используется постокклюзионная гиперемическая проба, которая позволяет объективно, на основании соотношений количественных параметров, определить тип нарушений микроциркуляции. В доступной литературе отсутствуют сведения о гемодинамических типах микроциркуляции при контрактуре Дюпюитрена, хотя при этом заболевании, помимо неинвазивных методов, доступно патогистологическое исследование операционного материала, а значит, и морфофункциональная оценка изменений микроциркуляции. Такого рода данные необходимы для разработки индивидуализированных протоколов лечения.

Цель – анализ типов микрогемодинамики и их взаимосвязей со структурными преобразованиями сосудов гиподермы кисти у пациентов с контрактурой Дюпюитрена.

Материал и методы исследования

Объект исследования – 52 больных с контрактурой Дюпюитрена в возрасте от 45 до 70 лет перед планируемым оперативным лечением в ФГБУ РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова. У всех пациентов поражение было двусторонним, контрактура большинства пальцев соответствовала 3-й стадии по классификации R. Tubiana [13]. Критерий исключения – наличие острой травмы кисти в анамнезе. Критерий включения – наличие контрактуры при клинически и гистологически установленном ладонном фасциальном фиброматозе. Все пациенты дали предварительное информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и

участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения.

Методика исследования. Оценка микроциркуляции тканей кожи проводилась при использовании лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на установке BLF21 фирмы *Transonic Systems Inc.* (США). Использовался лазер длиной волны 780 нм с глубиной измерения 0,5–1,0 мм. Зонд устанавливался на ладонной поверхности кисти на участках выраженного фиброматоза и крепился с помощью двусторонней клейкой мембраны. Измерения ЛДФ выражались в произвольных единицах перфузии (пф. ед.). Для изучения механизмов эндотелийзависимой дилатации использовали местную 3-минутную артериальную ишемическую пробу с установкой окклюзионной манжеты на предплечье. После регистрации данных в покое ($KK_{\text{пок}}$, пф. ед.) и 3-минутной ишемии ($KK_{\text{пик}}$, пф. ед.) производился расчет: индекса пикового кровотока ($ИПК, \% = KK_{\text{пик}} / KK_{\text{пок}} \cdot 100\%$) – прирост капиллярного кровотока после прекращения 3-минутной окклюзии; Δt , с – латентность вазодилаторного ответа – интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока; скорость гиперемического ответа (пф. ед./с – прирост

КК за интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока; периода полувосстановления капиллярного кровотока ($T_{1/2}$, с); скорость полувосстановления КК; время полного восстановления (T , с); продолжительность гиперемического ответа ($\Delta t + T$); интенсивность (площадь) гиперемического ответа [17].

Исследование *arcus palmaris superficialis* и *aa. digitales palmares propriae* проводили методом ультразвуковой импульсной доплерографии (УЗДГ) на ультразвуковом диагностическом приборе «Минимакс-Допплер К» (фирма «СП Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) при помощи высокочастотного датчика с рабочей частотой 20 МГц (рис. 1, а), площадь рабочей поверхности – 3,14 мм² с точкой локализации *aa. digitales palmares propriae* на 0,5–1,0 см дистальнее ладонно-пальцевой складки (рис. 1, а). Оценивались показатели посткомпьютерной обработки сигнала при стандартном автоматическом заключении: систолическая скорость кровотока (V_s , см/с); средняя линейная скорость кровотока (V_m , см/с); V_{ad} – максимальная диастолическая скорость по кривой средней скорости (см/с); Q_{as} (мл/с), Q_{am} (мл/с) – объемная систолическая и средняя скорости по кривой средней скорости;

Таблица 1

Расчетные показатели артериальной 3-минутной ишемической пробы у пациентов с контрактурой Дюпюитрена по гемодинамическим типам микроциркуляции (медиана; 0,25÷0,75-й процентиль)

Table 1

Parameters of microcirculatory flow and post-occlusive hyperemia test in Dupuytren's contracture patients according to hemodynamic types of microcirculation (Me (Q1÷Q3))

Показатель	Нормоциркуляторный тип (n=9)	Гиперемический тип (n=10)	Спастико-статический (n=22)	Застойно-статический (n=11)
Возраст, лет	66 (55÷67)	54 (45÷55)	66 (56÷66)	66 (55÷67)
Капиллярный кровоток базовый ($KK_{\text{пок}}$, пф. ед.)	4,2 (3,1÷4,4)	15,45 (12,6÷19,3) P=0,0006	4,5 (3,5÷6,5)	3,8 (2,9÷5,6)
Капиллярный кровоток пиковый ($KK_{\text{пик}}$, пф. ед.)	18,9 (14,9÷19,4)	33,4 (22,2÷44,4) P=0,002	20,0 (16,4÷21,5)	14,3 (11,9÷16,6)
Индекс пикового кровотока (ИПК, %)	370 (345÷532)	218 (137÷242) P=0,002	508 (274÷549)	309 (212÷328)
Латентность гиперемического ответа, с	20 (15÷20)	12,5 (10÷20)	20 (15÷20)	330 (210÷420) P=0,00007
V_1 – скорость гиперемического ответа (пф. ед./с)	0,82 (0,61÷0,86)	1,24 (0,51÷1,87)	0,73 (0,43÷0,96)	0,021 (0,015÷0,025) P=0,00008
Период полувосстановления ($T_{1/2}$, с)	45 (40÷55)	22,5 (10,0÷45,0)	70 (22÷105)	90 (30÷115)
V_2 – скорость полувосстановления (пф. ед./с)	0,28 (0,13÷0,35)	0,96 (0,66÷3,01) P=0,008	0,16 (0,09÷0,48)	0,09 (0,04÷0,15)
Время полного восстановления (T , с)	400 (250÷600)	110 (50÷580)	270 (127÷560)	500 (90÷600)
Продолжительность гиперемического ответа, с	420 (270÷615)	262 (75÷600)	315 (150÷580)	720 (510÷810)
Интенсивность (площадь) гиперемического ответа, отн. ед.	3861 (1404÷3966)	1224 (582÷5772)	2301 (792÷3876)	4414 (1759÷9288)

