

На правах рукописи

ДОЛГОВА ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА

**Особенности микроциркуляции сосудов кожи в зависимости от тяжести
клинического течения различных форм легочной гипертензии и
возможности воздействия терапии силденафилом у пациентов
идиопатической легочной гипертензией**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2017

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Мартынюк Тамила Витальевна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Федорович Андрей Александрович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Затейщиков Дмитрий Александрович**,
заведующий первичного сосудистого отделения в Государственном
бюджетном учреждении здравоохранения Городская клиническая больница
№51 Департамента здравоохранения города Москвы

Доктор медицинских наук, профессор **Подзолков Валерий Иванович**,
заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой
хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «07» сентября 2017 г. в 13:00 часов на
заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «РКНПК»
Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ
«РКНПК» Минздрава России, <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Легочная гипертензия (ЛГ) – патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое может иметь идиопатическую природу или осложнять течение заболеваний сердца и легких, характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и приводит к преждевременной гибели пациентов [Чазова И.Е., 2015].

Процессы, играющие ключевую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ, недостаточно изучены. Основой современного представления о патогенезе ЛГ является теория о решающем значении дисфункции эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов, что приводит к нарушениям легочной микроциркуляции (МЦ). Генерализованный характер дисфункции эндотелия сосудов у больных ЛГ различной этиологии предполагает нарушение МЦ не только в системе легочной артерии (ЛА), но и в периферическом сосудистом русле. Благодаря развитию неинвазивных высокотехнологичных методов диагностики, таких как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с вейвлет анализом осцилляций кровотока, компьютерная капилляроскопия (ККС) появилась возможность оценивать качественные и количественные изменения в микроциркуляторном русле (МЦР), с учетом особенностей его строения [Сиротин Б.З., 2008, Крупаткин А.И., 2013, Долгова Е.В., 2016]. Также представляется перспективным изучение параметров функционального состояния периферических сосудов у больных ЛГ по контурному анализу пульсовой волны при пальцевой фотоплетизмографии в пробе с реактивной гиперемией (ПФПГ) [Парфенов А.С., 2012]. Хотя ремоделирование мелких легочных артерий и нарушение легочной МЦ являются основными ключевыми элементами патофизиологии ЛГ, изменения периферической системной МЦ при ЛГ исследованы недостаточно. В связи с этим изучение состояние системы

МЦ кожи и влияние на него специфической терапии у больных с ЛГ различной этиологии представляется актуальным с научной и практической точки зрения.

Цель исследования: изучить показатели микроциркуляторных процессов в коже при различных формах ЛГ и оценить влияние силденафила на выявленные нарушения у больных с ИЛГ.

Задачи исследования:

1. Изучить и сопоставить вазомоторную функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии, пальцевой фотоплетизмографии в пробе с реактивной гиперемией с тяжестью клинического течения у больных с различными формами ЛГ, сопоставимых по функциональному классу ЛГ, и здоровых добровольцев.
2. Изучить и сопоставить показатели функционального состояния регуляторных механизмов микроциркуляторного русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии (констрикторные и дилататорный функциональные тесты) с тяжестью клинического течения у больных с различными формами ЛГ, сопоставимых по функциональному классу ЛГ, и здоровых добровольцев.
3. Изучить и сопоставить параметры капиллярного русла с тяжестью клинического течения у больных с различными формами ЛГ, сопоставимых по функциональному классу ЛГ, и здоровых добровольцев.
4. Оценить возможность медикаментозной коррекции выявленных нарушений периферического сосудистого русла по данным лазерной доплеровской флоуметрии, пальцевой фотоплетизмографии в пробе с реактивной гиперемией и компьютерной капилляроскопии на фоне 16-недельной терапии силденафилом у больных с идиопатической легочной гипертензией.
5. Сопоставить влияние 16-недельной терапии силденафилом на взаимосвязь микроциркуляторных процессов с динамикой показателей функционального статуса (функциональный класс, тест 6-ти минутной

ходьбы с оценкой индекса по Боргу), параметров гемодинамики (давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, сердечный выброс) и гуморального статуса (эндотелин-1, тромбоксан В₂, 6-кето-простагландин F1 α , метаболиты NO, N-терминального мозгового натрийуретического пептида) у больных с идиопатической легочной гипертензией.

Научная новизна.

Впервые у больных с различными формами ЛГ проведен сравнительный анализ вазомоторной функции эндотелия сосудов различного калибра с оценкой функционального состояния механизмов регуляции кровотока в системе большого круга кровообращения (БКК). Впервые по данным ЛДФ кожи обнаружено, что характерна повышенная констрикторная активность микрососудов БКК на ряд сосудосуживающих стимулов у больных с различными формами ЛГ.

Выявлена взаимосвязь функционального состояния периферического кровотока и МЦ и размера перикапиллярной зоны с тяжестью клинического течения при различных вариантах ЛГ.

Показано положительное влияние терапии силденафилом на показатели периферического кровообращения и функционального состояния регуляторных механизмов МЦ в коже и их взаимосвязь с клинико-функциональными, гемодинамическими показателями и гуморальным статусом у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и отрицательной фармакологической пробой (ОФП-).

Практическая значимость. Выявленные «маркеры» нарушений микроциркуляторного кровотока можно применять для оценки тяжести клинического течения ИЛГ: повышенная констрикторная готовность вследствие активации симпатической нервной системы при дыхательной пробе (ДП) отличает пациентов ИЛГ ОФП- от ИЛГ с положительной фармакологической пробой (ОФП+).

По данным ККС размер перикапиллярной зоны более 140 мкм можно предложить в качестве патогномоничного признака наличия у пациентов с

легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ).

