

УДК 612.134; 612.135; 612.148
DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-11-18

Е. В. ДОЛГОВА¹, А. А. ФЕДОРОВИЧ^{2,3}, Т. В. МАРТЫНЮК¹,
А. Н. РОГОЗА¹, И. Е. ЧАЗОВА¹

Функциональное состояние периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с легочной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Главный научный центр Российской Федерации, Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
e-mail: liker2@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 07.05.19; принята к печати 11.10.19

Резюме

Цель. Изучить функциональное состояние периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с легочной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ). **Материал и методы.** В исследование вошли 22 пациента (50,1±14,7 года) с ЛАГ-СЗСТ I–III функционального класса. 18 пациентов имели системную склеродермию, 3 – системную красную волчанку, и 1 пациент страдал ревматоидным артритом. Группу контроля (ГК) составили 25 здоровых добровольцев (39,3±10 года). Исследования проводили методами пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ), лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и капилляроскопии (КС). **Результаты.** По данным ФПГ, пациенты ЛАГ-СЗСТ относительно ГК имеют более низкие значения индекса окклюзии по амплитуде 1,51±0,37 и 2,28±0,46 соответственно (<0,05). По данным ЛДФ, у пациентов ЛАГ-СЗСТ отмечаются признаки веноулярного полнокровия, что проявляется увеличением амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока до 0,17±0,11 против 0,13±0,07 в ГК (<0,05), увеличение констрикторной реакции при холодовой пробе – 56,4±16,8 и 42,1±17,9 % (<0,05) и пробе с венозной окклюзией – 56,8±18,7 и 45,2±17,9 % (<0,05) соответственно. По данным КС, пациенты с ЛАГ-СЗСТ имеют выраженное увеличение степени гидратации интерстициального пространства, что проявляется в увеличении размера перикапиллярной зоны до 160,8±37,3 относительно 114,1±17,4 мкм в ГК (<0,00001). **Выводы.** У пациентов с ЛАГ-СЗСТ в патологический процесс вовлекаются все регуляторные механизмы и структурные компоненты микрососудов, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Это проявляется повышением констрикторной активности на все виды сосудосуживающих стимулов и нарушением фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, легочная гипертензия, микроциркуляция, вазомоции, фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, капилляроскопия

Для цитирования: Долгова Е. В., Федорович А. А., Мартынюк Т. В., Рогоза А. Н., Чазова И. Е. Функциональное состояние периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с легочной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):11–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-11-18.

UDC 612.134; 612.135; 612.148
DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-11-18

E. V. DOLGOVA¹, A. A. FEDOROVICH^{2,3}, T. V. MARTYNYUK¹,
A. N. ROGOZA¹, I. Ye. CHAZOVA¹

Functional state of peripheral and microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension on the background of systemic connective tissue diseases

¹ National medical research center of cardiology, Russia, Moscow
15a 3rd Cherepkovskaya street, Moscow, Russia, 121552

² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Russia, Moscow
10, 3 Petroverigskiy street, Moscow, Russia, 101990

³ State Scientific Center of Russia Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Russia, Moscow
76A Horoshevskaya street, Moscow, Russia, 123007
e-mail: liker2@rambler.ru

Received 07.05.19; accepted 11.10.19

Summary

Aim. To study the functional state of peripheral and microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases (PH-SCTD). **Material and methods.** The study included 22 patients (50,1±14,7) with

PH-SCTD I–III functional class. 18 patients had systemic scleroderma, 3 – systemic lupus erythematosus, and 1 patient suffered from rheumatoid arthritis. The control group (CG) comprised 25 healthy volunteers ($39,3 \pm 10$). The studies were performed using finger photoplethysmography (FPG), laser Doppler flowmetry (LDF), and capillaroscopy (CS). **Results.** According to the FPG data, patients with PH-SCTD relative to CG have lower values of occlusion index in the amplitude of $1,51 \pm 0,37$ and $2,28 \pm 0,46$ respectively (<0.05). According to LDF data, signs of venular plethora are observed in patients with PH-SCTD, which is manifested by an increase in the amplitude of respiratory-induced fluctuations in blood flow to $0,17 \pm 0,11$ (PU) versus $0,13 \pm 0,07$ (PU) in CG (<0.05), an increase in the constrictor reaction in the cold test was $56,4 \pm 16,8$ % and $42,1 \pm 17,9$ % (<0.05) and a venous occlusion test was $56,8 \pm 18,7$ % and $45,2 \pm 17,9$ % (<0.05), respectively. According to CS data, patients with PH-SCTD have a noticeable increase in the degree of hydration of the interstitial space, which manifests itself in an increase in the size of the pericapillary space to $160,8 \pm 37,3$ μm against $114,1 \pm 17,4$ μm in the CG (<0.00001). **Conclusions.** In patients with PH-SCTD, all regulatory mechanisms and structural components of microvessels, including endothelial and smooth muscle cells, are involved in the pathological process, which is manifested by an increase in the constrictor activity for all types of stimuli and a violation of the filtration-reabsorption mechanism of metabolism.

Keywords: systemic connective tissue diseases, pulmonary hypertension, microcirculation, vasomotions, photoplethysmography, laser Doppler flowmetry, capillaroscopy

For citation: Dolgova E. V., Fedorovich A. A., Martynyuk T. V., Rogoza A. N., Chazova I. Ye. Functional state of peripheral and microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension on the background of systemic connective tissue diseases. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(4):11–18. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-11-18.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое может иметь идиопатическую природу или осложнять течение заболеваний сердца, легких или соединительной ткани. ЛАГ характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибелью больных. В последние годы отмечается рост работ по данной проблеме, что связано с многообразием причин и клинических форм ЛАГ, сложностью патогенетических механизмов, поздней диагностикой, трудностями терапии и неблагоприятным прогнозом [1].

ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), возникает у пациентов, страдающих системной склеродермией (ССД), системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом, дерматомиозитом, смешанным заболеванием соединительной ткани, синдромом Шегрена [2]. Частота распространения ЛАГ-СЗСТ среди больных ССД составляет 10–15 % [3], среди больных СКВ – 6–14 % [4, 5]. Наибольшая встречаемость ЛАГ-СЗСТ была отмечена у больных с лимитированной формой ССД и так называемым CREST-синдромом (кальциноз, феномен Рейно, нарушение функции пищевода, склеродактилия и телеангиэктазия) [6]. В последние десятилетия поражение легких вышло на 1-е место среди причин смерти больных ССД, и ЛАГ определяет около 30 % летальности [7].

ЛАГ-СЗСТ возникает вследствие прогрессирующего ремоделирования мелких и средних легочных сосудов. Так же, как и при других клинических формах ЛАГ, механизмы развития заболевания остаются неясными, однако существует мнение, что воспаление и повреждение эндотелия являются общими предикторами повышения давления в легочной артерии [8, 9]. При системных заболеваниях соединительной ткани именно МЦР является мишенью иммуновоспалительного повреждения, приводящего к нарушению сосудистого тонуса, дезорганизации микрососудистой ангиоархитектоники и нарушению кровотока в пораженных органах. На клеточном уровне дисфункция эндотелия при системных заболеваниях соединительной ткани характеризуется изменением фенотипа эндотелиаль-

ных клеток с усилением провоспалительной и проконстрикторной составляющей их метаболизма [8–10].

Развитие в последние десятилетия неинвазивных высокотехнологичных методов исследования, таких как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), фотоплетизмография (ФПГ), капилляроскопия (КС) и т. д., позволило оценивать качественные, количественные и функциональные характеристики кровотока на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) человека. При системных заболеваниях соединительной ткани у человека отмечаются существенные нарушения структуры капиллярного русла и нарушения функционального состояния микрососудов кожи верхних конечностей [11–18].

Целью исследования являлась комплексная оценка функционального состояния периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с ЛАГ-СЗСТ методами ФПГ, ЛДФ и КС.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 22 пациентов с ЛАГ-СЗСТ I–III функционального класса ($2,36 \pm 0,79$) в возрасте $50,1 \pm 14,7$ года (1 мужчина/21 женщины). 18 пациентов имели ССД, 3 – СКВ, и 1 пациент страдал ревматоидным артритом. Из всей группы у 16 человек имел место синдром Рейно. Длительность ЛАГ составила в среднем по группе $0,79 \pm 0,31$ года, а длительность симптомов до верификации диагноза – $0,71 \pm 0,24$ года. Дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой составила 350 ± 155 м, индекс по Боргу – $3,59 \pm 1,43$ балла. Показатели неинвазивного (ультразвуковое исследование сердца – ЭхоКГ) и инвазивного (катетеризация правых отделов сердца – КПОС) исследований сердца и системы малого круга кровообращения в группе ЛАГ-СЗСТ приведены в табл. 1.

Группу контроля (ГК) составили 25 условно здоровых добровольца $39,3 \pm 10$ года (6 мужчин/19 женщин). Исследование функционального состояния МЦР кожи у всех испытуемых проводили методами КС, ЛДФ и ФПГ.