Примечание: * – статистически значимое отличие относительно значений нормоциркуляторного типа ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели доплерограмм артерий кисти при разных гемодинамических типах микроциркуляции (медиана; 0,25÷0,75-й процентиль)

Table 2

Dopplerogram rates of hand arteries in different hemodynamic types of microcirculatory flow (Me (Q1÷Q3))

Показатель	Нормоциркуляторный тип (n=9)	Гиперемический тип (n=10)	Спастико-стазический (n=22)	Застойно-стазический (n=11)
Vs	13,59 (11,28÷15,67)	12,10 (11,21÷16,66)	10,39 (9,65÷13,09)	15,76 (11,71÷19,48)
Vm	6,58 (5,36÷7,69)	6,71 (6,14÷7,51)	5,52 (3,85÷6,47)	7,85 (6,41÷9,20)
Vad	-0,215 (-0,775÷0,043)	0,000 (-0,345÷0,258)	-0,043 (-0,345÷0,086)	0,086 (-0,258÷0,517)
Qas	1,66 (1,23÷2,32)	2,84 (0,93÷5,32)	1,91 (1,24÷3,22)	2,23 (0,73÷5,03)
Qam	0,37 (0,18÷0,66)	0,48 (0,22÷0,71)	0,38 (0,24÷0,56)	0,69 (0,30÷1,00)
PI	1,49 (1,32÷2,41)	1,59 (1,25÷1,85)	1,74 (1,45÷2,14)	1,51 (1,33÷1,83)
RI	0,73 (0,73÷0,89)	0,77 (0,71÷0,82)	0,82 (0,76÷0,88)	0,81 (0,74÷0,87)

RI – индекс сопротивления (Пурсело); PI – индекс пульсации (Гослинга). Указанные индексы – величины относительные, не имеющие единиц измерения.

Для гистологического исследования тканевые образцы патологически измененного ладонного апоневроза и подкожной клетчатки фиксировали 3–5 дней в смеси 20 g/L растворов глутарового и параформальдегидов на фосфатном буфере (pH 7,4) с добавлением 1 g/L пикриновой кислоты и затем по стандартной технологии заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на микротоме «Reichert» (Austria), окрашивали гематоксилином и эозином. Часть материала окрашена по Вейгерту – ван Гизону и Массону для выявления эластических и коллагеновых волокон. Световая микроскопия и оцифровка изображений микропрепаратов проведена на аппаратно-программном комплексе (USB-микроскоп Carl Zeiss Primo Star тринокулярный цифровой с системой визуализации видеокамерой UCMOS 3,1 Мп и программой «MicroCapture Ver 6.6»).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета анализа данных «Microsoft EXCEL-2000» и «AtteStat». Количественные характеристики выборочных совокупностей представлены в таблицах в виде медианы с уровнем 0,25÷0,75-й процентилей и число наблюдений (n), равное числу исследований. Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Статистическую значимость различий определяли с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании результатов постокклюзионной ишемической пробы у каждого пациента формулировали заключение о гемодинамическом типе микроциркуляции. Микрогемодинамические характеристики выделенных типов приведены в табл. 1.

По основным клиническим характеристикам (стадия заболевания и число пальцев с нарушенной функцией) группы были сопоставимы, длительность заболевания при нормоциркуляторном типе варьировала от 3 до 15 лет, при застойно-стазическом – от 7 до 15 лет, а при гиперемическом и спастико-стазическом – от 3 до 5 лет. Между выделенными группами не выявлено достоверных различий по расчетным параметрам доплерограмм УЗДГ (табл. 2). В 75 %

примере регистрации УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* при помощи высокочастотного датчика (20 МГц) (а); УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* без гемодинамических признаков вазоконстрикции (б); 1 – систолический пик, 2 – второй антеградный пик; УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* с гемодинамическими признаками вазоконстрикции (в): 1 – систолический пик, 2 – второй антеградный пик, 3 – ретроградный кровоток. Vad = -0,345 PI = 2,26

