

Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных легочной гипертензией разной этиологии

Е.В. Долгова[✉], А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Цель: оценить особенности функционального состояния микрососудистого русла кожи у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 25 пациентов (41,6±15,8 года) с ЛАГ-ВПС и 25 пациентов (48,8±14,2 года) с ХТЭЛГ. Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев (39,3±10,1 года). Всем больным выполняли тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС), лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) с амплитудно-частотным спектром (АЧС) и оценкой констрикторной и дилаторной функции резистивных микрососудов кожи.

Результаты. В группе ЛАГ-ВПС относительно пациентов с ХТЭЛГ по данным КПОС отмечаются достоверно более высокие значения систолического давления в легочной артерии (93,2 и 77,8 мм рт. ст. соответственно) и сатурации смешанной венозной крови (63 и 57% соответственно). На этом фоне дистанция Т6МХ составила 356 и 325 м, а индекс одышки по Боргу в среднем 3,12 и 3,76 соответственно. По данным пульсоксиметрии при ЛДФ пациенты с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ имели 90,1 и 94,7% соответственно. По результатам ЛДФ с АЧС вейвлет-анализом пациенты с ЛАГ-ВПС имеют достоверно более высокие значения амплитуды миогенных, респираторных и пульсовых колебаний кровотока, а также повышение констрикторной реакции гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол в ответ на растяжение при пробе с венозной окклюзией и снижение дилаторного резерва при постокклюзионной реактивной гиперемии. У пациентов с ХТЭЛГ по данным ЛДФ достоверным является только удлинение времени развития констрикции микрососудов в ответ на активацию симпатической системы (дыхательная и холоддовая пробы).

Заключение. По данным ЛДФ функциональное состояние микрососудистого русла системы большого круга кровообращения у пациентов с ХТЭЛГ сопоставимо с группой контроля за исключением удлинения времени развития сосудистых реакций при симпатико-опосредованных констрикторных стимулах. Пациенты с ЛАГ-ВПС демонстрируют снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол в системе большого круга кровообращения, что можно расценивать как проявление ауторегуляторной реакции на системную гипоксию.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, микроциркуляция в коже, лазерная доплеровская флоуметрия.

[✉]doctordolgova1@gmail.com

Для цитирования: Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В. и др. Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных легочной гипертензией разной этиологии. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 35–41.

Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension of different etiology

E.V. Dolgova[✉], A.A. Fedorovich, T.V. Martynyuk, A.N. Rogozha, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Aim: to evaluate features of the functional state of microvascular bed of the skin in patients with pulmonary arterial hypertension associated to congenital cardiac disease (PAH-CCD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods. In study included 25 patients (41.6±15.8) with PAH-CCD, 25 patients (48.8±14.2) with CTEPH and 25 healthy volunteers (39.3±10.1 years). All the patients underwent a six-minute walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) and Laser Doppler flowmetry (LDF) with amplitude and frequency wavelet analysis of blood flow oscillations and evaluation of constrictory and dilatatory skin resistive microvessels functions.

Results. In the PAH-CCD in relation to the CTEPH group according to the RHC were noted significantly higher values of systolic pressure in pulmonary artery (93.2 and 77.8 mm Hg respectively) and venous mixed blood saturation (63 and 57% Hg respectively). On this background 6-MWT distance was 356 and 325 m, the Borg dyspnea scale index was on average 3.12 and 3.76 respectively. According to the LDF pulseoximetry PAH-CCD and CTEPH patients had 90.1 and 94.7% respectively. According to the LDF with amplitude and frequency wavelet analysis the PAH-CCD patients had significantly higher values of the amplitude of myogenic, respiratory and pulse section of blood flow modulation, and also increased constrictory activity smooth muscle cells of skin precapillary arterioles in response to the stretching at venous occlusion and decreased dilatatory reserve at post-occlusive reactive hyperemia. According to the LDF the CTEPH patients had elongation of time development of microvessel constriction in response to activation of sympathetic nervous system in respiratory and cold tests.

Conclusion. According to the LDF functional state of skin microvessels in systemic circulation of the CTEPH patients was comparable with control group except for elongation of time development of microvessel reactions for sympathetic vasoconstrictor stimulations. The PAH-CCD patients demonstrated basal tonus decreasing of smooth muscle cells of skin precapillary arterioles in systemic circulation, which can be regarded as a manifestation of autoregulatory response to systemic hypoxia.

Key words: pulmonary arterial hypertension associated to congenital cardiac disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, microcirculation in the skin, laser Doppler flowmetry.

[✉]doctordolgova1@gmail.com

For citation: Dolgova E.V., Fedorovich A.A., Martynyuk T.V. et al. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension of different etiology. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 35–41.