Впервые показано, что 16-недельная терапия силденафилом у пациентов с ИЛГ ОФП- способствует достоверному улучшению вазомоторной функции эндотелия на уровне крупных артериол и прекапиллярных артериол, снижению констрикторной активности микрососудов кожи на все виды сосудосуживающих стимулов по данным ЛДФ. При невозможности выполнения катетеризации правых отделов сердца (КПОС) из-за противопоказаний или технических сложностей для оценки эффективности терапии силденафилом у пациентов с ИЛГ ОФП- можно рекомендовать проведение неинвазивного исследования микрососудистого русла кожи ЛДФ с функциональным тестированием, результаты которого позволяют делать заключение об эффективности действия препарата непосредственно на резистивные микрососуды и дополняют объективные показатели других неинвазивных методов исследования.

Личный вклад автора в получение результатов исследования. Автор выполнила поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Совместно с научными руководителями была поставлена цель исследования, для достижения которой определены задачи и выбраны методы их решения. В соответствии с критериями включения и исключения автор провела отбор пациентов, выполнила ЛДФ с функциональными тестами, ПФПГ и ККС с последующей обработкой данных и расчетом всех параметров, предусмотренных настоящим исследованием, составила базу данных, принимала участие в статистической обработке материала. Результаты проанализированы и сопоставлены с данными литературы. На основании полученных данных сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты исследования внедрены в практику отдела новых методов диагностики, отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца; отдела гипертонии НИИ

клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

Апробация диссертации. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России 17 апреля 2017 года (протокол № 1). Диссертация рекомендована к защите.

Основные результаты диссертации представлены на международных и российских конференциях: 25-ая Европейская конференция по гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2015), 28-й Европейский конгресс по микроциркуляции (Пиза, 2015), 10-я и 11-я Международные конференции по микроциркуляции и гемореологии (Ярославль, 2015 и 2017), XIX сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2015), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015), 24-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 3 из которых в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 154 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 отечественных и иностранных источников. Диссертация содержит 32 таблицы и 18 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 100 пациентов с верифицированным диагнозом ЛГ, из них: 28 пациентов с ИЛГ (24 женщины и 4 мужчин в возрасте $39,8 \pm 13,2$ с дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) 381 ± 125 м), 25 – с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ)

(19 женщин и 6 мужчин в возрасте $48,8 \pm 14,2$ с ДбМХ 325 ± 132 м), 22 – с ЛАГ-СЗСТ (21 женщина и 1 мужчина в возрасте $50,1 \pm 14,7$ с ДбМХ 350 ± 155 м), 25 – с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС) (23 женщины и 2 мужчин в возрасте $41,6 \pm 15,8$ с ДбМХ 356 ± 93 м). Критериями включения в исследование явились ФК ЛГ I-III (ВОЗ), ДбМХ более 50 м, стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии в течение последних 6 месяцев с возможностью отмены лекарственной терапии вазоактивными препаратами (антагонисты кальция, нитраты, бета-блокаторы, диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простаноиды) на 24-36 часов. Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев (19 женщин и 6 мужчин) в возрасте $39,3 \pm 10,0$ лет.

Дизайн исследования. Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась по стандартному протоколу на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США), в В- и М-режимах с использованием доплеровского метода, оснащенной специальным пакетом программ для записи и обработки изображений Echoras, GE. Оценивались следующие показатели: диаметр левого и правого предсердия, аорты; конечно-систолический и конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), толщину передней стенки и передне-задний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ), диаметр устья, ствола ЛА и ее ветвей; фракцию выброса левого желудочка по Симпсону, FAS; пик E, пик A и их соотношение E/A; проводился расчет уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА).

Магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов выполнялась 25 пациентам с ЛАГ-ВПС, на томографе "Magnetom Avanta" 1,5T (Siemens, Германия) для исключения наличия врожденных и приобретенных

пороков сердца со сбросом крови слева направо и определением легочно-сосудистого соотношения.

Мультиспиральная компьютерная томография легких с ангиопульмонографией и ЭКГ-синхронизацией проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе "Aquilion" (Toshiba, Япония) для исключения врожденных пороков сердца, интерстициальных заболеваний, патологии крупных сосудов, возможной тромбоэмболии в систему ЛА или выявления реканализованных тромбов.

Тест 6-минутной ходьбы с оценкой степени выраженности одышки по шкале Борга выполнялся для определения толерантности к физическим нагрузкам и ФК ЛГ.

КПОС с ОФП – катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с острой фармакологической пробой (ОФП) с ингаляционным NO для верификации диагноза ЛГ и оценки тяжести гемодинамических нарушений, использовался аппарат Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Во время процедуры проводилась прямая манометрия с определением давления в правых предсердии и желудочке, СДЛА, среднего давления (ДЛАср) и давления заклинивания в ЛА с применением катетера Сван-Ганца и расчет показателей сердечного выброса (СВ), ударного объема (УО) и общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС).

Все инструментальные методы исследования периферического кровотока и микроциркуляции выполнялись на второй день поступления в стационар в первой половине дня (9:00-13:00).