Параметры капиллярного кровотока оценивали в области ногтевого ложа IV пальца левой кисти компьютерным капилляроскопом «КАПИЛЛЯРО-СКАН-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Россия). Исследование проводили в положении сидя после 15-минутного периода адаптации, при постоянной температуре в лаборатории 23 ± 1 °C. Руку испыту-

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ и КПОС

Table 1

Results of echocardiography and catheterization of the right heart

Параметр	Значение
<i>Ультразвуковое сканирование сердца</i>	
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	69,71±26,39
Ствол ЛА, см	3,24±0,53
Объем правого предсердия, мл	22,42±7,61
Передне-задний размер правого желудочка, см	3,40±0,49
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,14±0,54
Аорта, см	3,06±0,26
<i>Катетеризация правых отделов сердца</i>	
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	68,57±25,77
Диастолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	31,05±9,53
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	46,41±14,95
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,25±0,73
Ударный объем, мл	53,14±23,53
Общее легочное сосудистое сопротивление, дин·с·см ⁻⁵	1430,5±610,9

емого располагали в специальном мягком фиксирующем устройстве на уровне сердца. За 5 мин до начала исследования производили измерение температуры кожных покровов в области ногтевого ложа инфракрасным термометром *Beurer* (Германия). Оценивали размер перикапиллярной зоны (ПЗ) [19].

После КС проводили одновременно ЛДФ и ФПГ в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока «ЛАКК-02» в ближнем инфракрасном диапазоне ($\lambda=800$ нм), со встроенным стандартным пульсоксиметром, и блоком «ЛАКК-ТЕСТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), который позволяет оценивать параметры перфузии кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32 °С) и проводить различные функциональные (температурные и ионофоретические) тесты. ЛДФ проводили в стандартной точке в области левого лучезапястного сустава в следующем объеме и последовательности: 1) базальная перфузия (БП); 2) констрикторная дыхательная проба (ДП); 3) констрикторная холоддовая проба (ХП); 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 5) дилататорная проба с 5-минутной артериальной окклюзией (АО). Оценку показателей кожной перфузии, амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока, констрикторной активности и дилататорного резерва МЦР кожи проводили аналогично ранее опубликованной работе [20].

ФПГ выполняли одновременно с ЛДФ двухканальным фотоплетизмографом «Ангиоскан-01» (ООО «Ангиоскан-Электроникс», Россия) в области подушечек ногтевых фаланг указательных пальцев обеих рук. Пробу с 5-минутной артериальной окклюзией проводили на левой руке. Рассчитывали индексы окклюзии по амплитуде и по фазовому сдвигу между каналами. Значение индекса окклюзии по амплитуде более 2,0 свидетельствует о сохранной функции эндотелия на

уровне крупных (>50 мкм) артериол. Величина индекса окклюзии по фазовому сдвигу между каналами на участке дистальнее пережатия плечевой артерии более 10 мс свидетельствует о сохранной функции эндотелия на уровне магистральных артерий [20, 21].

САД, ДАД и ЧСС измеряли за 5 мин до начала исследования (10-я минута периода адаптации). Частоту дыхательных движений (ЧДД) фиксировали в начале и в конце регистрации базального кровотока.

Статистика. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (*StatSoft Statistica v10.0*). Вид распределения количественных признаков анализировали тестом Shapiro – Wilk's W. Полученные данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении групп для измерения уровня достоверности различий использовали непараметрический метод Mann – Whitney U-test. Взаимосвязи между параметрами выявляли с помощью теста ранговой корреляции Spearman. Различия или взаимосвязи между параметрами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования функционального состояния микрососудистого русла кожи по данным ЛДФ, ФПГ и КС приведены в табл. 2.

Особое внимание обращает на себя высокодостоверное увеличение гидратации интерстициального пространства (ПЗ) у больных ЛАГ-СЗСТ. Изменению капилляров у данной группы пациентов посвящено много работ, но основное внимание в них уделяется увеличению размеров капилляров, наличию геморрагий и разрежению капиллярной сети [11–14, 17]. Анализа состояния фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ (рис. 1, 2) при данном патологическом состоянии мы не встретили ни в одной работе.

Таблица 2

Параметры микроциркуляторного кровотока

Table 2

Parameters of microcirculatory blood flow

Параметр		ЛАГ-СЗСТ	ГК	р
САД, мм рт. ст.		112,9±12,7	114,0±20,84	<0,05
ДАД, мм рт. ст.		68,1±6,2	70,8±9,5	Н/д
ЧСС, уд./мин		74,1±7,2	64,4±6,9	Н/д
ЧДД, дых./мин		17,8±2,4	16,8±3,1	Н/д
Температура кожи, °С		32,3±1,6	33,4±0,9	<0,05
Пульсоксиметрия – SO ₂ , %		95,5±3,6	97,2±1,1	Н/д
ЛДФ, п. ф.	Уровень перфузии – М	6,57±2,53	5,48±2,13	Н/д
	Аэ – эндотелиальные вазомоции	0,35±0,18	0,27±0,16	Н/д
	Ан – нейрогенные вазомоции	0,34±0,17	0,34±0,15	Н/д
	Ам – миогенные вазомоции	0,27±0,16	0,26±0,17	Н/д
	Ав – веноулярные колебания	0,17±0,11	0,13±0,07	<0,05
	Ас – пульсовые колебания	0,12±0,05	0,11±0,05	Н/д
ФПГ	Индекс окклюзии по амплитуде	1,51±0,37	2,28±0,46	<0,05
	Сдвиг фаз, мс	11,86±3,44	13,42±3,97	Н/д
КС	Перикапиллярная зона, мкм	160,8±37,3	114,1±17,4	<0,00001

Примечание: здесь и в табл. 3 н/д – нет данных.

Между функциональным состоянием звеньев модуляции микроциркуляторного кровотока при базальной перфузии, степенью гидратации интерстициального пространства (ПЗ) и параметрами центральной гемодинамики по данным КПОС отмечаются достоверные корреляционные взаимосвязи (табл. 3).

Результаты функционального резерва МЦР кожи по констрикторной и дилататорной активности приведены в табл. 4.

Показатели функциональных проб, в свою очередь, демонстрируют корреляционные взаимосвязи с целым рядом показателей центральной гемодинамики и функционального статуса пациентов. Так, степень констрикторного ответа при ХП отрицательно взаимосвязана с дистанцией при тесте с 6-минутной ходьбой – $r=-0,46$ ($p=0,04$) и положительно – с объемом ПП ($r=0,55$; $p=0,02$), передне-задним размером правого желудочка ($r=0,47$; $p=0,03$) и СДЛА ($r=0,63$; $p=0,002$) по данным ЭхоКГ. По данным КПОС, отмечаются еще более выраженные корреляционные взаимосвязи ХП с СДЛА ($r=0,64$; $p=0,002$), ДДЛА ($r=0,75$; $p=0,00008$), средним ДЛА ($r=0,7$; $p=0,0005$), СИ ($r=-0,67$; $p=0,002$), УО ($r=-0,6$; $p=0,009$), ОЛСС ($r=0,61$; $p=0,003$). Констрикторная реакция при ВО продемонстрировала положительную взаимосвязь только с объемом ПП ($r=0,6$; $p=0,01$) по данным ЭхоКГ.

Анализ результатов базальной перфузии при ЛДФ показал, что функциональное состояние регуляторных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока в коже у больных ЛАГ-СЗСТ достоверно не отличается от соответствующих показателей в группе здоровых добровольцев, за исключением амплитуды респираторно связанных колебаний кровотока, которые

отражают степень веноулярного кровенаполнения (Ав). Учитывая анатомо-функциональную взаимосвязь веноулярного отдела МЦР и магистрального венозного русла, которое, в свою очередь, впадает в правые отделы сердца и далее в малый круг кровообращения, выявленные различия можно считать вполне закономерными, хотя достоверных взаимосвязей между Ав и параметрами ЭхоКГ и КПОС не получено. В пользу преобладания элементов веноулярного полнокровия в МЦР, на наш взгляд, может указывать и тренд к увеличению уровня тканевой перфузии (М), что обусловлено увеличением числа эритроцитов в веноулярном отделе, дающих дополнительный доплеровский сдвиг частоты, и еще достоверное снижение температуры кожи в области исследования.

На этом фоне у пациентов с ЛАГ-СЗСТ отмечается существенное увеличение степени гидратации интерстициального пространства (ПЗ), что указывает на задержку жидкости в тканях с нарушением их трофического обеспечения, так как увеличивается дистанция «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Можно предположить, что нарушение фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ у данной группы пациентов обусловлено нарушениями гемодинамики в системе оттока крови от капилляров, о чем свидетельствует умеренная положительная корреляционная взаимосвязь ПЗ с Ав. Из данной зависимости следует, что чем больше выражена степень веноулярного кровенаполнения, тем больше жидкости задерживается в тканях. Выявленная зависимость является вполне закономерной, но не определяющей. Например, при целом ряде патологических состояний, которые также

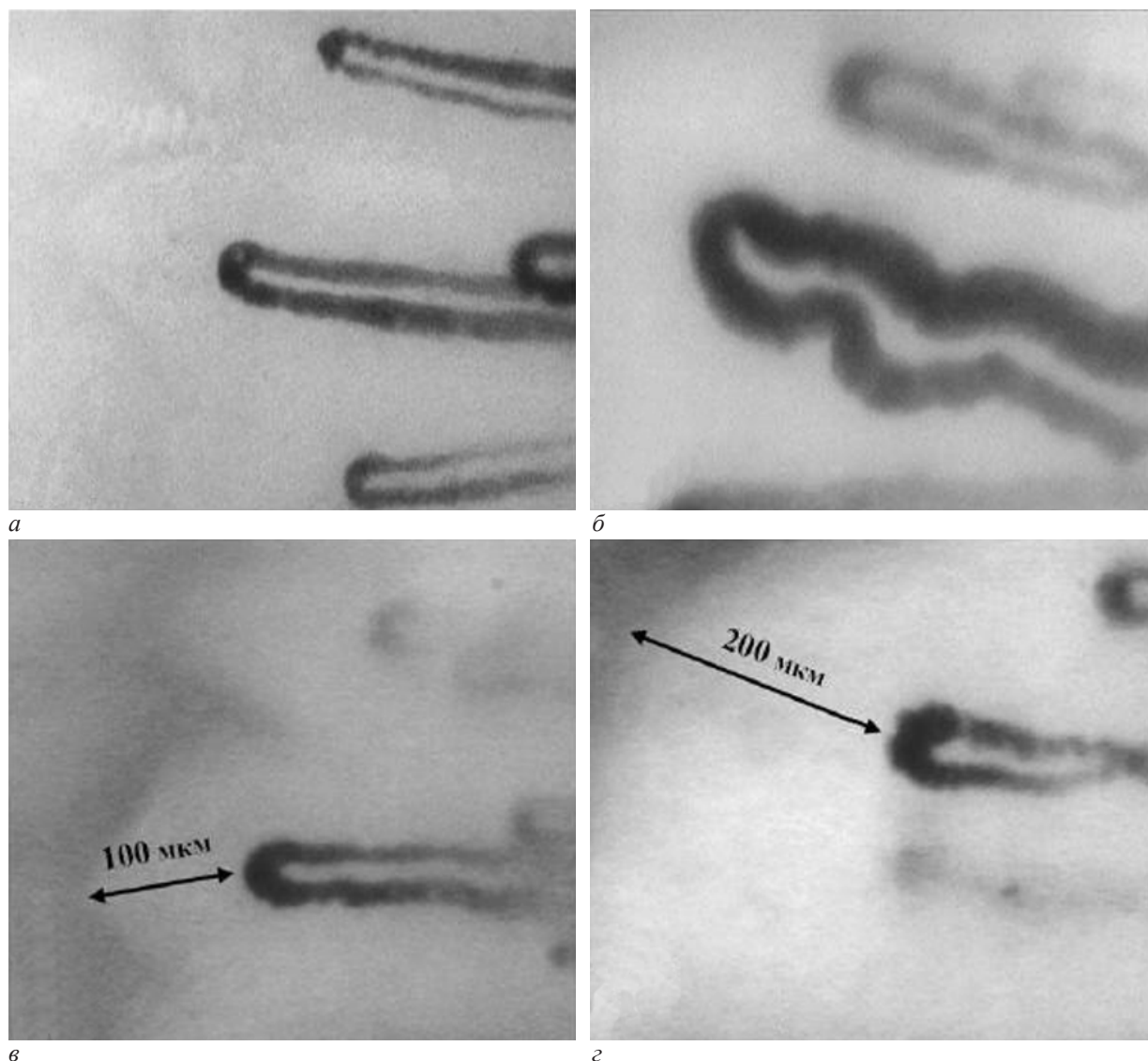


Рис. 1. Капилляроскопия: а – размеры и форма капилляров в норме; б – увеличение размеров и изменение формы капилляров у больных ЛАГ-СЗСТ; в – размер ПЗ в пределах нормы; г – увеличение ПЗ у больных ЛАГ-СЗСТ

Fig. 1. Capillaroscopy: а – the size and shape of the capillaries is normal; б – an increase in size and a change in the shape of capillaries in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases; в – the size of the pericapillary area in the normal range; г – increase in the pericapillary area in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases

приводят к развитию ЛАГ, существенного увеличения размера ПЗ выявить не удалось [20, 23]. Как показано на рис. 2, пациенты с идиопатической (ИЛГ, n=28), хронической тромбоэмболической (ХТЭЛГ, n=25) и легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС, n=25) по данному параметру от группы контроля (ГК, n=25) достоверно не отлича-

ются. Применение ROC-анализа позволило выявить критическое значение показателя ПЗ, который характеризует больных с ЛАГ-СЗСТ. Таким значением с чувствительностью 92 % и специфичностью 85 % оказалась величина ПЗ, равная 140 мкм (рис. 2).

Учитывая высокую устойчивость капиллярной стенки к действию гемодинамических факторов [24],

Таблица 3

Взаимосвязь параметров ЛДФ, КС и КПОС

Table 3

The relationship of the parameters of laser Doppler flowmetry, capillaroscopy and catheterization of the right heart

Параметр	Аэ, п. ф.		Ан, п. ф.		Ам, п. ф.		Ав, п. ф.		Ас, п. ф.	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
СИ, л/мин/м ²	0,52	0,02	0,56	0,01	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
УО, л/мин/м ²	0,53	0,02	0,50	0,03	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	0,47	0,04
ОЛСС, дин·с·см ⁻⁵	Н/д	Н/д	-0,45	0,05	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
ПЗ, мкм	0,43	0,05	0,46	0,03	0,56	0,008	0,48	0,03	Н/д	Н/д

Таблица 4

Констрикторная активность и дилататорный резерв МЦР кожи

Table 4

Constrictor activity and dilator reserve of microvascular of the skin

Параметр, %	ЛАГ-СЗСТ	ГК	Р
↓ М при ДП	33,2±17,5	37,7±16,5	Н/д
↓ М при ХП	56,4±16,8	42,1±17,9	<0,05
↓ М при ВО	56,8±18,7	45,2±17,9	<0,05
↑ М при АО	332,2±200,6	340,2±88,8	Н/д

отмечаемые при системных заболеваниях соединительной ткани изменения формы и размеров капиллярных петель [11–14, 17] и нарушения фильтрационно-реабсорбционного равновесия, определяются наличием хронического воспалительного процесса [25]. Положительная корреляционная взаимосвязь ПЗ с амплитудой вазомоций тонусформирующих механизмов модуляции кровотока (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный) также является вполне закономерной. Чем больше амплитуда вазомоций (больше величина просвета прекапиллярных артериол), тем больше крови притекает в капиллярное русло и, соответственно, выше фильтрационный градиент давления в артериальном отделе капилляров.

Интересны и другие выявленные взаимосвязи функциональной активности тонусформирующих механизмов с параметрами центральной гемодинамики. Из выявленных связей следует, что чем выше амплитуда (ниже тонус) нейрогенных и эндотелиальных вазомоций, тем больше ударный объем и сердечный индекс. Отрицательная корреляционная взаимосвязь нейрогенного компонента тонуса прекапиллярных артериол с общим легочным сосудистым сопротивлением, на наш взгляд, может указывать на

существенную роль симпатической адренергической системы в формировании ЛАГ у данной группы пациентов.

Несмотря на отсутствие достоверных различий состояния регуляторных механизмов на уровне прекапиллярных артериол при базальной перфузии, при функциональных тестах у больных ЛАГ-СЗСТ отмечается достоверное повышение констрикторной активности при холодовой пробе и пробе с венозной окклюзией. В основе холодового сужения микрососудов лежит раздражение холодовых рецепторов кожи, что приводит к активации симпатических адренергических нервных волокон, секреции норадреналина и α -адренорецепторной вазоконстрикции [26], способствующей уменьшению теплопотерь. При ВО констрикция прекапиллярных артериол развивается по миогенному ауторегуляторному механизму Остроумова – Бейлиса, т. е. без вовлечения симпатической адренергической нервной системы [27]. Из всех параметров центральной гемодинамики степень констрикторного ответа при ВО положительно взаимосвязана только с объемом правого предсердия.

Намного больше достоверных корреляционных взаимосвязей получено для холодовой вазоконстрикции,

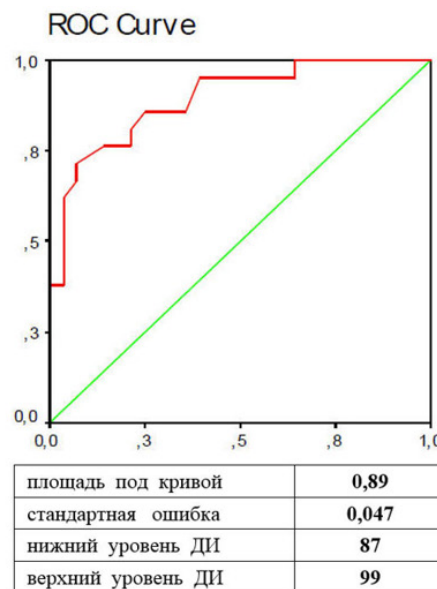
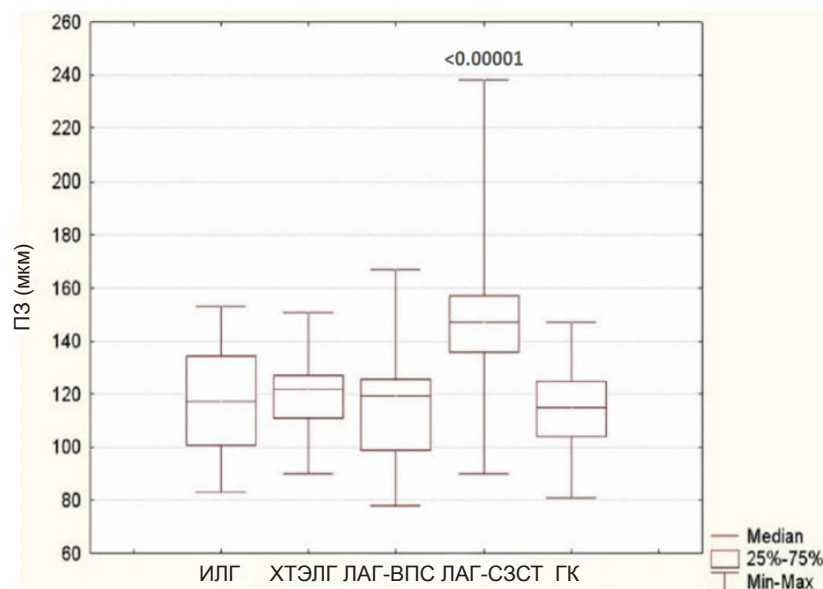


Рис. 2. Размер ПЗ у пациентов с легочной гипертензией при различных заболеваниях. Различия достоверны относительно всех анализируемых групп. ROC-анализ ПЗ у больных ЛАГ-СЗСТ

Fig. 2. The size of the pericapillary area in patients with pulmonary hypertension in various diseases. The differences are significant relative to all analyzed groups. ROC analysis of pericapillary area in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue disease

что еще раз подтверждает наше предположение о существенной роли симпатической нервной системы в формировании ЛАГ у данной группы пациентов. Отмечается положительная корреляционная взаимосвязь ХП с уровнем давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ и КПОС. Чем выше симпатическая вазоконстрикция кожных микрососудов, тем выше не только давление в легочной артерии, но и ОЛСС, а ударный объем и сердечный индекс ниже. Активность симпатической нервной системы сказывается и на функциональном статусе пациентов, на что указывает отрицательная корреляционная взаимосвязь между ХП и дистанцией при тесте с 6-минутной ходьбой.

Попытка оценить функцию эндотелия на различных уровнях периферического и микрососудистого русла демонстрирует «мозаичность» результатов. Отсутствие различий по сдвигу фаз между каналами при ФПГ указывает на отсутствие нарушений вазомоторной функции эндотелия в магистральных артериальных сосудах, в то время как индекс окклюзии по амплитуде существенно снижен, что расценивается как нарушение функции эндотелия на уровне крупных артериол, где доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. В более мелких (прекапиллярных) артериолах, где преобладает гуморальный контур регуляции сосудистого тонуса, результаты амплитудно-частотного анализа при ЛДФ не позволяют нам говорить о нарушении вазомоторной функции на данном уровне сосудистого русла. В свою очередь, результаты капилляроскопии демонстрируют не только структурные нарушения капилляров с увеличением их размеров, но и нарушения обменной функции эндотелия, что выражается в существенных нарушениях фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

Можно предположить, что сохранность вазомоторной функции эндотелия на уровне прекапиллярных артериол в условиях нарушения тканевого гомеостаза может носить компенсаторный характер. Необходимо отметить и отсутствие различий в дилататорном резерве МЦР кожи при пробе с артериальной окклюзией. Как показали исследования [28], уровень постокклюзионной реактивной гиперемии определяется действием большого числа регуляторных факторов и их взаимодействием, включая NO, дилататорные простаноиды и нейропептиды.

Выводы

Суммируя полученные результаты, можно сделать заключение, что у пациентов с ЛАГ-СЗСТ в патологический процесс вовлекаются все регуляторные механизмы и структурные компоненты периферического и микрососудистого русла верхних конечностей, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки, что проявляется венулярным полнокровием, повышением констрикторной активности на все виды сосудосуживающих стимулов и нарушением фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия. – М.: Практика, 2015. – 928 с. [Chazova IY, Martynyuk TV. Pulmonary hypertension. Hand book. Moscow, Practice, 2015:928. (In Russ.)].
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37:67–119. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
3. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:1088–1093. Doi: 10.1136/ard.62.11.1088.
4. Shen JY, Chen SL, Wu YX et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 1999;18:147–151. Doi: 10.1007/s002960050074.
5. Pan TL, Thimboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:338–342. Doi: 10.1191/096120300678828361.
6. Chang B, Schachna L, White B et al. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J. Rheumatol.* 2006;33(2):269–274.
7. Гусева Н. Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема // Научно-практ. ревматология. – 2011. – Т. 2. – С. 10–14. [Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-practicheskaja revmatologia.* 2011;2:10–14. (In Russ.)].
8. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105(5):546–549. Doi: 10.1161/hc0502.104540.
9. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(7):1149–1160. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00994-X.
10. Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma of special reference immunoinflammatory events. *Ann. Med.* 2007;39(1):42–53. Doi: 10.1080/07853890601098152.
11. Bollinger A, Saesseli B, Hoffmann U, Franzeck UK. Intravital detection of skin capillary aneurysms by videomicroscopy with Indocyanine green in patients with progressive systemic sclerosis and related disorders. *Circulation.* 1991;83:546–551. Doi: 10.1161/01.CIR.83.2.546.
12. Hahn M, Heubach T, Steins A, Jünger M. Hemodynamics in nailfold capillaries of patients with systemic scleroderma: synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity. *J. Invest. Dermatol.* 1998;110:982–985. Doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00190.x.
13. Lambova SN, Muller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis – an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc. Res.* 2010;80:534–539. Doi: 10.1016/j.mvr.2010.07.005.
14. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:578–587. Doi: 10.1038/nrrheum.2010.104.
15. Rosato E, Molinaro I, Rossi C et al. The combination of laser Doppler perfusion imaging and photoplethysmography is useful in the characterization of scleroderma and primary Raynaud's phenomenon. *Scand. J. Rheumatol.* 2011;40:292–298. Doi: 10.3109/03009743.2010.530293.
16. McKay ND, Griffiths B, DiMaria C et al. Novel photoplethysmography cardiovascular assessments in patients

with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology*. 2014;53:1855–1863. Doi: 10.1093/rheumatology/keu196.

17. Ruaro B, Smith V, Sulli A et al. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30:1–5. Doi: 10.3904/kjim.20156.30.1.1.

18. Mizeva I, Makovik I, Dunaev A et al. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases. *J. Biomed. Opt.* 2017;22(7):070501. Doi: 10.1117/1JBO.22.7.070501.

19. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc. Res.* 2012;84:86–93. Doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011.

20. Долгова Е. В., Федорович А. А., Мартынюк Т. В. и др. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса вазореактивности на ингаляционный оксид азота // *Евраз. кардиол. журн.* – 2016. – Т. 2. – С. 58–67. [Dolgova EV, Fedorovich AA, Martynyuk TV et al. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension assessed by laser Doppler flowmetry depending on vasoreactivity status on inhaled nitric oxide. *Eurasian Heart J.* 2016;2:58–67. (In Russ.)].

21. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // *Поликлиника.* – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 70–74. [Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using the hardware-software complex "Angioscan-01". *Policlinika.* 2012;2(1):70–74. (In Russ.)].

22. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(11):2137–2141. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.

23. Dolgova E, Fedorovich A, Martynyuk T et al. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Hypertens.* 2015;33(suppl.1):e501.

24. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – Т. 4, № 16. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2017;4(16):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

25. Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovasc. Res.* 2010;87:211–217. Doi: 10.1093/cvr/cvq143.

26. Johnson JM, Yen TC, Zhao K, Kosiba WA. Sympathetic, sensory, and nonneuronal contributions to the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288:H1573–H1579. Doi: 10.1152/ajpheart.00849.2004.

27. Okazaki K, Fu Q, Martini ER et al. Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflex, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;289(5):R1354–R1359. Doi: 10.1152/ajpregu.00804.2004.

28. Roustit M, Cracowski J-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013;34(7):373–384. Doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

Информация об авторах

Долгова Екатерина Викторовна – аспирант отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: liker2@rambler.ru.

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, старший научный сотрудник Лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, e-mail: faa-micro@yandex.ru.

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: trukhiniv@mail.ru.

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, профессор, руководитель Отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: anrogoza@gmail.com.

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертензии, директор Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: chazova@hotmail.com.

Authors information

Dolgova Ekaterina V. – postgraduate student of the of the New Diagnostic Methods Department of the Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov the Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Moscow, e-mail: liker2@rambler.ru.

Fedorovich Andrey A. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Fundamental and Applied Aspects of Obesity Department the Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine», Senior Researcher Laboratory of Physiology of Cardiorespiratory System and Baromedicine State Scientific Center of Russia Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: faa-micro@yandex.ru.

Martynyuk Tamila V. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease of the Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov the Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Moscow, e-mail: trukhiniv@mail.ru.

Rogoza Anatoliy N. – Professor, Doctor of Biological Sciences, Head of the New Diagnostic Methods Department of the Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov the Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Moscow, e-mail: anrogoza@gmail.com.

Chazova Irina Ye. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Head of the Department of Hypertension, Moscow, e-mail: chazova@hotmail.com.