Введение

Две разные формы легочной гипертензии (ЛГ) – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), имеют различные патофизиологические механизмы и подходы к лечению. В основе ХТЭЛГ лежит механическая обструкция организованными тромбами артерий эластического типа малого круга кровообращения. Течение ЛАГ-ВПС определяется наличием системно-легочных шунтов и анатомическими особенностями ВПС, возникает перегрузка правых отделов сердца давлением

и/или объемом, что приводит к формированию ЛГ [1]. Но ХТЭЛГ и ЛАГ-ВПС имеют и общность патоморфологических характеристик: прогрессирующие пролиферативные изменения сосудистой стенки дистальных легочных артерий с последующим каскадным ремоделированием легочной сосудистой системы, что, в свою очередь, приводит к нарастанию легочного сосудистого сопротивления и, в конечном итоге, к развитию легочной недостаточности и ранней гибели больных [2]. Как и при ХТЭЛГ, ключевую роль в патогенезе ЛАГ-ВПС играет нарушение баланса между вазоконстрикторными, прокоагуляционными, провоспалительными, пролиферативными, митогенными

ми факторами (эндотелин-1, тромбоксан A_2) и их антагонистами – вазодилатирующими, антикоагуляционными, антипролиферативными компонентами (простациклин, оксид азота), который приводит к дисфункции эндотелия, избыточному образованию фибробластами коллагена, эластина и в конечном итоге – к необратимому изменению всех слоев сосудистой стенки [3, 4]. Несмотря на то что ремоделирование мелких легочных артерий и нарушение легочной микроциркуляции – ведущие элементы патофизиологии ХТЭЛГ и ЛАГ-ВПС, изменения микроциркуляции в системе большого круга кровообращения (БКК) при данных нозологиях недостаточно изучены, остается невыясненным наличие дисфункции эндотелия во внелегочной периферической микроциркуляторной системе у таких пациентов.

Оценить параметры легочной гемодинамики возможно неинвазивными и инвазивными методами, такими как трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и катетеризация правых отделов сердца (КПОС). Но эти исследования не позволяют получить подробную информацию о функциональном состоянии легочной микроциркуляции. В настоящее время появился целый ряд неинвазивных методов оценки микроциркуляции и периферического кровотока у человека на уровне БКК: лазерная доплеровская флоуметрия – ЛДФ, фотоплетизмография – ФПП (в англоязычной литературе – периферическая артериальная тонометрия), компьютерная капилляроскопия, высокочастотная ультразвуковая доплерография, метод эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и др. [5].

При исследовании научной литературы по этой проблематике нам удалось обнаружить работу N.Peled и соавт., где по данным ФПП была выявлена значимая эндотелиальная дисфункция периферического сосудистого русла при идиопатической ЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), ХТЭЛГ, а при ЛАГ-ВПС и у контрольной группы здоровых лиц дисфункция эндотелия не была обнаружена. По мнению авторов, это может указывать на то, что при идиопатической ЛГ, ЛАГ-СЗСТ и ХТЭЛГ дисфункция эндотелия на уровне периферической микроциркуляции в БКК связана с потенциальными, пока не изученными первичными или вторичными медиаторами, а не является следствием высокого давления в системе легочной артерии, что не может относиться к ЛАГ-ВПС – результату врожденной анатомической аномалии. Обнаруженный более низкий показатель тканевой сатурации у пациентов с ЛАГ-ВПС, по мнению авторов, обусловлен адаптационным механизмом, вызванным длительным течением заболевания, компенсирующим и последующую реакцию пациента на острый ишемический вызов в тесте с постокклюзионной реактивной гиперемией. Также в работе продемонстрировано, что уровень постокклюзионной реактивной гиперемии при ФПП (подушечка пальца) достоверно коррелирует с тяжестью ЛГ (функциональным классом – ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ, средним давлением в легочной артерии – ДЛА_{ср} по данным КПОС, пройденной дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы – Т6МХ). Это может свидетельствовать о некотором системном вкладе эндотелиальной дисфункции при разных формах ЛГ [6].

Но в то же время другие авторы по данным метода эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии находят эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ЛАГ-ВПС, включая и синдром Эйзенменгера, как во взрослом, так и в детском возрасте [7–9].

ЛДФ – простой в проведении и неинвазивный метод исследования функционального состояния микроциркуляторного русла (МЦР) кожи, позволяющий оценить функциональное состояние основных тонусформирующих (эндотелиального, нейрогенного – симпатического, миогенного) механизмов на уровне прекапиллярных артериол путем применения амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока [10–12].

В доступной литературе нам не удалось встретить работ по применению метода ЛДФ у больных ХТЭЛГ и ЛАГ-ВПС, поэтому целью нашего исследования являлись изучение и сравнение особенностей функционального состояния МЦР кожи у больных при этих формах ЛАГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 пациентов (2 мужчин и 23 женщины) в возрасте 22–69 лет (средний возраст $41,6 \pm 15,8$ года) с ЛАГ-ВПС и 25 пациентов (6 мужчин и 19 женщин) в возрасте 19–63 лет (средний возраст $48,8 \pm 14,2$ года) с ХТЭЛГ, госпитализированных в отдел гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России с целью верификации диагноза и подбора терапии. Из 25 пациентов с ЛАГ-ВПС 8 больных были с дефектом межпредсердной перегородки, 11 – с дефектом межжелудочковой перегородки, 6 – с открытым аортальным пороком, в том числе 7 пациентов имели синдром Эйзенменгера.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие ЛАГ-ВПС или ХТЭЛГ; I–III ФК (ВОЗ); дистанция в Т6МХ > 50 м; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии в течение последних 6 мес; использование методов контрацепции женщинами детородного возраста.