ЛДФ кожи предплечья с функциональными пробами проводилась в положении лежа на спине в области наружной поверхности левого предплечья (на 2-3 см проксимальнее лучезапястного сустава) после 15-ти 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 ($\lambda=800$ нм), со встроенным стандартным пульсоксиметром, и блоком ЛАКК-ТЕСТ (НПП «ЛАЗМА», Россия), который

позволяет поддерживать температуру в области исследования на постоянном уровне (32°C). ЛДФ выполнялась в следующем объеме и последовательности: 1) базальная перфузия с амплитудно-частотным вейвлет-анализом осцилляций кровотока, который позволяет оценивать функциональную активность основных регуляторных механизмов модуляции микрокровотока: активных (эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам)) и пассивных (венулярного (Ав) и кардиального (Ас)) [Stefanovska A., 1999, Bernjak A., 2008]; 2) констрикторная дыхательная проба (ДП); 3) холодовая констрикторная проба (ХП); 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 5) дилататорная проба с 5-минутной артериальной окклюзией (АО) [Бойцов С.А., 2009]. Значения уровня перфузии и амплитуды звеньев модуляции кровотока оценивали в условных перфузионных единицах (пф) [Borgos J., 1994, Stefanovska A., 1999]. После записи исходного кровотока во время ДП выполнялась 15-секундная задержка дыхания на высоте быстрого глубокого вдоха. При ХП – охлаждение кожи в области исследования до +5°C со скоростью 1°C/сек на протяжении 1 минуты. При ВО в манжете, расположенной на плече, поднимали давление до 40-50 мм рт.ст. на 1 минуту. Относительную величину констрикции рассчитывали по формуле $\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \times 100\%$, где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень исходной перфузии, $M_{\text{мин}}$ – минимальный уровень перфузии при проведении пробы. Для выполнения АО быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенной на плече, до значений выше САД испытуемого на 50 мм рт.ст., удерживая его на 5 минут. Затем проводили быструю декомпрессию с регистрацией характера восстановления перфузии и оценкой степени максимального прироста перфузии $\Delta M = M_{\text{макс}} / M_{\text{баз}} \times 100\%$, где $M_{\text{баз}}$ – средний уровень исходной перфузии, $M_{\text{макс}}$ – максимальный уровень перфузии в пробе, за $t_{\text{мах}}$ (сек) принимали время от декомпрессии до достижения $M_{\text{макс}}$.

Пальцевая фотоплетизмография в пробе с реактивной гиперемией по методу Парфенова А.С. проводилась на двухканальном аппарате АПК «АнгиоСкан-01» (Россия), регистрировался сигнал с двух установленных на

пальцах датчиков, манжета для окклюзии помещалась на одном плече, а контралатеральная рука служила контролем. Для обработки и оценки амплитуды выбирались 5 одинаковых пульсовых волн. Затем выполнялась 5-минутная окклюзия плечевой артерии путем повышения давления в манжете тонометра, расположенной на плече, до значений выше САД испытуемого на 50 мм рт.ст. Фотоплетизмографический сигнал формируется при изменении пульсового объема кровотока с увеличением оптической плотности лоцируемого участка за счет пульсового изменения количества гемоглобина в ближней инфракрасной области спектра. Рассчитывали значения индекса окклюзии по амплитуде (величина $> 2,0$ свидетельствует о сохранной функции эндотелия на уровне крупных артериол) и индекса окклюзии по фазовому сдвигу (величина > 10 мс свидетельствует о сохранной функции эндотелия на уровне магистральных артерий крупного калибра) [Bonetti PO, 2004, Парфенов А.С., 2012].

Компьютерная капилляроскопия. Параметры капиллярного кровотока оценивали в положении сидя в области ногтевого ложа 4 пальца левой кисти при помощи компьютерного капилляроскопа КАПИЛЛЯРОСКАН-1 (ООО «Новые Энергетические Технологии», Россия), который позволяет оценивать капиллярное русло при увеличении $\times 380$, с разрешающей способностью 0,8 мкм в поле зрения 500×400 мкм, размер перикапиллярной зоны – линейный размер от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка в микрометрах (мкм).

Лабораторные методы исследования. Всем больным проводилось определение уровней NT-proBNP в сыворотке иммуноферментным методом (Total NO/Nitrite/ Nitrate Assay R&D Systems (США), продуктов метаболизма оксида азота (NO) методом ВЭЖХ на хроматографе фирмы Shimadzu, Япония, уровня эндотелина-1 в сыворотке методом твердофазного ИФА с помощью диагностических наборов соответственно Biomedica (Германия), метаболитов простациклина (тромбоксан В2 и 6-кето-простагландин F1 α) в сыворотке

крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов компании AssayDesigns (США).

По результатам ОФП пациенты ИЛГ были разделены на две группы: 11 пациентов, у которых ДЛАСр в процессе пробы снижалось на ≥ 10 мм рт.ст. (до 40 мм рт.ст. и менее) и отсутствовало снижение СВ составили группу ИЛГ ОФП+. Пациенты с отсутствием данной динамики (n=17, 3 мужчин и 14 женщин, $40,9 \pm 14,5$ лет) составили группу ИЛГ ОФП-, которым исходно и через 16 недель ЛАГ-специфической терапии силденафилом проводили комплексное обследование, которое включало ДБМХ, ЭХОКГ, КПОС, определение вазоактивных медиаторов в крови. Пациенты силденафил принимали в начальной дозе 10 мг 3 раза в сутки и при удовлетворительной переносимости с титровали до 20 мг через 2 недели, до 40 мг через 4 недели, до 80 мг 3 раза в сутки на 8 неделе. В связи с развитием гипотонии и потребностью в комбинированной ЛАГ-специфической терапии 4 пациента были выведены из исследования и исключены из заключительного анализа. Все пациенты получали стандартную терапию антикоагулянтами, антиагрегантами, диуретическими препаратами, дилтиаземом, сердечными гликозидами.

Статистическая обработка данных. Вид распределения количественных признаков анализировался при помощи теста Shapiro-Wilk's W. При сравнении групп для измерения уровня достоверности различий использовался непараметрический метод Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Для сравнения групп до и после терапии использовался парный критерий Вилкоксона. Корреляции рассчитывались параметрическим методом Пирсона, а также непараметрическим - Спирмена. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. При описании количественных показателей с ненормальным распределением применялись медианы с интерквартильным размахом (Median[LQ;UQ]). Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи

критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для таблиц 2x2. С целью определения разделяющих значений показателя ПЗ для пациентов с различными формами ЛГ выполнен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональный и гемодинамический статус больных с ЛГ различной этиологии. При анализе клинических характеристик групп ЛГ различной этиологии средняя ДбМХ была сопоставимой во всех группах, что рассматривалось в качестве определяющего фактора, как маркера тяжести заболевания. При оценке ФК в группе ХТЭЛГ наибольшей была доля больных с III ФК, а в группе ЛАГ-ВПС отмечались более высокие ($p < 0,05$) уровни ДЛ_{Аср} - $63,52 \pm 17,97$ мм рт.ст и процент насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO_2) $63,5 \pm 7,0\%$ по данным КПОС относительно других форм ЛГ, что обусловлено наличием системно-легочного шунтирования. По данным КПОС сатурация кислорода в артериальной крови ($Сао_2$) была наибольшей ($p < 0,05$) в группе ИЛГ, а наименьшей – при ЛАГ-СЗСТ и ЛАГ-ВПС (табл.1).

Таблица 1. Клинико-функциональный и гемодинамический статус больных с ЛГ различной этиологии

| Показатели | Группа ИЛГ (n=28) | Группа ХТЭЛГ (n=25) | Группа ЛАГ- ВПС (n=25) | Группа ЛАГ- СЗСТ (n=22) |
|--|-----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Функциональный статус | | | | |
| ФК (ВОЗ) | $1,87 \pm 0,74^{1,3}$ | $2,48 \pm 0,73^1$ | $2,32 \pm 0,75$ | $2,36 \pm 0,79^3$ |
| ДбМХ, м | 381 ± 125 | 325 ± 132 | 356 ± 93 | 350 ± 155 |
| Катетеризация правых отделов сердца | | | | |
| ДЛ _{Аср} (мм рт.ст.) | $52,68 \pm 13,1^2$ | $46,80 \pm 17,2^4$ | $63,52 \pm 17,97^{2,4,6}$ | $46,41 \pm 14,95^6$ |
| Са _{о2} (%) | $96,1 \pm 3,9^{2,3}$ | $95,0 \pm 3,6$ | $93,2 \pm 5,0^2$ | $92,6 \pm 5,4^3$ |
| Sv _{о2} (%) | $61,6 \pm 9,1^1$ | $57,0 \pm 7,8^{1,4}$ | $63,5 \pm 7,0^{4,6}$ | $56,7 \pm 6,7^6$ |
| СИ (л/мин/м ²) | $2,15 \pm 0,62$ | $1,96 \pm 0,53$ | $2,17 \pm 0,47$ | $2,25 \pm 0,73$ |
| ОЛСС (дин×с×см ⁻⁵) | $1826,8 \pm 999,4$ | $1797,4 \pm 862,3$ | $1674,0 \pm 697,5$ | $1430,5 \pm 1010,9$ |

¹ p ИЛГ-ХТЭЛГ <0,05, ² p ИЛГ-ЛАГ-ВПС <0,05, ³ p ИЛГ-ЛАГ-СЗСТ <0,05, ⁴ p ХТЭЛГ-ЛАГ-ВПС <0,05, ⁵ p ХТЭЛГ-ЛАГ-СЗСТ <0,05, ⁶ p ЛАГ-ВПС-ЛАГ-СЗСТ <0,05

Большинство пациентов с ИЛГ ОФП- имели II и III ФК, а в группе с ИЛГ ОФП+ преобладали пациенты I ФК (64%), а пациенты III ФК отсутствовали ($p=0,002$). ДбМХ была значительно больше у пациентов с ОФП+ в среднем на 120,7 м ($p=0,02$) относительно пациентов с группой ИЛГ ОФП-. По данным КПОС отмечались более существенное повышение СДЛА, ДЛАСр, ОЛСС и более низкие показатели SaO_2 , SvO_2 , УО были обнаружены у пациентов с ИЛГ ОФП- в сравнении с ИЛГ ОФП+ ($p<0,05$). Так, в группе ИЛГ ОФП- по сравнению с ИЛГ ОФП+ СДЛА в среднем было выше на 20,6 мм рт.ст. ($p=0,01$), ДЛАСр - на 13,4 мм рт.ст ($p=0,01$), ОЛСС - на 1163,3 дин \times с \times см $^{-5}$ ($p=0,003$), УО был в среднем ниже на 14,7 мл ($p=0,03$), SaO_2 - на 3,5 % ($p=0,04$), SvO_2 - на 9,5 % ($p=0,01$).

Показатели нейрогуморального статуса у больных с различными формами ЛГ. Выявлены следующие достоверные различия ($p<0,05$) у пациентов с ХТЭЛГ: наименьший уровень тромбоксана В2 - 140,1 [116,0;227,6] пг/мл по сравнению с больными ИЛГ - 291,0 [107,0;615,0] и ЛАГ-СЗСТ - 244,0 [64,0;543,0] пг/мл, наибольший уровень 6-кето-Пг F1 α -227,0 [137,0;309,0] пг/мл относительно остальных групп и наибольшее значение концентрации ЭТ-1 - 0,72 [0,22;1,25] относительно пациентов с ИЛГ - 0,32 [0,22;1,08] и ЛАГ-ВПС 0,34 [0,22;0,97] фмоль/л. Наибольшее ($p<0,05$) значение концентрации NT-proBNP 1480,0 [820,6;1911,0] пг/мл обнаружено в группе ЛАГ-ВПС по сравнению с ХТЭЛГ и ЛАГ-СЗСТ, что обусловлено достоверным более высоким уровнем СДЛА. Уровень NO был сопоставим во всех группах.

При разделении пациентов с ИЛГ в зависимости от статуса вазореактивности: в группе ОФП+ обнаружены достоверно более низкие показатели NT-proBNP – в среднем ниже на 1415,0 пг/мл ($p=0,0002$) и более высокая концентрация метаболитов NO в крови - в среднем выше на 18,4 пг/мл ($p=0,08$), в сравнении ИЛГ ОФП-.

Оценка вазомоторной функции эндотелия сосудов периферического кровообращения и микроциркуляции кожи.

Результаты пальцевой фотоплетизмографии в пробе с реактивной гиперемией. По результатам ПФПГ индекс окклюзии по амплитуде был ниже нормы у больных ЛГ в целом ($n=100$) ($p=0,00001$), а также в группах ХТЭЛГ, ЛАГ-ВПС, ЛАГ-СЗСТ, ИЛГ ОФП- ($p<0,05$), по сравнению со здоровыми лицами и ИЛГ ОФП+, что свидетельствует о наличии нарушений вазореактивности эндотелия на уровне крупных артериол пальцевой фаланги руки. Индекс окклюзии по фазовому сдвигу не различался во всех группах ЛГ, в том числе ИЛГ, независимо от вазореактивности, что говорит о сохранной вазомоторной функции эндотелия крупных резистивных артерий верхней конечности.

Результаты лазерной доплеровской флоуметрии. При исследовании функции прекапиллярных артериол с доминирующим гуморальным контуром регуляции сосудистого тонуса, у общей группы пациентов с ЛГ методом ЛДФ значимых различий базальных показателей не обнаружено, за исключением ($p=0,03$) повышения амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока A_v ($0,17\pm 0,16$ пф) по сравнению со здоровыми лицами ($0,13\pm 0,07$ пф). В группе ЛАГ-ВПС выявлены ($p<0,05$) более высокие значения амплитуды миогенных вазомоций прекапиллярных артериол A_m $0,49\pm 0,43$ пф в сравнении с группами ХТЭЛГ, ЛАГ-СЗСТ и здоровыми добровольцами и недостоверный тренд в группе ЛАГ-ВПС к увеличению амплитуды эндотелиальных A_e ($p=0,07$) и нейрогенных A_n ($p=0,08$) вазомоций, что приводит к ($p<0,05$) увеличению амплитуды пульсовых колебаний кровотока (A_c) $0,14\pm 0,08$ пф относительно групп ХТЭЛГ, ИЛГ и группы контроля. В итоге, механизм компенсации, заключающийся в увеличении объема притекающей артериальной крови в обменное звено, что позволяет в условиях гипоксии поддерживать тканевой гомеостаз на должном уровне. Мы получили закономерное увеличение ($p<0,05$) амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока A_v $0,24\pm 0,18$ пф в группе ЛАГ-ВПС, как и в общей группе ЛГ, отражающую степень веноулярного полнокровия.

Как в общей группе ЛГ, так и ИЛГ, выявлены различия по сравнению со здоровыми лицами: более выраженный констрикторный ответ при ХП ($p=0,02$), обусловленный активацией симпатической нервной системы, и более выраженная констрикторная реакция при развитии веноуло-артериолярного рефлекса ($p=0,005$) при ВО без вовлечения симпатической системы. При ЛДФ более низкий показатель тканевой SO_2 в покое и более выраженная констрикторная реакция прекапиллярных артериол демонстрировала различия при ВО у пациентов с ЛАГ-ВПС в сравнении с другими группами ЛГ с последующем компенсаторным уменьшением дилататорного резерва у больных ЛАГ-ВПС в АО ($p<0,05$).

У больных ИЛГ ОФП- выявлена повышенная констрикторная реакция при ДП на 13,3% ($p=0,04$), удлинение времени развития дилататорного ответа при АО в сравнении с группой с сохранной вазореактивностью и группой контроля ($p=0,05$), также получена повышенная констрикторная реакция на 15,7% у пациентов с ИЛГ и отрицательной острой фармакологической пробой по сравнению со здоровыми лицами при ХП ($p=0,02$) и при ВО на 14,7% ($p=0,04$) (табл.2).

Таблица 2. Сопоставление показателей функциональных проб по данным ЛДФ кожи предплечья у больных ИЛГ ОФП-, ИЛГ ОФП+ и группы контроля

| Показатели | | ИЛГ ОФП- (n=17) | ИЛГ ОФП+ (n=11) | ГК (n=25) | P_{1-2} | P_{1-3} | P_{2-3} |
|------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------|-------------|--------------|-----------|
| $SO_2(\%)$ | | 95,1±3,1 | 97,5±1,3 | 97,2±1,1 | 0,03 | 0,009 | 0,98 |
| ДП | $\Delta M(\%)$ | 51,0±14,3 | 34,8±12,7 | 37,7±16,5 | 0,04 | 0,04 | 0,89 |
| ХП | $\Delta M(\%)$ | 57,8±16,8 | 46,5±12,2 | 42,1±17,9 | 0,25 | 0,02 | 0,81 |
| ВО | $\Delta M(\%)$ | 59,9±15,5 | 57,1±15,9 | 45,2±17,9 | 0,92 | 0,04 | 0,22 |
| АО | $\Delta M(\%)$ | 356,8±98,0 | 370±152,6 | 340,2±88,8 | 0,95 | 0,89 | 0,79 |
| | t (сек) | 29,0±15,8 | 17,3±8,0 | 19,7±8,9 | 0,05 | 0,05 | 0,87 |

p_{1-2} – ИЛГ ОФП- / ИЛГ ОФП+; p_{1-3} – ИЛГ ОФП- / ГК; p_{2-3} – ИЛГ ОФП+ / ГК.

Оценка параметров капиллярного русла по данным ККС. При анализе данных ККС размер перикапиллярной зоны (ПЗ) в общей группе ЛГ был выше на 11,7 мкм ($p=0,05$) в сравнении со здоровыми лицами. При анализе данных ККС в группах ЛГ различной этиологии значимое ($p<0,05$) увеличение перикапиллярной зоны в среднем до 160,8 мкм было лишь у больных с ЛАГ-СЗСТ, а в остальных группах (ИЛГ, ХТЭЛГ, ЛАГ-ВПС) размеры перикапиллярной зоны были сопоставимы с контролем (рис.1).

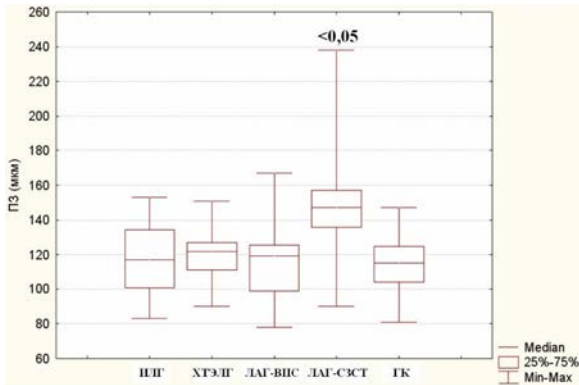


Рисунок 1. Сопоставление размеров ПЗ у группы больных ЛГ и здоровых лиц (ГК).

При помощи ROC-анализа выявлено собственное критическое значение показателя перикапиллярной зоны, разделяющее больных с наличием ЛАГ-СЗСТ. Таким значением оказалась величина 140 мкм с чувствительностью 92% и специфичностью 85% (рис.2). Площадь под кривой составила 0,89.

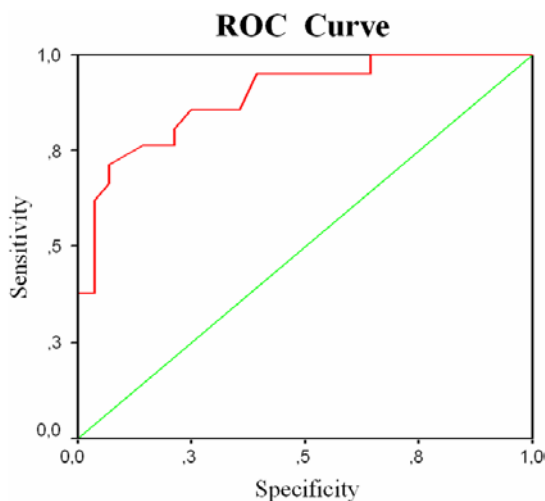


Рисунок 2. ROC-кривые чувствительности и специфичности ПЗ в выявлении больных с ЛАГ-СЗСТ.

| Площадь под кривой | Стандартная ошибка | Нижний уровень ДИ | Верхний уровень ДИ |
|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 0,89 | 0,047 | 87 | 99 |

При оценке результатов ККС в группах ИЛГ ОФП+, ИЛГ ОФП- и группы контроля размеры перикапиллярной зоны достоверно не различались.

Взаимосвязи между показателями микроциркуляции, функциональными, гемодинамическими и нейрогуморальными параметрами у больных различными формами ЛГ.

В общей группе больных с различными формами ЛГ, ИЛГ и ИЛГ ОФП-установлены значимые корреляции степени веноулярного полнокровия Ав по данным ЛДФ кожи предплечья и перикапиллярной зоны по данным ККС с параметрами ЭхоКГ, КПОС, ФК, ДБМХ и гуморальным статусом (рис. 3 и табл.3).

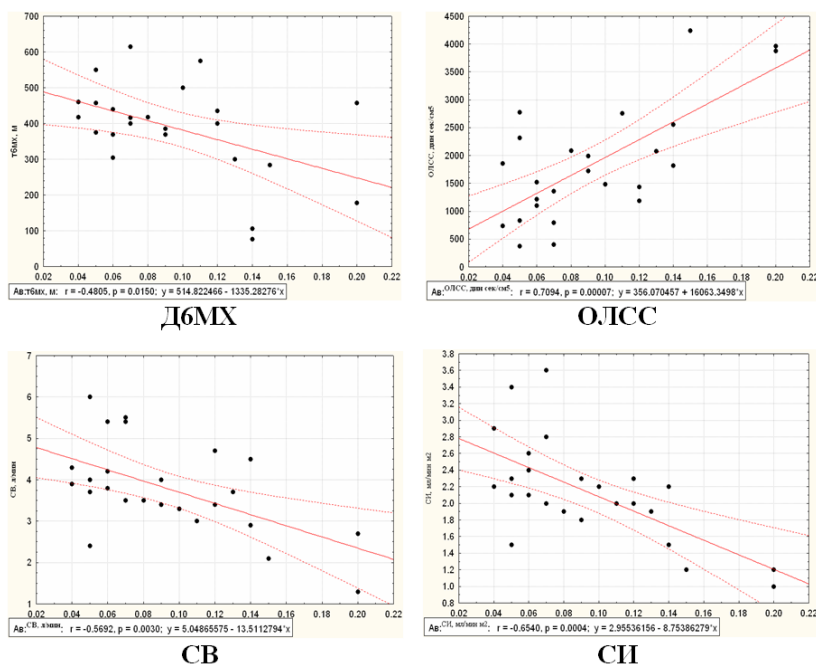


Рисунок 3. Взаимосвязи степени веноулярного полнокровия Ав с ДБМХ и параметрами КПОС у больных ИЛГ.

Таким образом, в рамках настоящего исследования у больных с различными формами ЛГ проведен сравнительный анализ вазомоторной функции эндотелия сосудов различного калибра в системе БКК: магистральных артериях верхней конечности, крупных и прекапиллярных артериолах, капиллярах МЦР с оценкой функционального состояния различных механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока. Применение различных методов исследования периферического кровотока и МЦ в системе БКК у пациентов с ЛГ позволило получить результаты, которые не позволяют поддержать гипотезу о генерализованном характере нарушения функции эндотелия. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что вазомоторная дисфункция эндотелия выявляется лишь на уровне крупных

артериол, в которых доминирует симпатический (адренергический) механизм регуляции тонуса. На уровне прекапиллярных артериол (<30 мкм), где преобладает гуморальный механизм регуляции тонуса, и на уровне магистральных артериальных сосудов мышечного типа верхней конечности, данных за вазомоторную дисфункцию эндотелия не получено.

Таблица 3. Взаимосвязь степени веноулярного полнокротвия Ав по данным ЛДФ и перикапиллярной зоны по данным ККС с параметрами ЭхоКГ, КПОС и функциональным статусом пациентов с ЛГ, ИЛГ и ИЛГ ОФП-.

| Параметры | Общая группа ЛГ n=100 | | | | ИЛГ n=28 | | ИЛГ ОФП- n=17 | |
|------------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------------|--------|------------------|-------|
| | Ав | | ПЗ | | Ав | | Ав | |
| | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Svo ₂ , % | -0,26 | 0,02 | -0,33 | 0,003 | -0,44 | 0,03 | -0,53 | 0,05 |
| СИ, л/мин/м ² | н/д | н/д | н/д | н/д | -0,59 | 0,001 | -0,71 | 0,003 |
| ОЛСС, дин×с×см ⁻⁵ | н/д | н/д | н/д | н/д | 0,71 | 0,0007 | 0,53 | 0,04 |
| Объем ПП, мл | 0,23 | 0,03 | 0,30 | 0,02 | н/д | н/д | н/д | н/д |
| ПЖ ПЗР, мм | 0,22 | 0,04 | 0,22 | 0,04 | н/д | н/д | н/д | н/д |
| ФК, п | 0,30 | 0,003 | н/д | н/д | 0,57 | 0,001 | 0,62 | 0,01 |
| ДбМХ, м | -0,29 | 0,005 | н/д | н/д | -0,43 | 0,003 | -0,50 | 0,04 |
| NT-proBNP, пг/мл | 0,30 | 0,01 | 0,31 | 0,01 | н/д | н/д | н/д | н/д |

Динамика показателей периферического кровообращения, параметров гемодинамики, нейрогуморального статуса у больных ИЛГ на фоне терапии силденафилом. По завершению 16-недельного курса терапии силденафил продемонстрировал способность позитивно влиять на толерантность к физической нагрузке у данной группы пациентов — отмечается существенный прирост с тенденцией к достоверности ДбМХ в среднем на 69 м, улучшение ФК (число пациентов с I ФК увеличилось с 12% до 31%, число пациентов с II ФК и III ФК уменьшилось с 53% до 38% и с 35% до 31% соответственно). Достоверно улучшились параметры центральной

гемодинамики по данным ЭхоКГ (СДЛА, КДР ЛЖ) и по данным КПОС (СИ, Svo₂), а также отмечалось существенное уменьшение уровня прогностически значимого параметра NT-proBNP. Показатели 6-кето-PGF1 α и NO имели тенденцию к повышению при лечении силденафилом.

По данным ПФПГ на фоне 16-недельной терапии силденафилом у пациентов с ИЛГ ОФП- было выявлено ($p=0,05$) улучшение вазореактивности эндотелия крупных артериол пальцевой фаланги. Уже через 8 недель приема силденафила отмечается ($p<0,05$) положительная динамика вазомоторной активности эндотелия микрососудов: увеличение амплитуд нейрогенных Ан, респираторно обусловленных Ав, пульсовых Ас вазомоций и недостоверный положительный тренд к увеличению амплитуды миогенных вазомоций Ам. На фоне приема силденафила отмечается уменьшение констрикторного ответа ($p=0,04$) на 16-й неделе терапии с 51% до 37% при ДП и с 59,9% до 47,7% ($p=0,04$) при ВО, недостоверно при ХП с 57,8% до 49%, укорочение времени развития максимальной дилатации микрососудов при АО на 11,5 с ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЛГ различной этиологии вазомоторная дисфункция эндотелия выявляется исключительно на уровне крупных артериол по данным пальцевой фотоплетизмографии, где доминирует нейрогенный (симпатический) контур регуляции сосудистого тонуса.
2. По данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи у больных с ЛГ различного генеза нарушений эндотелиального, нейрогенного и миогенного компонентов тонуса прекапиллярных артериол не выявлено. Исключение составляют пациенты с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца, у которых отмечается снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров ($p<0,05$).

3. У пациентов с различными формами ЛГ по данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи отмечается повышенная констрикторная активность микрососудов большого круга кровообращения на холодовое воздействие ($p=0,02$) и при активации веноартериолярного рефлекса ($p=0,005$) без нарушений дилататорного резерва.
4. По данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи у пациентов с идиопатической ЛГ степень веноулярного полнокровия A_v коррелировала с величиной общего легочного сосудистого сопротивления ($r=0,71$, $p=0,00007$), сердечного выброса ($r=-0,57$, $p=0,003$), сердечного индекса ($r=-0,65$, $p=0,0004$) по данным катетеризации правых отделов сердца и дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы ($r=-0,48$, $p=0,02$).
5. У пациентов идиопатической ЛГ с отрицательной острой фармакологической пробой выявлена повышенная констрикторная активность гладкомышечных клеток резистивных микрососудов при дыхательной пробе в отличие от пациентов с сохранным резервом вазореактивности.
6. Размер перикапиллярной зоны по данным капилляроскопии у пациентов с различными формами ЛГ достоверно коррелирует с объемом правого предсердия ($r=0,30$, $p=0,02$), передне-задним размером правого желудочка по данным эхокардиографии ($r=0,22$, $p=0,04$), уровнем NT-proBNP ($r=0,31$, $p=0,01$) и SvO_2 по данным катетеризации правых отделов сердца ($r=-0,33$, $p=0,003$).
7. 16-недельная терапия силденафилом у больных идиопатической ЛГ способствовала улучшению вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла по данным лазерной доплеровской флоуметрии кожи, снижению констрикторной активности микрососудов кожи при дыхательной пробе на 14% ($p<0,05$), при холодной пробе на 9% ($p<0,05$), при венооклюзионной пробе на 12% ($p<0,05$), повышению их реакции на дилататорный стимул на 40% ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с идиопатической ЛГ при проведении лазерной доплеровской флоуметрии кожи повышение констрикторной активности вследствие активации симпатической нервной системы при дыхательной пробе и удлинение времени развития максимальной дилатации при постокклюзионной реактивной гиперемии указывает на отрицательную острую фармакологическую пробу.
2. У больных идиопатической ЛГ выявленная эндотелиальная дисфункция на уровне крупных артериол по данным пальцевой фотоплетизмографии в пробе с реактивной гиперемией указывает на отрицательную отрицательную острую фармакологическую пробу.
3. Увеличение размера перикапиллярной зоны более 140 мкм при капилляроскопии может указывать у пациентов с ЛГ на наличие легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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 / **Е.В. Долгова**, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова. / Евразийский кардиологический журнал. / 2016 - №2 - С. 58-67.
2. Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных с легочной гипертензией различной этиологии / **Е.В. Долгова**, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова. / Системные гипертензии. – 2016 - № 3 - С. 35-41.
3. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи у больных с идиопатической легочной гипертензией на фоне терапии силденафилом по данным лазерной доплеровской флоуметрии / **Е.В. Долгова**, А.А. Федорович,

Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова. / Кардиологический вестник. – 2016 - № 4 - С. 42-50.

4. Особенности микроциркуляторного кровотока в коже у больных с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / **Е.В. Долгова**, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова. / Тезисы XIX сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 18-20 мая 2015 г.) – Москва 2015 – С. 12.

5. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / **E.V. Dolgova**, A.A. Fedorovich, T.V. Martynyuk, A. N. Rogoza, I.Ye. Chazova, U.V. Zhernakova. / Journal of Hypertension. – June 2015 – Vol. 33 – e-Supplement 1 – ESH 2015 Abstract Book – P. 4106.

6. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension assessed by laser doppler flowmetry / **E. Dolgova**, T. Martynyuk, A. Rogoza, I. Chazova / Journal of Vascular Research. – 2015 – Vol. 52 – e-Supplement 1 – P. 33.

7. Изучение микроциркуляторного кровотока в коже по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных с идиопатической легочной гипертензией / **Е.В. Долгова**, А.А. Федорович, Т.В. Мартынюк, А.Н. Рогоза, И.Е. Чазова. / Тезисы III Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 22-25 сентября 2015 г.) – Москва 2015 – С. 218-219.

8. Особенности микроциркуляторного кровотока в коже по данным ЛДФ у больных с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от вазореактивности в острой фармакологической пробе / **Долгова Е.В.**, Федорович А.А., Мартынюк Т.В., Рогоза А.Н., Чазова И.Е. / Сборник материалов X Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 5-8 июля 2015 г.) – Ярославль 2015 – С. 40.

Список сокращений

- NT-proBNP** – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид
- NO** – оксид азота
- SO₂/Sao₂/Svo₂** – насыщение крови кислородом/насыщение артериальной/венозной крови кислородом
- АО** – проба с артериальной окклюзией
- БКК** – большой круг кровообращения
- ВО** – проба с венозной окклюзией
- ДБМХ** – дистанция в тесте 6-ти минутной ходьбы
- ДЛА_{cp}/СДЛА** – среднее/систолическое давление в легочной артерии
- ДП** – дыхательная проба
- ИЛГ** – идиопатическая легочная гипертензия
- КДР ЛЖ** – кончено-диастолический размер левого желудочка
- ККС** – компьютерная капилляроскопия
- КПОС** – катетеризация правых отделов сердца
- ЛА** – легочная артерия
- ЛАГ-ВПС** – легочная артериальная гипертензия при врожденных пороках сердца
- ЛАГ-СЗСТ** – легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани
- ЛДФ** – лазерная доплеровская флоуметрия
- ЛГ** – легочная гипертензия
- МЦ** – микроциркуляция
- МЦР** – микроциркуляторное русло
- ОЛСС/ЛСС** – общее легочное сосудистое сопротивление/легочное сосудистое сопротивление
- ОФП** – острая фармакологическая проба
- ОФП-/ОФП+** – отрицательная ОФП/ положительная ОФП
- ПЗ** – размер перикапиллярной зоны
- ПЗР ПЖ** – передне-задний размер правого желудочка
- ПП** – правое предсердие
- ПФПГ** – пальцевая фотоплетизмография в пробе с реактивной гиперемией
- СВ** – сердечный выброс
- СДЛА** – систолическое давление в легочной артерии
- УО** – ударный объем
- ФК** – функциональный класс
- ХП** – холодовая проба
- ХТЭЛГ** – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия