

## НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Орлова Н.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>БУЗОО «Клинический диагностический центр», Омск, e-mail: orlova-natalya1966@mail.ru

Целью исследования явилось изучение особенностей микроциркуляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В сравнительное методом поперечного среза исследование включен 121 пациент с дисплазией соединительной ткани. Средний возраст  $23,5 \pm 2,7$  лет. Группа сравнения — пациенты без признаков дисплазии соединительной ткани. Использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии. Исследование показало, что у 18,2% пациентов с дисплазией соединительной ткани регистрируется нормоемический тип микроциркуляции, у 31,4% пациентов — гипоемический тип, у 51,4% — гиперемический тип. Разнообразие характеристик амплитудных частот у пациентов с дисплазией соединительной ткани свидетельствует об отсутствии адекватной перфузии тканей за счет снижения эластичности сосудистой стенки, повышения периферического сосудистого сопротивления и нарушения оттока крови из микроциркуляторного русла. При гипоемическом типе нарушение кровотока было обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления, снижением эластичности сосудистой стенки, при гиперемическом типе — замедлением венозного оттока из микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, микроциркуляция

## MICROCIRCULATION DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: MECHANISMS OF FORMATION, THE CLINICAL SIGNIFICANCE

Orlova N.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Affordable Health Care Omsk region "Clinical Diagnostic Center" Omsk, e-mail: orlova-natalya1966@mail.ru

**Objective:** to study the microcirculation in patients with connective tissue dysplasia. The comparative method of cross-sectional study included 121 patients with connective tissue dysplasia. Average age- $23,5 \pm 2,7$  years. Group sravneniya- patients with no signs of connective tissue dysplasia. We used the method of laser Doppler flowmetry. The study showed that 18.2% of patients with connective tissue dysplasia recorded normoemichesky type of microcirculation in 31.4% of patients — gipoemichesky type, at 51.4% — hyperemic type. A variety of amplitude frequency characteristics of patients with connective tissue dysplasia indicates a lack of adequate tissue perfusion by reducing the elasticity of the vascular wall, increasing peripheral vascular resistance and impaired blood outflow from the microvasculature. When gipoemicheskomtype of blood flow disturbance was due to an increase in peripheral vascular resistance, decreased elasticity of the vascular wall. When congestive type - slowing venous outflow from the microvasculature.

Keywords: connective tissue dysplasia, microcirculation

Число лиц с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в популяциях неуклонно растет, что обусловлено накоплением мутаций в общем генофонде. Отличительными особенностями соединительнотканых дисплазий являются системность процесса, прогрессивность течения, высокая частота сосудистой патологии [4]. Сосудистые синдромы являются патогномичными признаками соединительнотканной дисплазии, «визитной» карточкой заболевания и ассоциируются с высоким риском гемодинамических нарушений. Поражение сосудистой системы при ДСТ носит системный характер, является одним из механизмов формирования и прогрессирования диспластикозависимых синдромов, широкого спектра метаболических расстройств [3, 5]. При этом наиболее важное

физиологическое значение имеет периферическое кровообращение.

Ведущая роль в обеспечении трофики тканей, поддержании нутритивного гемостаза в целом принадлежит микроциркуляции. Ограниченное число исследований посвящено изучению периферического кровотока у лиц с дисплазией соединительной ткани [3, 5]. В современной литературе отсутствуют данные о состоянии микроциркуляции у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить особенности микроциркуляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

### **Материалы и методы**

В проспективное сравнительное исследование включен 121 пациент с дисплазией соединительной ткани — 72 (60%) мужчины, 49 (40%) женщин в возрасте 18–44 лет (средний возраст  $23,5 \pm 2,7$  лет) и 43 — без признаков ДСТ (группа сравнения), сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование: наличие признаков дисплазии соединительной ткани [4], возраст от 18 до 30 лет включительно, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: наличие воспалительных заболеваний в момент исследования или в анамнезе, указаний на перенесенные хирургические вмешательства; прием любых лекарственных препаратов; злоупотребление или подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.

С целью оценки микроциркуляции (МЦ) использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанный на оптическом зондировании тканей монохроматическим излучением и анализе частотного спектра сигнала, отраженного от движущихся эритроцитов. ЛДФ осуществляли лазерным анализатором капиллярного кровотока «ЛАКК-02» с компьютерным программным обеспечением LDF 2.2.509\_(2008-07-15)\_setup.exe (производство ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/03020703/5555-03 от 11.09.2003).

Оценивали показатели: ПМ (перф. ед.) – показатель микроциркуляции, отражающий величину среднего потока крови в интервалах времени регистрации; СКО (п.е.) – среднее квадратичное отклонение регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения; ИФМ (индекс флаксомаций) – показатель, отражающий сбалансированность влияний симпатической и парасимпатической регуляции колебаний тканевого кровотока; РКК (%) – резерв капиллярного кровотока, оцениваемый по степени прироста кровотока при тепловой пробе. Проводился спектральный анализ биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот:  $A_{VLF}$ ,  $A_{LF}$ ,  $A_{HF}$ ,  $A_{CF}$ ,

определялся вклад отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов, отражающих вклад эндотелиального, миогенного, дыхательного и сердечного компонентов на сосудистый тонус [2]. Статистическую обработку результатов проводили при нормальном распределении путем вычисления среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Оценка значимости различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Для описания данных при распределении, отличном от нормального, использовалась медиана (Me) с указанием межквартильного размаха. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann—Whitney U Test.

**Результаты исследования.** Как показали результаты проведенного исследования, пациенты группы с ДСТ и пациенты без ДСТ не отличались по показателю перфузии и флаксу (табл. 1).

Таблица 1

Типы микроциркуляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Показатели	Пациенты без ДСТ, n=43	Пациенты с ДСТ		
		Нормоемический тип, n= 22	Гипоемический тип, n= 38	Гиперемический тип, n= 61
Тип ЛДФ-граммы	Апериодическая	Апериодическая	Монотонная	Монотонная
ПМ, п.е.	19,0±0,27	15,97±0,35	6,91±0,09* **	25,7±0,51* **
СКО, п.е.	2,1±0,04	2,05±0,08	1,53±0,04* **	1,67±0,11* **
ИФМ, ед	2,0±0,7	2,0±0,3	1,4±0,2* **	1,6±0,3* **
РКК,%	171,9±5,80	173,9±5,30	206,5±19,30* **	133,8±3,80* **
ПШ, ед	1,3± 0,05	1,4± 0,04	1,92± 0,13* **	1,25± 0,09* **
Частотно-амплитудный спектр				
A <sub>VLF</sub>	1,5±0,3	1,5±0,3	0,8 ± 0,3 * **	1,6±0,3
A <sub>LF</sub>	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,8± 0,4* **	1,6 ± 0,2

A <sub>HF1</sub>	0,5±0,05	0,5±0,04	0,6±0,05	0,7±0,07* **
A <sub>HF2</sub>	0,3±0,09	0,2±0,08	0,2±0,02	0,5±0,02* **
A <sub>CF1</sub>	0,2± 0,04	0,18±0,05	0,3±0,01* **	0,3±0,01* **
A <sub>CF2</sub>	0,09±0,02	0,08±0,03	0,15±0,01* **	0,15±0,01* **

Примечание: ПМ — показатель микроциркуляции; СКО — среднее квадратичное отклонение регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения; РКК — резерв капиллярного кровотока, оцениваемый по степени прироста кровотока при тепловой пробе; ПШ — показатель шунтирования; \* — различия статистически значимы с пациентами с ДСТ и нормоемическим типом, \*\* — различия статистически значимы с пациентами группы сравнения,  $p < 0,05$ .

При анализе ритмических составляющих ЛДФ-граммы пациенты с ДСТ различались по типу ЛДФ-граммы. У 22 (18,2%) пациентов с ДСТ была зарегистрирована аperiodическая ЛДФ-грамма с относительно высокими значениями ПМ и СКО, отображающими достаточную активность вазомоций и наличие нормоемического типа МЦ.

У 38 (31,4%) пациентов регистрировался монотонный характер колебаний ( $1,53 \pm 0,04$ ) и снижение ПМ ( $6,91 \pm 0,09$  перф. ед.), что позволило диагностировать гипоемический тип МЦ.

У 61 (51,4%) пациента с ДСТ отмечался монотонный тип флаксмоций с относительно низким уровнем флакса ( $1,67 \pm 0,11$  перф. ед.) и высоким показателем перфузии ( $25,7 \pm 0,51$  перф. ед.), что позволило диагностировать гиперемический тип МЦ.

Как у пациентов с гипоемическим типом, так и у пациентов с гиперемическим типом МЦ зарегистрировано снижение ИФМ. Показатель характеризует вклад в общую мощность спектра активных механизмов регуляции микрокровотока.

Расстройства микроциркуляции весьма разнообразны как по своему патогенезу, так и по клиническим проявлениям. Одними из механизмов нарушений капиллярного кровотока являются локальный спазм артериоларных сосудов, застойные явления в веноулярном звене микроциркуляторного русла, а также снижение интенсивности кровотока в капиллярах. Низкая интенсивность кровотока приводит к развитию капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла и возникновению феномена артериоло-веноулярного шунтирования.

Спектральное разложение ЛДФ-граммы на составляющие позволило определить вклад различных ритмических составляющих флаксмоций в ЛДФ-грамме.

Исследование структуры ритмов колебаний перфузии крови в группе сравнения и пациентов с ДСТ с нормоемическим типом МЦ показало, что наиболее существенный вклад

в общую мощность спектра вносят низкочастотные ритмы (низкочастотный эндотелиальный ритм и вазомоторный ритм), что свидетельствовало о значительной модуляции потока крови со стороны сосудистой стенки, реализуемой через ее мышечный и эндотелиальный компоненты. Высокие значения ИФМ свидетельствовали об умеренном притоке крови в капиллярное русло и своевременном и адекватном оттоке.

Спектральные характеристики при гипоемическом типе отличались уменьшением амплитуды эндотелиального компонента (VLF) и вазомоторных колебаний (LF) по сравнению с аperiodическим типом и группой сравнения ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$  соответственно), что свидетельствует о повышенном тоне микрососудов вследствие активности симпатических адренергических волокон и увеличении периферического сосудистого сопротивления или повышенной жесткости сосудистой стенки. Это обусловило значительное снижение ИФМ при данном типе МЦ ( $p < 0,001$ ).

Анализ амплитудных частот при гиперемическом типе показал отсутствие различий значений амплитуд очень низкочастотного VLF- и LF-компонентов с группой сравнения, уровень которых оказался достаточно высок, что свидетельствует о выраженной дилатации. В то же время у данного типа ЛДФ-граммы, в отличие от остальных, максимальными оказались амплитуды дыхательных волн и пульсовых колебаний. Вследствие перераспределения ритмических характеристик в сторону увеличения пульсовых (CF) и дыхательных (HF) колебаний ИФМ у данных испытуемых оказался сниженным ( $p < 0,01$ ). Известно, что быстрые (высокочастотные) волны (HF) обусловлены распространением в микрососуды со стороны путей оттока крови волн перепадов давления в венозной части кровеносного русла и преимущественно связаны с дыхательными экскурсиями грудной клетки [1, 2].

Таким образом, значительные вклады пульсовых амплитудных значений в структуре ритмических колебаний, на фоне высокого значения эндотелиального компонента в общей мощности спектра свидетельствуют о повышенном притоке периферической крови, что обуславливает как повышенный приток со стороны артериол, так и несколько затрудненный отток со стороны венул и соответствует гиперемическому типу микрогемодинамики.

Одной из причин возрастания амплитуды дыхательной волны в ЛДФ-грамме может быть увеличение объема крови в веноулярном звене [1, 2]. Одной из причин увеличения амплитуды дыхательной волны у пациентов с ДСТ является снижение экскурсии грудной клетки вследствие диспластикозависимых изменений грудной клетки, позвоночника и диафрагмы. Таким образом, наличие амплитуды дыхательной волны в ЛДФ-грамме отражает выраженность венозного застоя, тяжесть торако-диафрагмального синдрома при ДСТ.

Спектральное разложение ЛДФ-граммы на составляющие позволило определить вклад различных ритмических составляющих флуксуций в ЛДФ-грамму и оценить патогенетические механизмы формирования различных типов микроциркуляции при ДСТ.

Разнообразие характеристик амплитудных частот свидетельствует об отсутствии адекватной перфузии тканей за счет снижения эластичности сосудистой стенки, о повышении периферического сосудистого сопротивления при гипоемическом типе и нарушении оттока крови из микроциркуляторного русла при гиперемическом типе МЦ у пациентов с ДСТ.

Различные типы МЦ имеют важное клиническое значение. При развитии патологического процесса, связанного с объемным дефицитом капиллярного кровотока, страдают тонкие механизмы, регулирующие транскапиллярный обмен, и, как следствие, обменные процессы в тканях. У пациентов с гипоемическим типом снижение интенсивности кровотока в обменных капиллярах приводит к развитию капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла, возникновению феномена артериоло-венулярного шунтирования и его последствий.

Гиперемическая форма МЦ, характеризующаяся усилением притока крови в микроциркуляторное русло, расширением микрососудов, повышением проницаемости сосудистой стенки, обусловлена влиянием быстрых (высокочастотных) волн со стороны путей оттока крови, волн перепадов давления в венозной части кровеносного русла, которые, по-видимому, являются отражением тяжести торако-диафрагмального синдрома при ДСТ.

Литературные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях микроциркуляции у пациентов с хроническими и острыми заболеваниями сердца, органов дыхания, артериальных сосудов, венозной недостаточностью, диабетом, у пациентов с различными конституциональными типами.

Применение ЛДФ у пациентов с ДСТ позволит оценить состояние и расстройства микроциркуляции, выделить их ведущий механизм, обнаруживать патологический процесс на более ранних стадиях, осуществлять объективный контроль за проводимыми лечебными мероприятиями и индивидуальным подбором фармакологических средств.

Применяемый метод способствует более глубокому пониманию патогенеза диспластикозависимых синдромов, оптимизации лечебных и профилактических мероприятий.

#### **Выводы:**

1. У 18,2% пациентов с ДСТ регистрируется нормоемический тип микроциркуляции, характеризующийся аperiодической ЛДФ-граммой с относительно высокими значениями показателя микроциркуляции и флукса, сбалансированностью механизмов регуляции

микротока с преобладанием активных модуляторов.

2. У 31,4% пациентов с ДСТ регистрируется гипоемический тип МЦ, характеризующийся монотонным характером колебаний, низкими показателями микроциркуляции и флакса, низкими значениями ИФМ преимущественно за счет эндотелиального и миогенного компонентов сосудистого тонуса.

3. В 51,4% случаев у пациентов с ДСТ регистрируется монотонный тип флаксмоций с относительно низким уровнем флакса и высоким показателем перфузии. Снижение ИФМ отмечается преимущественно за счет дыхательного и сердечного компонентов.

4. Разнообразие характеристик амплитудных частот свидетельствует об отсутствии адекватной перфузии тканей за счет снижения эластичности сосудистой стенки, повышении периферического сосудистого сопротивления при гипоемическом типе и нарушении оттока крови из микроциркуляторного русла при гиперемическом типе МЦ у пациентов с ДСТ.

### Список литературы

1. Абрамович С.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией [Текст] / С.Г. Абрамович, А.В. Машанская // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 57–59.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови [Текст]: методическое пособие для врачей / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин. — М.: Изд-во РУДН, 2012. — 31 с.
3. Лялюкова Е.А. Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Е.А. Лялюкова, С.И. Аксенов, Н.И. Орлова // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2012. — № 4. — С. 21–25.
4. Национальные рекомендации российского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [Текст] / А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — № 1. — С. 2–76.
5. Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Лялюкова Е.А. [и др.] // Лечащий врач. — 2016. — № 2. — С. 27–30.
6. Чуян Е.Н. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона: влияние на процессы микроциркуляции / Е.Н. Чуян, М.Ю. Раваева, Н.С. Трибрат // Физика живого. — 2008. — Т. 16, № 1. — С. 82–90.