Критерии исключения: другие формы ЛГ; резидуальная ЛГ после хирургической коррекции ВПС; беременность; невозможность отмены лекарственной терапии вазоактивными препаратами (антагонисты кальция, нитраты, β -адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, простаноиды) на 24–36 ч; сахарный диабет типа 1 и 2; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные события любой давности; креатинин сыворотки крови более 125 мкмоль/л; анемия (снижение уровня гемоглобина или гематокрита более чем на 30%, железо сыворотки крови менее 10 нг/мл); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза: IV ФК (ВОЗ); симптоматические АГ; гипертоническая болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 70% от должного), рестриктивные заболевания легких (общая емкость легких менее 70% от должного); систолическое артериальное давление (САД) < 85 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ всем пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ЭхоКГ, оценку функции внешнего дыхания. Проводили оценку функционального статуса больных: определяли ФК в соответствии с классификацией ВОЗ, выполняли Т6МХ с оценкой индекса одышки по Боргу. С целью верификации диагноза ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ и оценки тяжести гемодинамических нарушений проводили КПОС.

Группу контроля (ГК) составили 25 практически здоровых добровольцев (19 женщин, 6 мужчин) старше 18 лет ($39,3 \pm 10,04$), у которых не было выявлено признаков сердечно-сосудистой патологии и ЛГ.

Всем включенным в исследование мы проводили изучение показателей микроциркуляторных процессов в коже методом ЛДФ в первой половине дня в горизонтальном положении на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении $23 \pm 1^\circ\text{C}$ одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока ЛАКК-02 в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны – 800 нм) со встроенным стандартным пульсоксиметром и блоком ЛАКК-ТЕСТ («ЛАЗМА», Россия), который позволяет оценивать параметры перфузии кожи при постоянно поддерживаемой температуре в

области исследования (32°C), с последующим проведением температурных функциональных тестов. Перед исследованием (10-я минута периода адаптации) регистрировали АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД) и измеряли температуру кожных покровов в области исследования инфракрасным термометром Beurer (Германия). Затем датчик ЛДФ располагали в области наружной поверхности правого предплечья по средней линии на 3–4 см проксимальнее лучезапястного сустава [13].

В основе метода ЛДФ лежит оптическое зондирование тканей лазерным излучением с глубиной проникновения при данной длине волны не более 1 мм. Анализ ультраструктуры поверхностного слоя кожи в неакральных зонах продемонстрировал, что в 1 мм³ в среднем находится одна восходящая из глубины дермы питающая артериола диаметром не более 30 мкм, 4–5 прекапиллярных артериол, сеть капилляров и посткапиллярных венул, 8–10 собирающих венул, которые сливаются в одну дренирующую нисходящую венулу-спутницу диаметром не более 50 мкм [14]. При ЛДФ доплеровский сдвиг частоты исходит от движения эритроцитов, которые в разных сосудах движутся с различными скоростями. Суммирующая амплитуда отраженного от эритроцитов сигнала складывается в результате отражения излучения от совокупности эритроцитов по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах и венулах. В связи с этим в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, при котором возможно зарегистрировать средний доплеровский сдвиг частоты по всем эритроцитам, попадающим в область проникновения лазерного излучения (рис. 1). Важная отличительная характеристика прекапиллярных артериол – их значимая вазомоторная активность, они находятся в перманентном движении, постоянно изменяя тонус и величину своего просвета, что проявляется в виде вазомоций. Эти движения вызваны наличием у миоцитов прекапиллярных артериол собственного базального тонуса и спонтанной сократительной активности. На миогенные вазомоции прекапиллярных артериол со стороны наружного просвета оказывают влияние нейрогенные (симпатические адренергические) факторы, а со стороны внутреннего просвета – эндотелиальные. Одновременное действие всех описанных регуляторных механизмов и обуславливает колебательный характер кровотока в МЦР.