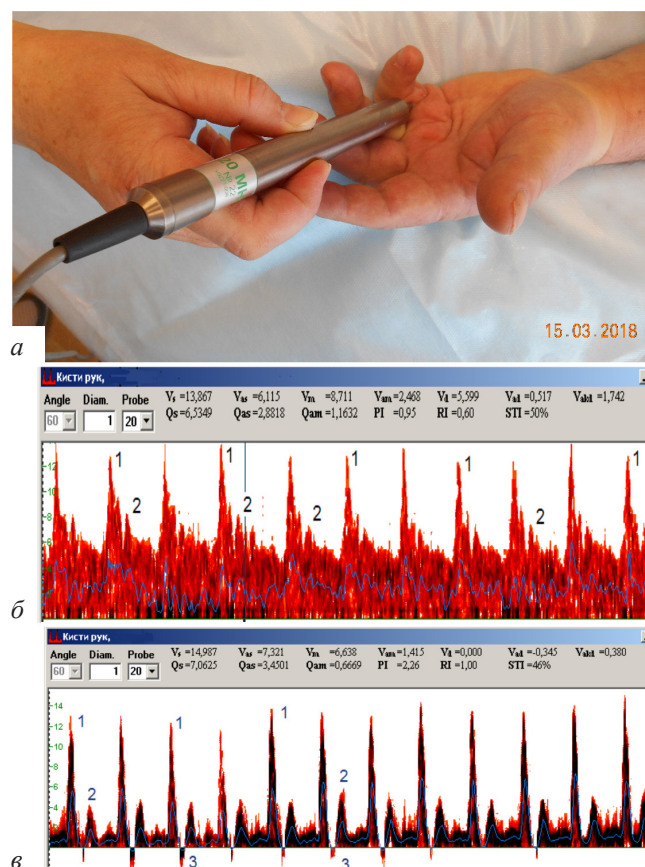


Рис. 1.

Пример регистрации УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* при помощи высокочастотного датчика (20 МГц) (а); УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* без гемодинамических признаков вазоконстрикции (б): 1 – систолический пик, 2 – второй антеградный пик; УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* с гемодинамическими признаками вазоконстрикции (в): 1 – систолический пик, 2 – второй антеградный пик, 3 – ретроградный кровоток. Vad = -0,345 PI = 2,26

Fig. 1.

Example of PUDV of *aa. digitales palmares propriae* assessment using high-frequency sensor (20 MHz) (a); *aa. digitales palmares propriae* PUDV, no hemodynamic signs of vasoconstriction (b): 1 – systolic peak, 2 – second antegrade peak; *aa. digitales palmares propriae* PUDV with hemodynamic signs of vasoconstriction (c): 1 – systolic peak, 2 – second antegrade peak, 3 – retrograde flow. Vad = -0,345 PI = 2,26

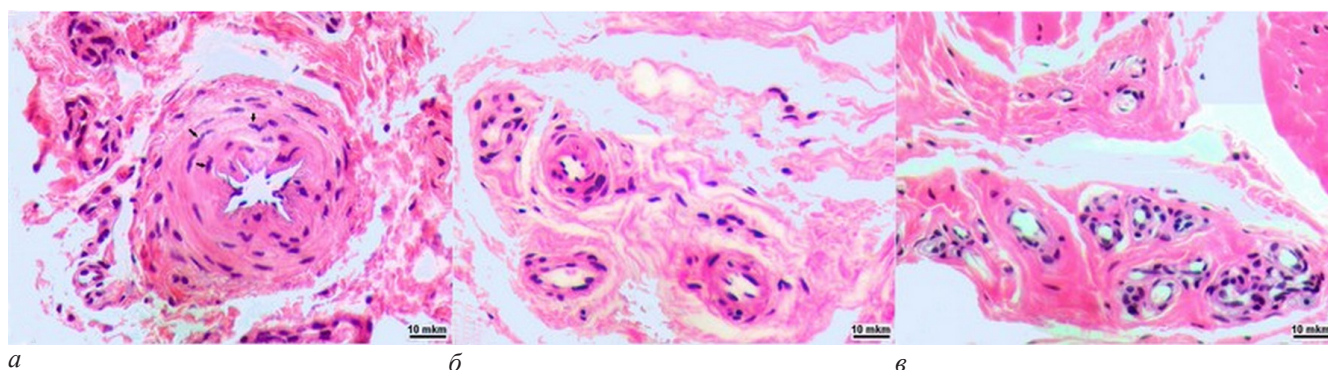


Рис. 2. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента с нормоциркуляторной микрогемодинамикой:

Lc – малые лимфоциты в адвентиции артерии, IEL – внутренняя эластическая мембрана; 1 – фиброз адвентиции; 2 – макрофаги; 3 – большой лимфоцит; 4 – неинтимальные клетки; 5 – участок гиперплазии эндотелия; а – малая артериола с гиперпластичной медией. Окраска гематоксилин-эозин. Инструментальное увеличение $\times 500$

Fig. 2. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with normocirculatory microhemodynamics:

Lc – small lymphocytes in adventitia of artery, IEL – internal elastic lamina; 1 – adventitial fibrosis; 2 – macrophages; 3 – large lymphocyte; 4 – neointimal cells; 5 – locus of endothelial hyperplasia; а – small artery with hyperplastic media. Hematoxylin-eosin staining. Instrumental magnification – $\times 500$

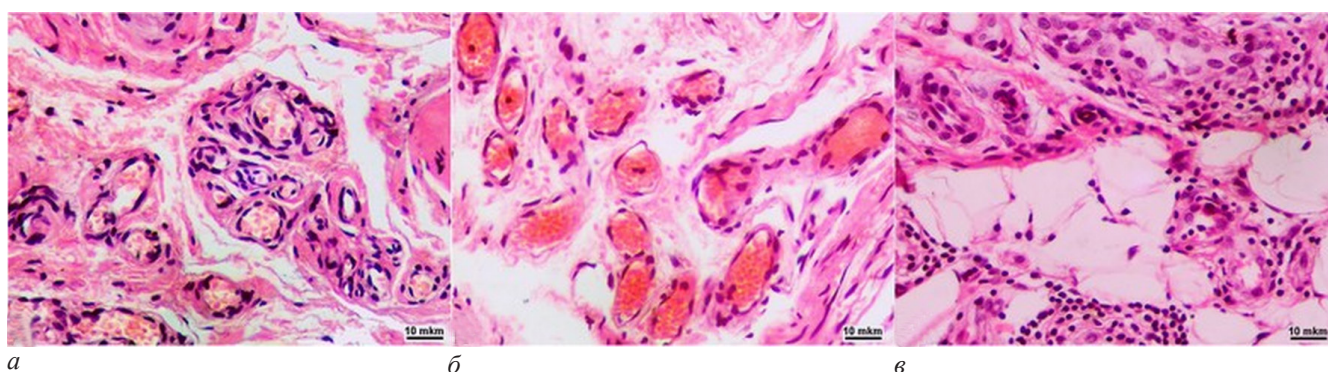


Рис. 3. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента с гиперемическим типом микроциркуляции:

а – участки периваскулярного фиброза; б – полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и диапедез форменных элементов крови в интерстиций; в – участок гиперваскуляризации жировой ткани гиподермы, выражена периваскулярная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозин. Инструментальное увеличение $\times 500$

Fig. 3. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with hyperemic type of microhemodynamics:

а – loci of perivascular fibrosis; б – hyperaemia of microcirculatory bed vessels and diapedesis of blood cells in interstitium; в – locus of hypervascularization in adipose tissue of hypodermis, perivascular lymphocytic & macrophage infiltration. Hematoxylin-eosin staining. Instrumental magnification $\times 500$

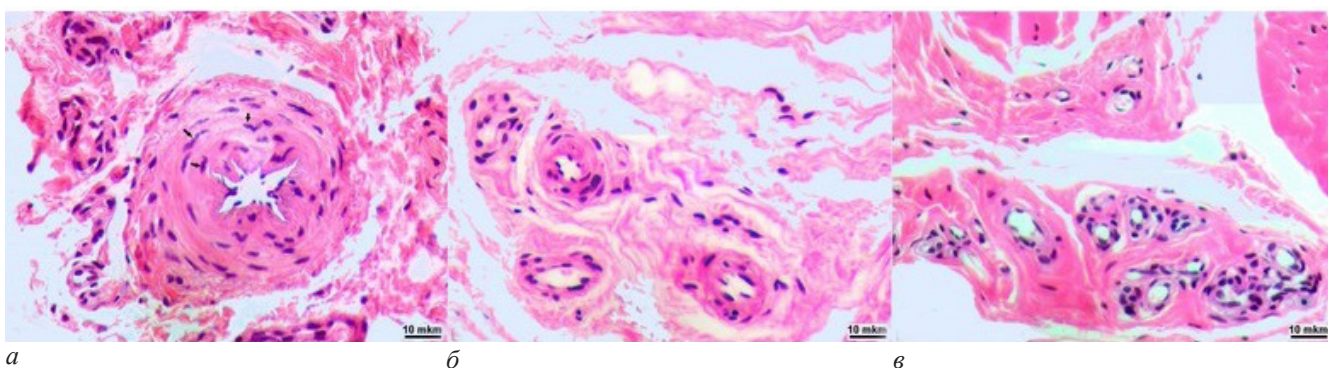


Рис. 4. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента со спастико-стазическим типом микроциркуляции:

а – малая артерия с поврежденной внутренней эластической мембраной, суженным и деформированным просветом, многие клетки мышечной оболочки имеют характерную для сокращенного состояния форму ядер (стрелки); б – в мышечной оболочке артериол признаки вакуолизации гладкомышечных клеток и участки с гомогенно-розовой окраской (гиалиноз); в – сосуды микроциркуляторного русла, отложения коллагена в периваскулярных пространствах. Окраска гематоксилин-эозин. Инструментальное увеличение $\times 500$

Fig. 4. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with congestive-spastic type of microhemodynamics:

а – small artery with injured internal elastic lamina, narrowed and deformed lumen, many smooth muscle cells with contracted nuclei (arrows); б – smooth muscle cells vacuolation and loci of homogenous staining (hyalinosis) in medial layer; в – vessels of microcirculatory bed, perivascular collagen deposition. Hematoxylin-eosin staining. Instrumental magnification $\times 500$

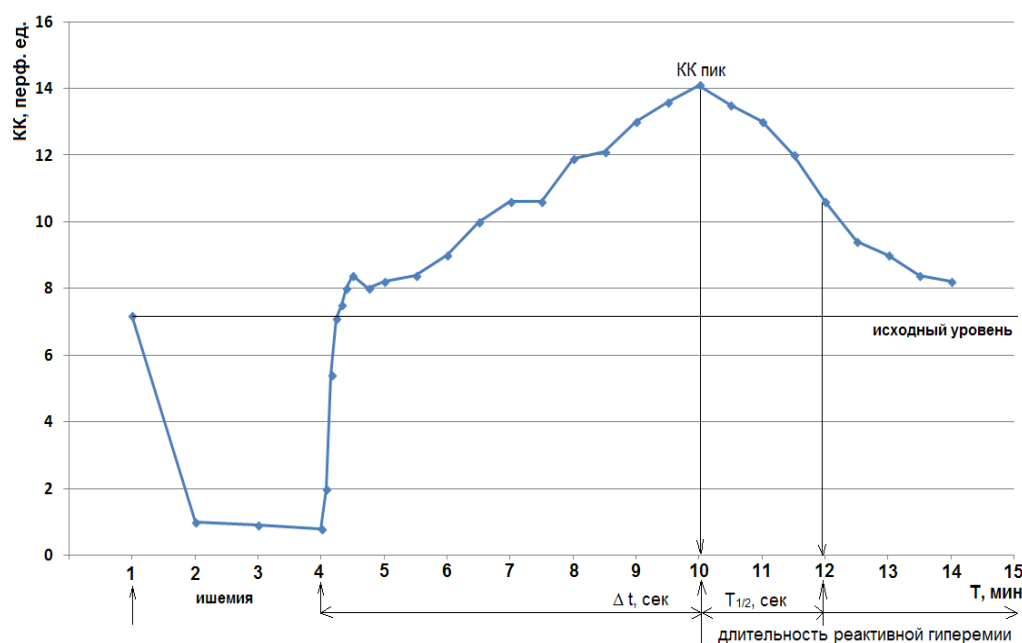


Рис. 5. Кривая ишемической пробы ЛДФ при застойно-стазическом типе микроциркуляции: значительно увеличена латентность (Δt , с) и длительность гиперемического ответа

Fig. 5. LDF Ischemic Curve from patient with stagnant type of microcirculatory flow: significantly increased latency (Δt , s) and duration of hyperemic response

наблюдений регистрировались гемодинамические признаки вазоконстрикции: ретроградный кровоток, отрицательные значения V_{ad} , $PI > 1,5$ (рис. 1, б, в).

Нормоциркуляторный тип микроциркуляции регистрировался в 17 % наблюдений. После снятия окклюзии наблюдалось увеличение величины $KK_{пик}$, и индекс пикового кровотока как показатель резервных возможностей микроциркуляторного русла составил в среднем 370 %. Соотношение скоростных и временных параметров латентности гиперемического ответа и полувосстановления кровотока было в среднем 1:3. По данным гистологического исследования, у этих пациентов отмечаются начальные признаки констриктивного ремоделирования артерий ладонного апоневроза. Выражен фиброз адвентиции, инфильтрация адвентиции и медики клетками воспалительного ряда (лимфоцитами и макрофагами), в интима выявляются участки гиперплазии эндотелия и замещения эндотелиальной выстилки неоинтимальными клетками, однако внутренняя эластическая мембрана сохранена и сужение просвета незначительное (рис. 2, а, б), а неоинтима отсутствует. В артериолах выражен фиброз адвентиции и гиперплазия медики (рис. 2, в). В микроциркуляторном русле увеличено количество периваскулярных клеток, встречаются капилляры с выбуханием эндотелиоцитов в просвет, утолщением базальных мембран.

Гиперемический тип микроциркуляции регистрировался в 19 % наблюдений. Базовый капиллярный кровоток, по данным ЛДФ, был увеличен в 3–4 раза. После снятия окклюзии сохранялся двукратный прирост $KK_{пик}$. Скорость гиперемического ответа увеличилась в 1,5 раза, а скорость полувосстановления – в 3,5 раза, и, соответственно, интенсивность гиперемического ответа уменьшилась в 3 раза, а в 40 % наблюдений (4 человека) была менее 860 отн. ед. –

нижнего критерия допустимых значений для нормы [14]. По данным гистологического исследования, изменения малых артерий и артериол сопоставимы с таковыми в предыдущей группе. Характерны скопления расширенных полнокровных сосудов микроциркуляторного русла, нередко – с признаками диапедеза форменных элементов крови, в жировой ткани гиподермы встречаются участки гиперваскуляризации и периваскулярные воспалительные инфильтраты (рис. 3).

Спастика-стазический тип микроциркуляции регистрировался в 42 % наблюдений. Расчетные параметры функциональной ишемической пробы статистически не отличались от нормоциркуляторного типа, но имелась тенденция к увеличению периода полувосстановления с уменьшением времени полного восстановления и интенсивности гиперемического ответа. По данным гистологического исследования, просветы малых артерий сужены и деформированы, в составе мышечного слоя артерий и артериол значительное количество клеток с контрактильной формой ядер (рис. 4, а), встречаются артериолы с признаками гиалиноза (рис. 4, б), состояние микроциркуляторного русла визуально сопоставимо с нормоциркуляторным типом, но капилляров меньше, а отложения коллагена в периваскулярных пространствах более выражены (рис. 4, в).

Застойно-стазический тип микроциркуляции регистрировался в 21 % наблюдений – регистрировалось выраженное снижение скорости гиперемического ответа, его латентность увеличивалась до 330 с – в 2 раза относительно нормоциркуляторного типа, увеличивались период полувосстановления и продолжительность гиперемического ответа и, соответственно, интенсивность гиперемического ответа (рис. 5).

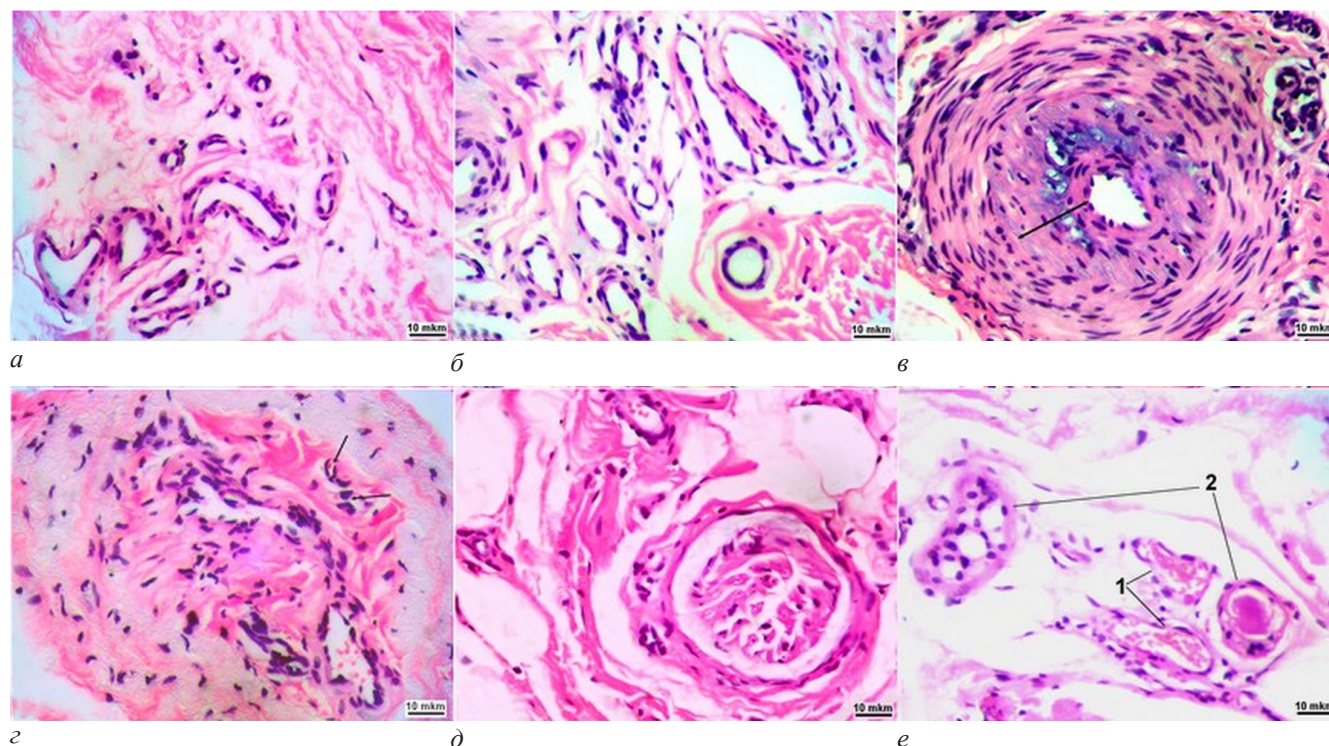


Рис. 6. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента с застойно-стазическим типом микроциркуляции:

a, б – полиморфизм сосудов микроциркуляторного русла; *в* – поперечный срез артерии с поврежденной внутренней эластической мембраной и значительно суженным просветом за счет сформированного полиморфноклеточного неоинтимального утолщения (обоюдоострая стрелка); *г* – вена с признаками воспалительных изменений, фиброза и облитерации просвета (стрелки – капилляры, вросшие в стенку вены); *д* – частично денервированный нервный ствол с признаками периневрита и отека эндоневрия; *е* – увеличенные капилляры со сгустком эритроцитов (1) и дегенерирующие протоки потовых желез (2)

Fig. 6. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with congestive-spastic type of microhemodynamics:

a, б – vessels of microcirculatory bed polymorphism; *в* – transverse section of artery with injured inner elastic lamina and significantly narrowed lumen due to the formed polymorphocellular neo-intimal thickening (double-edged arrow); *г* – vein with inflammatory changes, fibrosis and lumen obliteration (arrows – ingrowth of capillaries in the vein wall); *д* – partially denervated nervous fascicle with signs of perineuritis and endoneurial oedema; *е* – enlarged capillaries with sludge red blood cells (1) and degenerated ducts of sweat glands (2)

По данным гистологического исследования, эта группа характеризуется наиболее выраженными изменениями кровеносных сосудов, нервных стволиков и потовых желез (рис. 6). Профили микрососудов полиморфны, капиллярные петли нередко извиты, с локальными расширениями (рис. 6, *a*), скопления сосудов, как правило, обнаруживаются в участках интерстициального отека (рис. 6, *б*). Просветы артерий значительно сужены за счет выраженного констриктивного ремоделирования с формированием неоинтимального утолщения (рис. 6, *в*); в гиподерме и апоневрозе встречаются вены с признаками интрамуральной воспалительной инфильтрации, фиброза, врастанием капилляров из периадвентициального пространства в их стенку, полной или частичной облитерацией просвета (рис. 6, *г*), частично денервированные нервные стволы (рис. 6, *д*) и дегенерирующие протоки потовых желез (рис. 6, *е*).

С возрастом у практически здоровых лиц формируются изменения периферической гемодинамики, проявляющиеся депрессией эндотелиального и миогенного компонентов контроля микрососудистого тонуса, снижением резервов микрокровотока, активизацией артериоло-венулярного шунтирования и снижением эффективности микроциркуляции, обусловленной ограничением вклада активных механизмов ее регуляции [15]. Среди больных контрактурой Дюпюитрена преобладают люди пожилого возраста

с высокой частотой коморбидных состояний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. В мировой литературе есть убедительные доказательства того, что развитие ладонного фасциального фиброматоза инициировано и опосредовано изменениями сосудов микроциркуляторного русла [16], что дает основание для проведения исследований типов микроциркуляции при развитии этой патологии.

Полученные результаты показали, что у некоторых пациентов, независимо от стадии и длительности заболевания, параметры периферического кровотока были сопоставимы с условно-здоровыми добровольцами [17], хотя гистологически в резистивных артериях наших пациентов были выявлены умеренно выраженные признаки констриктивного ремоделирования. Патологические типы микрогемодинамики в исследуемой выборке преобладали. Гиперемический тип регистрировался у более молодых пациентов, чем в группе с нормоциркуляторным типом. Гистологические исследования операционного материала пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции свидетельствовали о выраженном аутоиммунном поражении микроциркуляторного русла и нарушении сосудистой проницаемости.

По данным литературы, спазм сосудов приводит к усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию; при этом отмечены утолщение эндотелия, разрывы базальной мембраны и нарушения

плотных межклеточных контактов эндотелиоцитов [18]. Вместе с тем регистрация спастико-стазического типа микроциркуляции отражает формирование компенсаторного механизма при дальнейшем развитии патологического процесса. Морфологически подтвержденное спастическое состояние резистивных сосудов и снижение реактивности микрососудов прекапиллярного звена позволяют увеличить время полувосстановления кровотока и интенсивность гиперемического ответа и, как следствие, уменьшить кислородный дефицит тканей [19].

Застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции характеризовался наиболее выраженными нарушениями капиллярного кровотока, артериального притока и венозного оттока, что соответствовало значительным структурным изменениям сосудистого русла. По данным литературы, и спастико-стазический, и застойно-спастический типы микроциркуляции связаны с нарушением нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, но в первом случае это повышение тонуса симпатической нервной системы, а во втором – частичная или полная денервация сосудистого русла [20]. Обнаруженные нами в операционном материале этих пациентов изменения нервных стволиков и потовых желез позволяют подтвердить последнее даже без применения специальных методик исследования иннервации сосудов.

Выводы

1. По результатам окклюзионной гиперемической пробы, у пациентов с контрактурой Дюпюитрена преобладали патологические типы микроциркуляции: гиперемический – в 19 %, застойно-спастический – в 42 % и застойно-стазический – в 21 % наблюдений.

2. Гиперемический тип микроциркуляции соответствует реакции микроциркуляторного русла на воспалительные изменения в тканях.

3. Снижение реактивности микрососудов прекапиллярного звена при спастико-стазическом типе микроциркуляции позволяет увеличить интенсивность гиперемического ответа и уменьшить кислородный дефицит тканей.

4. Застойно-стазический тип микроциркуляции морфологически сопровождается выраженным констриктивным ремоделированием сосудов с формированием неоинтимального утолщения.

5. Изменения нервных стволиков и потовых желез, выявленные в морфологическом материале, отражают нарушения нейрогенной регуляции сосудистого тонуса: при спастико-стазическом типе – повышение тонуса симпатической нервной системы, при застойно-спастическом типе – частичная или полная денервация сосудистого русла.

Работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» для выполнения НИР на 2018–2020 гг. № АААА-А18-118011190119-5 от 11/01/2018.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Wade R, Igali L, Figus A. Skin involvement in Dupuytren's disease. *J. of Hand Surg.* 2016; 41(6):600–608. Doi: 10.1177/1753193415601353. Epub. 2015 Sep 9.
2. Meinel AG. Dupuytren contracture – how fibromatosis remodels the palmar subcutaneous tissue and its fibrous environment. *Advances in Surgical Sciences.* 2013;1(3):11–16. Doi: 10.11648/j.ass.20130103.11
3. Calif E, Stahl S. Images in clinical medicine. Dupuytren's contracture. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 22;356(12):e11. Doi: 10.1056/NEJMim064050.
4. Burge P. Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 1999. Feb;15(1):63–71.
5. Mayerl C, Del Frari B, Parson W, Boeck G, Piza-Katzer H, Wick G, Wolfram D. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 2016; 50(3): 171–179. Doi: 10.3109/2000656X.2016.1140054.
6. Onuora S. Connective tissue diseases: Blood vessel microenvironment sustains cell renewal in Dupuytren contracture nodules. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Aug; 11(8):444. Doi: 10.1038/nrrheum.2015.85. Epub 2015 Jun 16.
7. Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med. J.* 2005;81:425–428. Doi: 10.1136/pgmj.2004.027425.
8. Kischer CW, Speer DP. Microvascular changes in Dupuytren's contracture. *J. Hand Surg. Am.* 1984 Jan; 9A(1):58–62.
9. Andrew JG, Andrew SM, Ash A, Turner B. An investigation into the role of inflammatory cells in Dupuytren's disease. *J. Hand Surg Br.* 1991 Aug; 16(3):267–271.
10. Shchudlo N, Varsegova T, Stupina T, Dolganova T, Shchudlo M, Shihaleva N, Kostin V. Arterial remodelling in palmar fascia and peculiarities of hand microhemodynamics in patients with Dupuytren's contracture. *Rheumatology and Orthopedic Medicine.* 2018;3(2):1–7. Doi: 10.15761/ROM.1000143.
11. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // *Казан. мед. журн.* – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63–69. [Barhatov IV. Laser doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment. *Kazan Medical Journal.* 2014;95(1):63-69. (In Russ.). URL: <https://journals.eco-vector.com/kazanmedj/article/view/1458>.
12. Азизов Г. А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2006. – Т. 5, № 1 (17). – С. 37–43. [Azizov GA Estimation of the microcirculation disorders' rate in vascular diseases of the lower extremities using the functional tests. *Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2006;5(1–17):37–43. (In Russ.).]
13. Tubiana R. Dupuytren's disease of the radial side of the hand. *Hand Clin.* 1999;15(1):149–159.
14. Stiefel P, Moreno-Luna R, Vallejo-Vaz AJ, Beltrán LM, Costa A, Gómez L, Ordóñez A, Villar J. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry? *Coron Artery Dis.* 2012 Jan;23(1):57–61. Doi: 10.1097/MCA.0b013e32834e4f34.
15. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Возрастные особенности микрогемодинамики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 23–27. [Vasiliev AP, Streltsova N. Age-specific features of microhemodynamics. *Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2012;4(44):23–27. (In Russ.).]
16. Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K, Tamming L, Lõhmussaar K, Tooming M, Ingerpuu S, Märtson A, Jaks V. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's con-

tracture. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1–10. Doi: 10.1186/s13075-015-0661-y.

17. Тихонова И. В., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Динамика амплитуд колебаний периферического кровотока в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у условно-здоровых добровольцев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 31–35. [Tikhonova IV, Tankanag AV, Chemeris NK. The investigation of the amplitude dynamics of peripheral blood flow oscillations during postocclusive reactive hyperemia in healthy subjects. *Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2009;1(29):31–35. (In Russ.)].

18. DuPont JJ, Farquhar WB, Edwards DG. Intradermal microdialysis of hypertonic saline attenuates cutaneous vasodilatation in response to local heating. *Exp Physiol.* 2011 Jul;96(7):674–680. Doi: 10.1113/expphysiol.2011.058404. Epub 2011 May 13.

19. Оклюзионная проба у больных стабильной стенокардией напряжения III функционального класса в процессе стационарного лечения при ЛДФ-тестировании / Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, М. К. Яценко, Н. В. Маклакова // *Успехи соврем. естествознания.* – 2007. – № 12–1. – С. 129–131. [Prokof'eva TV, Polunina OS, Yatsenko MK, Maklakova NV. Occlusion test in patients with stable stress stenocardia of functional class III during in-patient treatment for LDF-testing // *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2007. Issue 12:115–117. (In Russ.)]. Available at: <https://www.natural-sciences.ru/pdf/2007/12-1/69.pdf>.

20. Мальшиева О. С., Шуленин К. С., Черкашин Д. В. и др. Современное представление о системе микроциркуляции и клинко-гемодинамические варианты ее нарушений у больных гипертонической болезнью // *Вестн. Росс. Военно-мед. акад.* – 2015. – № 3 (51). – С. 191–194 [Malysheva OS, Shulenin KS, Cherkashin DV, Shahnovich PG, Uliatovsky VA, Gladysheva EV, Grebenyuk AM. Modern idea of microcirculation system, clinical and hemodynamic options for its violations in patients with hypertension. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii.* 2015;3(51):191–194. (In Russ.)].

Информация об авторах

Долганова Тамара Игоревна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники нейроортопедии ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: rjik532007@rambler.ru.

Шудло Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией клиники реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: nshchudlo@mail.ru.

Шихалева Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, зав. клиникой реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: nshihaleva@mail.ru.

Костин Вадим Вячеславович – аспирант клиники реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: costinvadick@yandex.ru.

Author information

Dolganova Tamara I. – Ph. D., Leading researcher Laboratory of Neuroorthopedics Clinic Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: rjik532007@rambler.ru.

Shchudlo Nathalia A. – Ph. D., Leading researcher Clinics and Experimental Laboratory for Reconstructive Microsurgery and Hand Surgery, Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: nshchudlo@mail.ru.

Shihaleva Nathalia G. – Ph. D., Head of the Clinic for Reconstructive Plastic Surgery and Hand Surgery, Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: nshihaleva@mail.ru.

Kostin Vadim V. – Postgraduate Clinic of Reconstructive Plastic Surgery and Hand Surgery Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: costinvadick@yandex.ru.