При применении адаптивного амплитудно-частотного вейвлет-анализа ЛДФ-грамм появилась возможность оценить все пять механизмов модуляции кровотока в микрососудах: эндотелиальный (формируется за счет секреторной активности эндотелия), нейрогенный (обусловлен симпатическими адренергическими влияниями на гладкомышечные клетки стенок артериол и метартериол), миогенный (за счет спонтанной сократительной активности миоцитов), респираторный и кардиальный. Усредненную по времени амплитуду колебаний кровотока оценивали по максимальным значениям (A_{\max}) в соответствующем частотном диапазоне (см. рис. 1): 0,0095–0,021 Гц – диапазон эндотелиальной активности (Э); 0,021–0,052 Гц – диапазон нейрогенной активности (Н); 0,052–0,145 Гц – диапазон миогенной активности (М); 0,145–0,6 Гц – диапазон респираторно обусловленных колебаний кровотока (Д); 0,6–2,0 Гц – диапазон пульсовых (С) колебаний кровотока [12, 15]. Значение средней перфузии (М) и значения амплитуды механизмов модуляции кровотока указываются в условных перфузионных единицах (пф), что вызвано сложностями при калибровке метода ЛДФ *in vitro* и *in vivo* [16].

Нарушения в системе микроциркуляции могут не проявляться в покое. В таком случае для оценки состояния механизмов регуляции микрососудистого кровотока, определения латентных нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов МЦР проводятся функцио-

нальные пробы (рис. 2). Исследование проводили в следующем объеме и последовательности:

- 1) базальная перфузия (БП);
- 2) дыхательная констрикторная проба (ДП);
- 3) холододовая констрикторная проба (ХП);
- 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО);
- 5) дилататорная проба с 5-минутной артериальной окклюзией (АО).

Степень снижения перфузии (ΔM) при констрикторных пробах (ДП, ХП, ВО) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \times 100\%,$$

где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень перфузии до констрикторного стимула, $M_{\text{мин}}$ – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы, за t принимали время от начала воздействия констрикторного стимула до достижения минимального уровня перфузии (рис. 3). Приrost перфузии (ΔM) при дилататорных пробах (АО) рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = M_{\text{макс}} / M_{\text{баз}} \times 100\%,$$

где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень перфузии до применения дилататорного стимула, $M_{\text{макс}}$ – максимальный уровень перфузии, который рассчитывали на протяжении 3–5 кардициклов на высоте дилататорной реакции, за t принимали время от начала воздействия дилататорного стимула до достижения максимального уровня перфузии (см. рис. 3).

Анализ данных проводился с использованием стандартного пакета программ Statistica 7.0, предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа, применялись методы описательной статистики, критерий хи-квадрат и корреляции между переменными, были построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии Манна-Уитни и Стьюдента (в случае если распределение величин отвечало критериям нормальности) с оценкой их значимости – p . За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ достоверно не отличались по возрасту и полу, функциональным характеристикам (ФК, дистанции в Т6МХ с оценкой индекса по Боргу). Длительность клинической симптоматики с момента появления первых жалоб до постановки диагноза ЛГ и продолжительность заболевания ЛГ значимо преобладает у пациентов с ЛАГ-ВПС (табл. 1).

По данным ЭхоКГ в обеих группах отмечались расширение ствола ЛА и увеличение объема правого предсердия (ПП), высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА), дилатация правого желудочка (ПЖ). Расчетные величины СДЛА соответствовали из-

Рис. 1. Исходная ЛДФ-грамма (ЛДФ) с амплитудно-частотным вейвлет-анализом (АЧС).

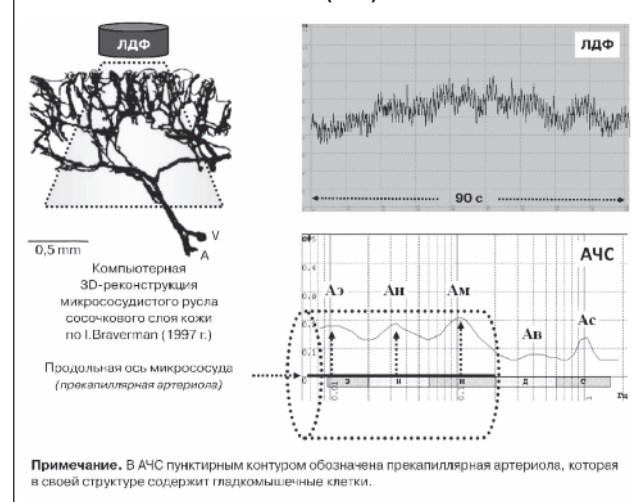


Рис. 2. Комплексное исследование функционального состояния МЦР.

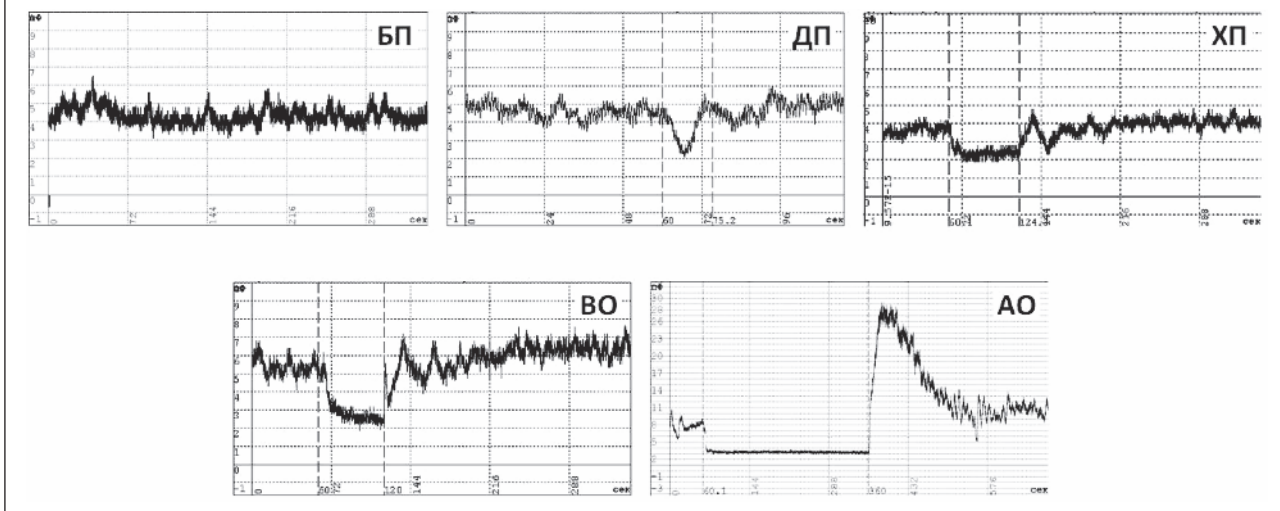
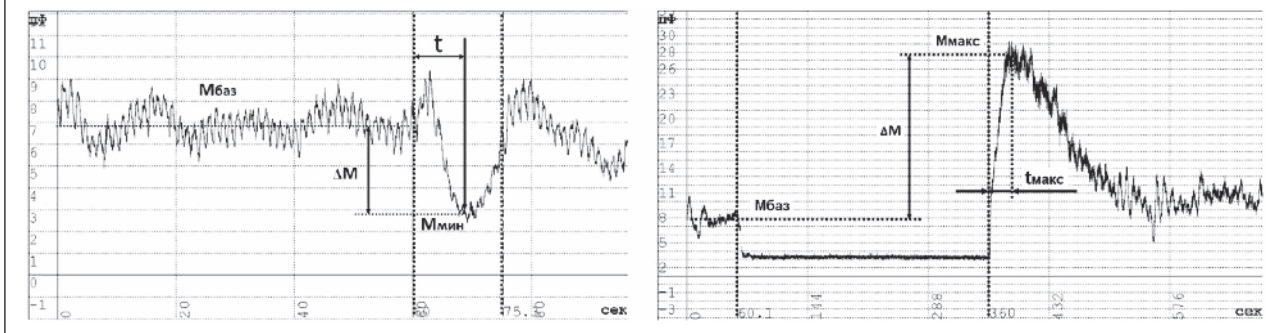


Рис. 3. Расчет показателей констрикторного ответа и дилататорного резерва МЦР кожи.



меренным во время КПОС. И при ЛАГ-ВПС, и при ХТЭЛГ были характерные выраженные изменения параметров гемодинамики по данным КПОС. Отмечено достоверно более существенное повышение СДЛА, ДЛА_{ср} и диастолического давления в ЛА (ДДЛА), насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO₂) у пациентов с ЛАГ-ВПС.

Для выявления функциональных особенностей микроциркуляции первым этапом мы провели оценку всех групп: с ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ и ГК (табл. 2). Из полученных результатов видно, что пациенты с ЛАГ-ВПС от здоровых добровольцев отличались по уровню диастолического АД (ДАД), а группа ХТЭЛГ отличалась от ГК по ЧСС и ЧДД на 10-й минуте периода адаптации. При изучении вазомоторной активности различных механизмов модуляции кровотока найдены достоверные различия у пациентов с ЛАГ-ВПС: амплитуда миогенного кровотока была выше по сравнению с группой ХТЭЛГ, амплитуда веноулярных колебаний значимо выше по сравнению с амплитудой у здоровых добровольцев, а амплитуда пульсовых колебаний кровотока больше по сравнению с другими группами. Сатурация кислорода при пульсоксиметрии была значимо ниже у больных ЛАГ-ВПС по сравнению с другими группами и ниже в группе ХТЭЛГ по сравнению с ГК.

В ходе проведения констрикторных проб достоверные различия получены в виде степени увеличения времени достижения констрикции в группе ХТЭЛГ по сравнению с другими группами, в группе ЛАГ-ВПС по сравнению с ГК при активации симпатической нервной системы (ДП); увеличения времени достижения констрикции при ХП выше в группе ХТЭЛГ по сравнению с результатами в ГК; снижения перфузии при развитии веноуляртериолярного констрикторного рефлекса при венозной окклюзии в группе ЛАГ-ВПС по сравнению с группой ХТЭЛГ и с тенденцией к достоверности со здоровыми добровольцами.

Дилататорный резерв был достоверно ниже в группе ЛАГ-ВПС на продукты ишемического метаболизма по сравнению с ГК (АО).

Обсуждение

В нашей пилотной работе мы сравнивали показатели микроциркуляторного кровотока по данным ЛДФ с функциональными тестами в системе БКК у пациентов с 2 разными формами ЛГ – ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ. Ожидаемо, мы получили достоверное отличие этих 2 групп по длительности периода с момента появления жалоб до верификации диагноза и длительности ЛГ с момента установления заболевания, так как ЛАГ-ВПС ассоциируется с врожденной патологией и возникает раньше, а ХТЭЛГ является приобретенной нозологией. На этом фоне оценка функционального статуса пациентов в группе ЛАГ-ВПС показывает, что дистанция Т6МХ недостоверно, но длиннее, а индекс одышки по Боргу ниже, чем в группе ХТЭЛГ, и все это при достоверно более тяжелых нарушениях в системе легочной циркуляции, по данным «золотого стандарта» диагностики ЛГ – КПОС: более высокие цифры СДЛА, ДЛА_{ср}, ДДЛА. Процент насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO₂) у пациентов с ЛАГ-ВПС достоверно выше в сравнении с группой ХТЭЛГ, что обусловлено наличием системно-легочного шунтирования и смешивания артериальной и венозной крови в полостях сердца.

При сравнении уровня базальной перфузии мы не выявили различий, но вот в функциональном состоянии регуляторных механизмов на уровне резистивных микрососудов кожи в системе БКК в сравнении групп ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ как между собой, так и со здоровыми добровольцами есть существенные различия. По результатам анализа АЧС колебаний кровотока мы получили в группе ЛАГ-ВПС относительно группы ХТЭЛГ достоверно более высокие значения амплитуды миогенных (0,1 Пц) вазомо-

Таблица 1. Клиническая характеристика и функциональный статус пациентов с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	p
Возраст, лет	41,6±15,8	48,8±14,2	0,12
Пол, м/ж	2 (8%)/23 (92%)	6 (24%)/19 (76%)	0,19
ФК, I/II/III (n)	4 (16,0%)/9 (36,0%)/12 (48,0%)	3 (12%)/7 (28%)/15 (60%)	0,69
ФК, M±m	2,32±0,75	2,48±0,73	0,78
Длительность симптомов до верификации диагноза, годы	1,27±0,52	1,51±0,47	0,06
Длительность ЛГ, годы	3,78±1,85	0,81±0,38	0,0000001
ТБМХ, м	355,8±93,2	325±132	0,47
Индекс по Боргу, баллы	3,12±1,01	3,76±1,2	0,11

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ и гемодинамические параметры по данным КПОС

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	p
<i>Трансторакальная ЭхоКГ</i>			
СДЛА, мм рт. ст.	84,92±26,83	76,0±22,04	0,16
Ствол ЛА, см	3,31±0,69	3,19±0,50	0,52
Объем ПП, мл	21,55±6,40	22,69±7,71	0,86
ПЗР ПЖ, см	3,84±0,68	3,62±0,75	0,20
КДР ЛЖ, см	4,18±0,62	4,47±0,66	0,11
<i>Катетеризация правых отделов сердца</i>			
СДЛА, мм рт. ст.	93,16±23,03	77,76±23,90	0,04
ДДЛА, мм рт. ст.	40,44±16,0	26,88±11,01	0,003
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	63,52±17,97	46,80±17,2	0,001
ДЗЛА _{ср} , мм рт. ст.	6,38±2,37	5,92±1,82	0,48
ДПП _{ср} , мм рт. ст.	7,01±3,28	7,40±3,96	0,62
SaO ₂ , %	93,17±5,03	95,04±3,62	0,31
SvO ₂ , %	63,45±7,03	57,04±7,85	0,006
СИ, л/мин/м ²	2,17±0,47	1,96±0,53	0,21
УО, мл	49,62±5,08	47,84±15,09	0,22
ОЛСС, дин×см ⁵	1674,0±697,53	1797,40±862,29	0,71

Примечание. ПЗР – переднезадний размер, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ОЛСС – общее легочно-сосудистое сопротивление.

ций прекапиллярных артериол. Именно миогенное сопротивление на уровне прекапиллярного сфинктера является последним звеном контроля кровотока непосредственно перед обменными сосудами – капиллярами. Миогенные вазомоции отчетливо проводятся в капиллярное русло кожи человека [17], а их амплитуда положительно взаимосвязана с числом функционирующих капилляров [18]. Если представить нулевое значение амплитуды в АЧС за продольную ось микрососуда, а усредненные по времени значения амплитуды в тонусформирующих диапазонах (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) за стенку микрососуда, то становится вполне очевидным, что чем больше амплитуда, тем больше величина просвета микрососуда и наоборот (см. рис. 1). Таким образом, пациенты с ЛАГ-ВПС демонстрируют более низкий базальный тонус миоцитов прекапиллярных артериол, что способствует поступлению большего количества крови непосредственно в капилляры.

Каков же механизм выявленного феномена? Тонус и сократительная активность гладкомышечных клеток на прекапиллярном уровне регулируются гистомеханическими, гистометаболическими и кислородзависимыми механизмами. Учитывая тот факт, что в группе ЛАГ-ВПС

по данным пульсоксиметрии за счет системного шунтирования отмечается достоверно более низкий уровень насыщения крови O₂ и относительно группы ХТЭЛГ ($p < 0,05$), и относительно ГК ($p < 0,005$), можно выдвинуть предположение, что низкий тонус гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол обусловлен функционированием именно кислородзависимого механизма регуляции, хотя достоверных корреляционных взаимосвязей между сатурацией и тонусом миоцитов мы не получили.

Можно говорить о наличии недостоверного тренда к увеличению амплитуды эндотелиальных и нейрогенных вазомоций. Совокупное действие всех трех тонусформирующих механизмов (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) приводит к достоверному ($p < 0,05$) увеличению амплитуды пульсовых колебаний кровотока (A_c) и относительно группы ХТЭЛГ, и относительно группы контроля, что позволяет косвенно судить в данном случае об увеличении просвета крупных (>30 мкм), глубже расположенных артериол. Итоговый результат: увеличение объема притекающей артериальной крови в обменное звено позволяет в условиях гипоксии поддерживать тканевой гомеостаз на должном уровне – механизм компенсации.

Таблица 3. Параметры гемодинамических показателей, базальной перфузии и функциональных проб по данным ЛДФ больных ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ и ГК.

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	ГК (n=25)	p_1	p_2	p_3	
САД, мм рт. ст.	108,4±10,58	114,2±12,9	114,0±20,79	0,11	0,35	0,96	
ДАД, мм рт. ст.	65,6±5,83	70,4±7,9	70,8±9,54	0,02	0,70	0,97	
ЧСС, уд/мин	71,08±5,13	71,6±7,8	64,36±6,98	0,69	0,97	0,0007	
ЧДД, в минуту	18,6±2,17	18,2±2,5	16,76±3,11	0,92	0,65	0,03	
$T_{\text{кожи}}$ (С)	33,26±1,65	32,79±1,64	33,38±0,96	0,28	0,91	0,25	
M, пф	6,01±2,40	5,56±2,61	5,48±2,13	0,38	0,56	0,79	
A_3 , пф	0,45±0,64	0,29±0,21	0,27±0,16	0,13	0,17	0,96	
A_H , пф	0,42±0,37	0,34±0,27	0,34±0,15	0,24	0,48	0,27	
A_M , пф	0,49±0,43	0,26±0,16	0,26±0,17	0,01	0,17	0,99	
A_B , пф	0,24±0,33	0,14±0,09	0,13±0,07	0,45	0,03	0,08	
A_K , пф	0,14±0,08	0,12±0,07	0,11±0,05	0,04	0,02	0,61	
SO_2 , %	90,07±6,10	94,76±2,5	97,23±1,06	0,04	0,003	0,0004	
ДП	ΔM, %	38,84±23,25	37,68±15,31	37,72±16,52	0,73	0,13	0,96
	t, c	10,04±1,32	10,2±1,91	8,60±1,92	0,007	0,02	0,01
ХП	ΔM, %	54,2±15,96	47,3±24,24	42,10±17,88	0,20	0,96	0,96
	t, c	64,08±53,99	59,6±33,4	38,16±20,09	0,93	0,46	0,04
ВО	ΔM, %	62,46±19,84	48,8±17,9	45,16±17,93	0,006	0,06	0,44
	t, c	77,84±32,39	62,1±38,1	59,48±29,79	0,14	0,27	0,21
АО	ΔM, %	287,24±113,05	348,7±167,4	340,16±88,78	0,20	0,02	0,50
	t, c	18,88±10,81	22,1±15,9	19,73±8,89	0,49	0,10	0,80

Примечание: p_1 – p ЛАГ-ВПС/ХТЭЛГ, p_2 – p ЛАГ-ВПС/ГК, p_3 – p ХТЭЛГ/ГК.

Увеличивается приток, должен увеличиваться и отток. И здесь мы получили вполне закономерное достоверное увеличение амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока (A_B) в группе ЛАГ-ВПС (см. табл. 3), которые отражают степень веноулярного полнокровия. Анатомически веноулярный отдел через систему магистральных вен связан с правыми отделами сердца, и мы между истоками системы возврата крови (A_B) и размерами ПП по данным ЭхоКГ выявили достоверную положительную взаимосвязь – $r=0,48$ ($p=0,02$). Это позволяет говорить о том, что на итоговую величину A_B влияет не только увеличение притока крови, но и состояние системы оттока крови в целом.

На фоне более благополучного исходного состояния (снижение тонуса прекапиллярных артериол) у больных ЛАГ-ВПС отмечается достоверное уменьшение дилататорного резерва МЦР в ответ на постокклюзионную реактивную гиперемия. Можно предположить, что возможности дилататорного резерва лимитируются степенью веноулярного полнокровия, хотя достоверных взаимосвязей между данными параметрами мы не выявили. Несмотря на снижение дилататорного ответа, скорость его развития (t) сопоставима с другими группами, что свидетельствует о сохранении у данной группы пациентов чувствительности на регуляторное действие продуктов ишемического метаболизма и изменения параметров кровотока.

Констрикторная активность микрососудов при активации симпатической нервной системы при дыхательной пробе (ДП) у пациентов обеих групп сопоставима с группой контроля, но время развития констрикторного ответа достоверно удлинено. При активации симпатической системы в ответ на холодное воздействие величина констрикторного ответа в группах также сопоставима со здоровыми, а время развития удлинено относительно здоровых лиц только в группе ХТЭЛГ. Кон-

стрикторная реакция прекапиллярных артериол без вовлечения симпатической системы (ВО) демонстрирует достоверные различия в группах. Пациенты с ХТЭЛГ относительно ГК достоверно не отличались ни по одному из параметров, а пациенты с ЛАГ-ВПС продемонстрировали достоверно более высокий констрикторный ответ. При нарушении венозного оттока давление в капиллярах и прекапиллярных артериолах растет, что приводит к миогенному ауторегуляторному сокращению по закону Остроумова–Бейлиса, предохраняя обменное звено от чрезмерного повышения давления. Данный веноартериолярный констрикторный рефлекс еще иногда называют противоотечным. Известно, что степень укорочения мышечной клетки зависит от величины ее исходного тонуса и чем тонус ниже, тем выше степень укорочения. Вероятнее всего, функционированием именно данного механизма ауторегуляции и можно объяснить более высокие значения констрикторного ответа при ВО у больных ЛАГ-ВПС. Между амплитудой миогенных вазомоций (величиной миогенного тонуса) и степенью констрикторного ответа при ВО выявляется слабая достоверная положительная корреляционная взаимосвязь ($r=0,27$; $p=0,017$) для всей группы ($n=75$).

Выводы

1. У пациентов с ХТЭЛГ определяется удлинение времени развития сосудистых реакций при симпатико-опосредованных констрикторных стимулах (ДП, ХП) при отсутствии значимых изменений функционального статуса микрососудистого русла системы БКК.

2. У пациентов с ЛАГ-ВПС снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол в системе БКК можно расценивать как проявление ауторегуляторной реакции на системную гипоксию.

Литература/References

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl/ 25): D34–41.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Тер. архив*, 2014, 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Ter. arkhiv*, 2014, 9: 4–23. [in Russian]
3. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154 (Suppl. 1): S54–60.
4. Beghetti M, Galie N, Bonnet D. Can “inoperable” congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality? *Congenit Heart Dis* 2012; 7: 3–11.
5. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18 (6): 775–89.
6. Peled N, Bendayan D, Shitrit D et al. Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1791–6.
7. Nakamura M, Yoshida H, Naganuma Y et al. Peripheral vasodilatory dysfunction in adult patients with congenital heart disease and severely elevated pulmonary vascular resistance. *Angiology* 2002; 53 (6): 715–20.
8. Pedersen CM, Schmidt MR, Mortensen B et al. Preserved flow-mediated dilation in adults with cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 965–70.
9. Ciftel M, Simsek A, Turan O et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. *AnnPediatr Card* 2012; 5: 160–4.
10. Almond N. *Laser Doppler flowmetry: Theory and practice*, Laser Doppler. London, Los Angeles, Nicosia, Med-Orion Publishing Company, 1994; p. 17–31.
11. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46: 1230–9.
12. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after b1-blockade treatment. *Microvasc Res* 2008; 76: 224–32.
13. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека. *Рег. кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12: 15–25. / Fedorovich A.A. Neinvazivnaia otsenka vazomotornoi i metabolicheskoi funktsii mikrosudistogo endoteliia v kozhe cheloveka. *Reg. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2013; 12: 15–25. [in Russian]
14. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997; 4 (3): 329–40.
15. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. *Contemporary Physics* 1999; 40 (1): 31–5.
16. Borgos J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues. *Laser Doppler*. London – Los Angeles – Nicosia: Med-Orion Publishing Company 1994: 3–16.
17. Meyer MF, Rose CJ, Holmann JO et al. Impaired 0.1-Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. *Microvasc Res* 2003; 65 (2): 88–95.
18. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Федорович А.А. и др. Колебательный контур регуляции числа функционирующих капилляров. *Рег. кровообращение и микроциркуляция*. 2006; 3: 54–8. / Krupatkin A.I., Sidorov V.V., Fedorovich A.A. i dr. Kolebatel'nyi kontur regulatsii chisla funktsioniruiushchikh kapillarov. *Reg. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2006; 3: 54–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгова Екатерина Викторовна – аспирант отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: doctordolgova1@gmail.com

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК