

## Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Русинов И. С.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

**Цель.** Изучить взаимосвязи основных механизмов регуляции микроциркуляции (МКЦ) и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** 80 пациентам с ХСН II-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association) было проведено исследование показателей МКЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии и эхокардиографических показателей внутрисердечной гемодинамики.

**Результаты.** Включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от клинико-морфологического паттерна ХСН: с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) (>50%) — 27 пациентов, промежуточной ФВ (ХСНпФВ) (40-50%) — 25 пациентов и низкой ФВ (ХСНнФВ) (<40%) — 28 пациентов. Сравнительный анализ выявил значимое снижение коэффициента вариации (Kv) во всех группах при отсутствии различий показателя МКЦ. Наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей было выявлено между миогенным компонентом частотного спектра регуляции МКЦ и показателями внутрисердечной гемодинамики: ФВ левого желудочка ( $r=0,351$ ,  $p<0,05$ ); конечно-диастолического размера ( $r=-0,492$ ,  $p<0,05$ ), конечно-систолического размера ( $r=-0,474$ ,  $p<0,05$ ), конечно-диастолического объема ( $r=-0,544$ ,  $p<0,05$ ), конечно-систолического объема ( $r=-0,449$ ,  $p<0,05$ ) и пр.

**Заключение.** У пациентов вне зависимости от ФВ левого желудочка наблюдается удовлетворительная перфузия, которая достигается за счет угнетения активных механизмов и компенсаторной активации пассивных механизмов регуляции МКЦ. Отмечается взаимосвязь развития ремоделирования миокарда и микроциркуляторной дисфункции.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, клинико-морфологические паттерны, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 08/07-2021

Рецензия получена 09/08-2021

Принята к публикации 13/09-2021



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Русинов И. С. Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2989. doi:10.15829/1728-8800-2021-2989

### Skin microcirculation in patients with heart failure with different left ventricular systolic dysfunction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Belyaev Yu. G., Rusinov I. S.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To study the relationship of mechanisms of microcirculation regulation and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure (HF).

**Material and methods.** In eighty patients with NYHA class II-IV HF, microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry and intracardiac hemodynamics — by echocardiography.

**Results.** The patients were divided into 3 groups depending on HF type: with preserved ejection fraction (CHpEF) (>50%) — 27 patients, mid-range EF (CHmrEF) (40-50%) — 25 patients, reduced EF (CHrEF) (<40%) — 28 patients. Comparative analysis revealed a significant decrease in the coefficient of variation (CV) in all groups without microcirculation differences. The greatest number of significant correlations was found between the myogenic component of microcirculation frequency range and the following echocardiographic parameters: left ventricular EF ( $r=0,351$ ,  $p<0,05$ ); end-diastolic dimension ( $r=-0,492$ ,  $p<0,05$ ), end-systolic dimension ( $r=-0,474$ ,

$p<0,05$ ), end-diastolic volume ( $r=-0,544$ ,  $p<0,05$ ), end-systolic volume ( $r=-0,449$ ,  $p<0,05$ ), etc.

**Conclusion.** In patients, regardless of left ventricular EF, satisfactory perfusion was obtained, which is achieved due to inhibition of active mechanisms and compensatory activation of passive mechanisms of microcirculation regulation. The relationship between the development of myocardial remodeling and microcirculatory dysfunction is noted.

**Keywords:** heart failure, clinical and morphological patterns, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

**Relationships and Activities:** none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N. A.\* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Belyaev Yu. G. ORCID: 0000-0002-0270-4111, Rusinov I. S. ORCID: 0000-0003-3414-9834.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dragomiretskaya\_n\_a@staff.sechenov.ru

Тел.: + (925) 519-56-50

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А.\* — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Беляев Ю. Г. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-0270-4111, Русинов И. С. — студент, ORCID: 0000-0003-3414-9834.]

\*Corresponding author: dragomiretskaya\_n\_a@staff.sechenov.ru

Received: 08/07-2021

Revision Received: 09/08-2021

Accepted: 13/09-2021

**For citation:** Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Belyaev Yu.G., Rusinov I.S. Skin microcirculation in patients with heart failure with different left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2989. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2989

Ад — амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ам — амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан — амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ас — амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона, Аз — амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, ИММ — индекс массы миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МКЦ — микроциркуляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПМ — показатель МКЦ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН<sub>нФВ</sub> — ХСН с низкой ФВ, ХСН<sub>пФВ</sub> — ХСН с промежуточной ФВ, ХСН<sub>сФВ</sub> — ХСН с сохраненной ФВ, ЭхоКГ — эхокардиография, -ческие, К<sub>v</sub> — коэффициент вариации, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, NYHA — New York Heart Association, σ — среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), определяемая Клиническими рекомендациями ОССН/РКО/РНМОТ (Общество специалистов по сердечной недостаточности/Российское кардиологическое общество/Российское научное медицинское общество терапевтов) (2019) как синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса нейрогормональных систем и сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма [1], подразумевает развитие у пациентов нарушений кровоснабжения в сосудах разного калибра, формирующих сосудистое русло. Синдром малого выброса, рефлекторная системная вазоконстрикция и формирующееся увеличение постнагрузки приводят преимущественно к уменьшению притока крови к органам и тканям, в то время как нарушенный венозный возврат и повышенная преднагрузка сопровождаются замедлением капиллярного кровотока, повышением гидростатического капиллярного давления и пропотеванием плазмы в межклеточное пространство, приводя к формированию отечного синдрома [2, 3].

При патологии миокарда любой этиологии, сопровождающейся систолической или диастолической дисфункцией, включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на сохранение перфузионного давления [3]. За последние десятилетия изучение ферментативных, гистологических и нейрогуморальных изменений, наблюдаемых при ХСН, показало, что нарушения гемодинамики не всегда коррелируют с симптомами заболевания, что получило название “гемодинамического парадокса” [4]. Доказано, что сердечный выброс является фактором, определяющим состояние гемодинамики лишь на начальных стадиях ХСН, в то время как при прогрессировании явлений недостаточности кровообращения уменьшается роль нарушений центральной гемодинамики и увеличивается значимость нарушений периферического кровообращения и микроциркуляторной дисфункции [5–8].

Параметры микроциркуляции (МКЦ) подробно изучались у больных с артериальной гипертензией [9–10], ишемической болезнью сердца (ИБС)

[11] и сахарным диабетом [12]. Имеются отдельные исследования, посвященные изучению микроциркуляторной дисфункции при ХСН [13, 14], однако до настоящего времени вклад различных компонентов регуляции МКЦ в патогенез ХСН до конца не изучен, как не установлены и взаимосвязи показателей МКЦ (ПМ) и параметров внутрисердечной гемодинамики, что определило цель настоящего исследования — изучить взаимосвязи основных параметров МКЦ и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН.

## Материал и методы

В исследовании приняло участие 80 пациентов, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Критериями включения было наличие у больного ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) на фоне ИБС и/или гипертонической болезни на протяжении не <6 мес., возраст >18 лет. Диагноз ХСН устанавливался на основании анамнестических данных, типичных симптомов и признаков ХСН и подтверждался данными эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования и/или увеличением уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) >125 пг/мл. Критериями исключения явились злокачественные новообразования, в т.ч. лимфо- и миелопролиферативные; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; сахарный диабет I типа; анемия средней и тяжелой степени; поражения кожи в области наложения светового зонда. ФК ХСН оценивался согласно шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева [1].

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включавшее общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенографию органов грудной клетки. ЭхоКГ исследование проводилось на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A (Япония), по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) определяли методом Simpson. По величине ФВ ЛЖ пациенты были разделены на 3 группы, соответствующие рекомендованным Российским кардиологическим обществом клинико-морфологическим паттернам [1]: с сохраненной ФВ ЛЖ ≥50% (ХСН<sub>сФВ</sub>), промежуточ-

ной ФВ ЛЖ 40-49% (ХСНпФВ) и низкой ФВ ЛЖ <40% (ХСНнФВ).

Уровень NT-proBNP определяли в плазме крови в первые 1-2 сут. госпитализации методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica (Австрия).

Состояние МКЦ изучали на медиальной поверхности верхней трети голени методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора “ЛАЗМА-ПФ” (НПП “Лазма”, Москва), обеспечивающего определение показателей кожного микрокровоотока в относительных (перфузионных) единицах (П.Е.) с помощью эффекта Доплера — изменения длины волны гелий-неонового лазера при отражении от движущихся объектов (эритроцитов) [15, 16]. Исследование длительностью 15 мин проводилось в стандартизированных условиях: в положении больного сидя в помещении с температурой  $+24\pm 1^\circ\text{C}$ ; после 20-мин. адаптационного периода; все участники исследования воздерживались от употребления пищи, кофеин-содержащих и алкогольных напитков, курения, физических упражнений не менее чем за 2 ч до исследования.

Анализ параметров МКЦ проводился на основе постоянной составляющей перфузии ПМ, измеряемой методом ЛДФ, а также среднеквадратического отклонения колебаний перфузии ( $\sigma$ ) и коэффициента вариации (Kv) [16, 17], рассчитываемых при помощи программного обеспечения LDF 3.1 LAZMA MC (НПП “Лазма”, Москва). Для вычисления корректных значений параметров МКЦ все сегменты были проанализированы на наличие артефактов, применен фильтр по данным гироскопа и дыхательной пробы. Для обхода ограничений Фурье-преобразования, рассчитанного для анализа стационарных систем, был выбран метод вейвлет-преобразования, представляющий собой цифровую обработку сигнала, позволяющую выделить частоты активных и пассивных факторов регуляции, определить мощность их спектров и оценить вклад каждого из них в результирующую мощность суммарного сигнала [8, 16-18]. По результатам вейвлет-преобразования в частотном интервале регистрации 0,007-1,6 Гц были ранжированы диапазоны, соответствующие активным факторам регуляции — эндотелиальной (Аэ) (0,007-0,017 Гц), симпатической/нейрогенной (Ан) (0,023-0,046 Гц), миогенной (Ам) (0,06-0,15 Гц) составляющим, а также пассивным, формирующимся вне системы МКЦ, дыхательной (Ад) (0,21-0,6 Гц) и сердечной (Ас) (0,7-1,6 Гц) составляющим частотного спектра регуляторной активности [8, 17]. Общую мощность спектра определяли как сумму квадратов показателей амплитуд компонентов спектра:  $M=A_э^2+A_н^2+A_м^2+A_д^2+A_с^2$ , а вклад отдельных составляющих рассчитывали по формуле:  $A^2/M \times 100\%$  [10].

Системный характер нарушений МКЦ при ХСН позволяет использовать исследование кожного кровоотока в качестве неинвазивного и доступного способа изучения расстройств МКЦ [7, 13, 14, 17, 18], а возможность установки световодного зонда практически на любом участке поверхности кожи в зависимости от задач исследования устраняет ограничения по выбору тестируемой области [17, 19]. Выбор точки регистрации параметров МКЦ (медиальная поверхность верхней трети голени), отличающейся от рекомендованной разработчиками методики (тыльная поверхность 1 пальца стопы) был обусловлен

необходимостью уменьшения влияния локальных гемодинамических причин, способных исказить исследуемые показатели. Обследуемые больные имели высокие риски облитерирующего атеросклероза дистальных сосудов нижних конечностей в связи с наличием у них сочетания гипертонической болезни и ИБС, как этиологических факторов ХСН, а также сахарного диабета 2 типа у 15 (18,75%) пациентов. Кроме того, у части пациентов имелись выраженные признаки застойных явлений по большому кругу кровообращения, соответствующие ПБ-III стадии ХСН по классификации Н. Д. Стражеско-В. Х. Василенко, проявляющиеся не только отеками, но и лимфореями, что являлось техническим ограничением проведения замеров в “стандартной точке”.

В связи с отсутствием референсных значений для выбранной точки регистрации ЛДФ-граммы из медицинского персонала клиники была сформирована группа контроля, в которую вошли 15 добровольцев в возрасте  $48\pm 9$  лет — 6 (40%) мужчин и 9 (60%) женщин, некурящих и не имеющих признаков сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных, аутоиммунных заболеваний, анемии и почечной недостаточности.

Статистический анализ данных был выполнен при помощи программы STATISTICA 12. Биохимические и инструментальные показатели были проанализированы на нормальность распределения методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также графическими методами построения нормально-вероятностного графика и ящичной диаграммы. Для выявления статистически значимых различий между группами был применен критерий Краскела-Уоллиса (one way ANOVA). Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод Пирсона для нормального распределения и Спирмена для распределения, отличного от нормального. Достоверным считалось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании, составил  $72\pm 11$  лет. Соотношение мужчин и женщин было сопоставимым — 39 (54%) и 31 (46%), соответственно. Подавляющее большинство пациентов (70%) имели признаки ХСН III ФК по NYHA, тогда как пациенты со II ФК составили 20%, а с IV ФК — 10%. Общая клиническо-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При выделении подгрупп пациентов по степени нарушения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) согласно принятой классификации, у 27 (33,75%) пациентов имелась ХСНсФВ, у 25 (31,25%) — ХСНпФВ, у 28 (35%) — ХСНнФВ.

Пациенты в выделенных подгруппах были сопоставимы по возрасту и ряду биохимических показателей. Среди пациентов с низкой ФВ, в отличие от других групп, преобладали мужчины (64%). Пациенты с клинико-морфологическим паттерном ХСНпФВ отличались более высокими показателями индекса массы тела и уровня гликемии натощак, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости. Сравнительная характеристика

клинико-лабораторных данных больных представлена в таблице 2.

Большинство пациентов на амбулаторном этапе и во время стационарного лечения получали терапию бета-адреноблокаторами (97%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (92%), диуретиками (92%). Так как основными этиологи-

ческими факторами ХСН у больных явились артериальная гипертензия и ИБС, пациенты получали соответствующую терапию антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрель (47%)), статинами (39%), а также антикоагулянтами (55%) в связи с имеющейся у них фибрилляцией предсердий. Пациенты, получающие пролонгированные нитраты, в настоящее исследование не включались.

По данным ЭхоКГ в когорте больных с ХСН были выявлены признаки лево- и правожелудочковой дисфункции, проявляющиеся снижением ФВ ЛЖ до 44 [38; 55]%, расширением камер сердца и повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 41 [28; 52] мм рт.ст. Ожидается у пациентов с ХСН по мере снижения ФВ ЛЖ отмечались и другие признаки дезадаптивного ремоделирования сердца в виде увеличения систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ (КСР, КДР, КСО, КДО), индекса массы миокарда (ИММ) и СДЛА, достигающих максимальных значений у больных с ХСНнФВ, что представлено в таблице 3.

Сравнительный анализ параметров МКЦ показал, что, несмотря на отсутствие достоверных различий ПМ у больных с ХСН с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ и у здоровых лиц, наличие ХСН сопровождалось значимо более низкими показателями Кв, особенно у больных с ХСНпФВ, что представлено в таблице 4.

При анализе регуляторных механизмов поддержания тканевой перфузии на микроциркуляторном уровне у пациентов с ХСН имелись значимые отклонения частотно-амплитудных показателей регуляции МКЦ от значений здоровых лиц, что представлено на рисунке 1. Выраженное снижение вклада эндотелиальных (Аэ) и симпатических (Ан) компонентов частотного спектра наблюдалось у всех больных с ХСН, независимо от фенотипа, но было достоверно более выраженным у больных с ФВ ЛЖ <50%.

**Таблица 1**

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	72±11
Пол, м/ж (n, %)	43 (53,7%)/37 (46,3%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,04 [25; 47,2]
СКФ*, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	50±14,34
ФК NYHA:	
II	16 (20%)
III	56 (70%)
IV	8 (10%)
ФВ ЛЖ, %	44 [37; 56]
Клинико-морфологические паттерны ХСН:	
ХСНсФВ, n (%)	27 (33,75%)
ХСНпФВ, n (%)	25 (31,25%)
ХСНнФВ, n (%)	28 (35%)
Наличие сахарного диабета 2 типа	15 (18,75%)
Гликемия, ммоль/л	6,13 [5; 8,7]
Холестерин, ммоль/л	4,87 [3,75; 7,32]
Наличие нарушений ритма сердца**	46 (57,6%)
NT-proBNP, пг/мл	1656,65 [714; 2536]

Примечание: \* — скорость клубочковой фильтрации, рассчитываемая по формуле СКД-EPI, \*\* — фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, NYHA — New York Heart Association.

**Таблица 2**

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациентов в подгруппах больных с ХСН с различной степенью систолической дисфункции

Параметр, Me [25%; 75%]	1 группа — ХСНсФВ, n=27	2 группа — ХСНпФВ, n=25	3 группа — ХСНнФВ, n=28
Возраст, лет	76 [65; 83]	74 [61; 80]	72 [67; 82]
Пол, м%/ж%	34%/66%	41%/59%	64%/36%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2 [25,6; 34,6]	36 [26,5; 47,2]	26 [22,4; 36]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [4,95; 6,5]	6,6 [5,7; 7,5]	6,25 [5,2; 7,7]
Общий холестерин, ммоль/л	5,47 [3,97; 6,12]	4,97 [3,35; 6,19]	4,19 [3,26; 5,76]
Гемоглобин, г/л	134 [129; 143]	133 [115; 140]	136 [121; 140]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55,3 [43; 61,5]	47,05 [32,05; 57,08]	48,5 [39; 57]
NT-proBNP, пг/мл	786 [439; 1480]	1939 [1101; 3021]*	2112 [1463; 4525]*†

Примечание: \* — p<0,05 при сравнении с 1 группой, † — p<0,05 при сравнении со 2 группой. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

Таблица 3

Параметры ЭхоКГ у больных с разными фенотипами ХСН

Показатель, Ме [25%; 75%]	Все больные, n=80	1 группа — ХСНсФВ, n=27	2 группа — ХСНпФВ, n=25	3 группа — ХСНнФВ, n=28
ФВ ЛЖ, %	44 [38; 55]	60 [54; 62]	43,5 [41; 48]*	33 [30; 37,5]*†
КДР ЛЖ, мм	50 [43; 53]	43 [41; 47]	50 [45,5; 53]*	52 [49; 58]*
КСР ЛЖ, мм	37 [31; 44]	30 [29; 31]	38,5 [34,5; 42]*	44 [40; 47]*†
КДО ЛЖ, мл	106 [83; 135]	105 [88; 112]	105 [75; 138]	111 [79; 146]
КСО ЛЖ, мл	49 [41; 85]	42 [40; 47]	60 [30,3; 83]	76 [47,5; 98,5]*
СДЛА, мм рт.ст.	41 [30,5; 52]	34 [21; 40]	43,5 [35; 49,5]*	46,5 [34; 69]*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой, † —  $p < 0,05$  при сравнении со 2 группой. КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

Основные параметры МКЦ в группах с разными фенотипами ХСН и в группе контроля

Показатель, Ме [Q25-Q 75]	1 группа — СНсФВ, n=27	2 группа — СНпФВ, n=25	3 группа — ХСНнФВ, n=28	4 группа — группа контроля, n=15
ПМ, П.Е.	7,38 [6,53; 8,76]	8 [6,34; 8,64]	6,7 [6,00; 7,98]	6,32 [5,54; 7,94]
Kv, %	7,17* [5,58; 9,85]	5,36*† [4,52; 6,26]	7,51*†‡ [5,42; 9,76]	8,44 [7,23; 9,25]
σ, П.Е.	0,48 [0,34; 0,77]	0,42 [0,30; 0,57]	0,48 [0,34; 0,72]	0,46 [0,41; 0,74]
Аэ, П.Е.	0,11 [0,06; 0,15]	0,07*† [0,05; 0,08]	0,075* [0,06; 0,11]	0,15 [0,11; 0,21]
Ан, П.Е.	0,13 [0,10; 0,22]	0,11*† [0,05; 0,15]	0,12* [0,08; 0,17]	0,24 [0,13; 0,38]
Ам, П.Е.	0,18 [0,10; 0,21]	0,15* [0,09; 0,18]	0,10*† [0,09; 0,15]	0,20 [0,13; 0,31]
Ад, П.Е.	0,15 [0,12; 0,19]	0,14 [0,12; 0,21]	0,15 [0,11; 0,19]	0,16 [0,11; 0,17]
Ас, П.Е.	0,25 [0,22; 0,38]	0,21 [0,17; 0,29]	0,27 [0,19; 0,39]	0,19 [0,18; 0,26]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля, † —  $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой, ‡ —  $p < 0,05$  при сравнении со 2 группой. Ад — амплитудный показатель дыхательного частотного диапазона, Ам — амплитудный показатель миогенного частотного диапазона, Ан — амплитудный показатель нейрогенного частотного диапазона, Ас — амплитудный показатель кардиального (сердечного) частотного диапазона, Аэ — амплитудный показатель эндотелиального частотного диапазона, ПМ — показатель МКЦ, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ.

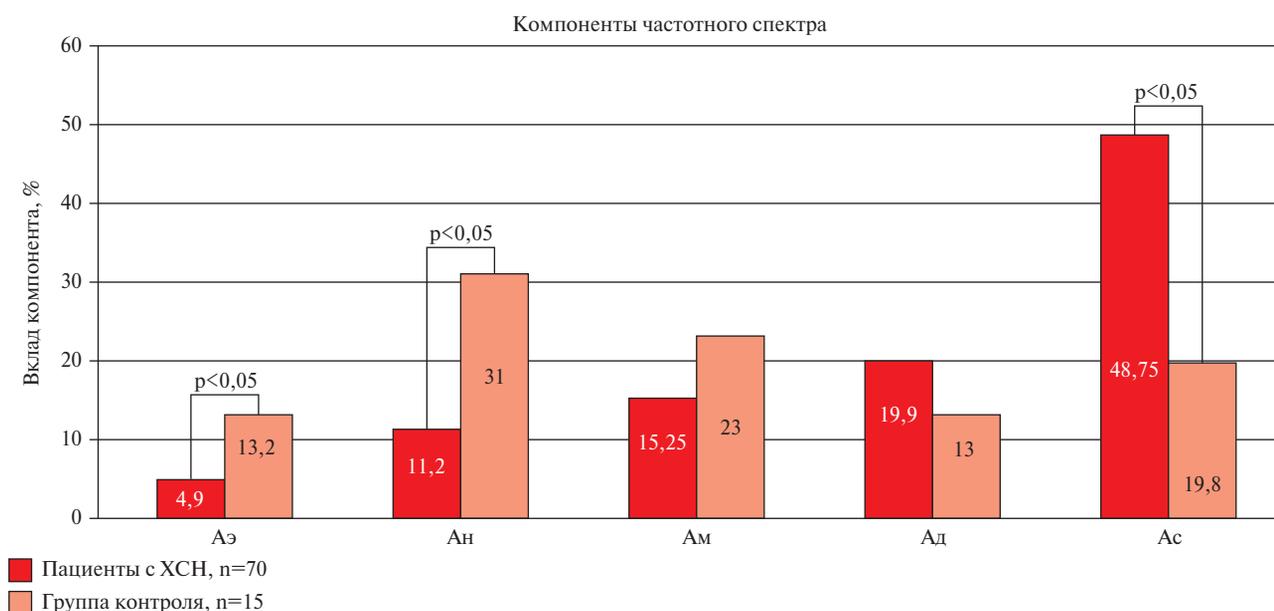


Рис. 1 Вклад пассивных (Ас и Ад) и активных (Ам, Ан, Аэ) компонентов частотного спектра регуляции МКЦ у больных с ХСН и в группе контроля.

В целом в группе больных с ХСН наблюдалось преобладание амплитуд сердечного диапазона (Ас > Ад > Ам > Ан > Аэ) и резкое снижение амплитуд Аэ и частотного диапазона Ан [16].

Проведение корреляционного анализа с использованием метода Спирмена позволило выявить взаимосвязи между отдельными параметрами МКЦ и данными ЭхоКГ, что представлено в таблице 5.

Коэффициенты корреляции параметров МКЦ и показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=80)							
	ПМ	$\sigma$	Kv	Ac	Ad	Am	An	Aэ
ФВ ЛЖ, %	0,237	0,119	0,083	0,049	0,075	0,351*	0,203	0,167
КДР ЛЖ, мм	-0,349*	-0,226	-0,120	-0,077	-0,174	-0,492*	-0,039	0,106
КСР ЛЖ, мм	-0,179	-0,224	-0,152	-0,09	-0,175	-0,474*	-0,141	0,002
КДО ЛЖ, мл	-0,354*	-0,276	-0,410	-0,492*	-0,453*	-0,544*	-0,077	-0,003
КСО ЛЖ, мл	-0,384*	-0,209	-0,012	-0,156	-0,266	-0,449*	-0,111	-0,073
МЖП, мм	-0,147	-0,424*	-0,382*	-0,445*	-0,260	-0,264	-0,042	-0,178
ЗСЛЖ, мм	0,083	-0,206	-0,338*	-0,139	-0,026	-0,068	0,015	-0,082
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,340*	-0,347*	-0,119	-0,174	-0,299	-0,407*	-0,078	-0,122
ММ, г	-0,410*	-0,447*	-0,264	-0,239	-0,322*	-0,492*	-0,098	-0,126
СДЛА, мм рт.ст.	-0,031	-0,394*	0,077	0,232	0,427*	0,182	0,004	0,031
ДЛА, мм	-0,234	-0,196	-0,172	-0,042	-0,195	-0,132	-0,164	0,090

Примечание: \* — значимые ( $p < 0,05$ ) коэффициенты корреляции Спирмена. ДЛА — диаметр легочной артерии, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ в диастолу, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ММ — масса миокарда, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

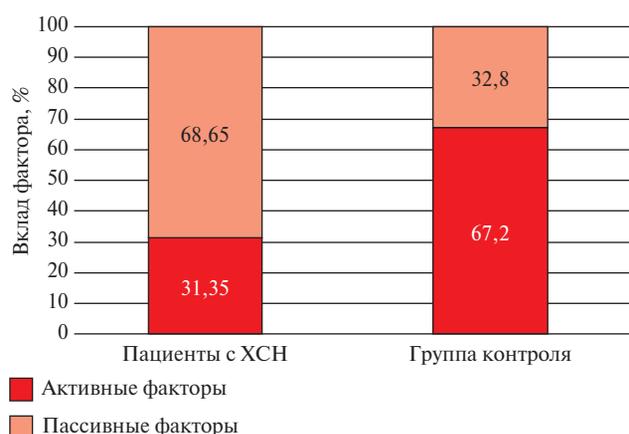


Рис. 2 Соотношение активных (Аэ, Ан, Ам) и пассивных (Ac, Ad) факторов регуляции МКЦ у больных с ХСН и в группе контроля.

Наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей было выявлено между показателями внутрисердечной гемодинамики и миогенными компонентами частотного спектра показателей регуляции МКЦ. В частности, отмечены значимые обратные корреляции между Ам и систолическими и диастолическими объемными показателями и прямая корреляция между Ам и ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальным и нейрогенным частотными диапазонами регуляции МКЦ (Аэ и Ан) выявлено не было, что указывает на относительную независимость данных микроциркуляторных регуляторных компонентов от параметров центральной гемодинамики.

## Обсуждение

Классические гистологические исследования капиллярного русла у больных с разными стадиями ХСН, проведенные отечественными патоморфологами еще в 1970-1980гг [20, 21], показали разнонаправленный характер изменений, описываемый как “пестрая картина” кровенаполнения капиллярных сетей: наличие паретически расширенных артериол и прекапиллярных сфинктеров на фоне большого количества резко спазмированных артериол, возрастание количества шунтирующих капилляров и артериоловеноулярных анастомозов [20, 21]. В условиях измененной морфологии микроциркуляторного русла постоянство тканевой гемодинамики, лежащее в основе поддержания гомеостаза органов и тканей и организма в целом, осуществляется за счет функционирования целого ряда регуляторных систем [2], в связи с чем выбранный подход одновременной оценки состояния центральной гемодинамики и параметров МКЦ представляется предпочтительным для системного изучения взаимосвязей центральных и периферических компонентов регуляции тканевого кровотока [2, 3, 5, 6].

Вызывают интерес полученные в нашем исследовании данные о сохранении величин ПМ даже у пациентов со значительно сниженной систолической функцией миокарда ЛЖ. Аналогичные данные получены в работах Васильева А. П. и Стрельцовой Н. Н. (2020), показавших отсутствие значимых различий ПМ у пациентов с ИБС, сахарным диабетом и без него [11]. В то же время у всех больных с ХСН, независимо от уровня ФВ, отмечено значимое снижение Kv по сравнению с группой контроля, что, по аналогии с вариабельностью рит-

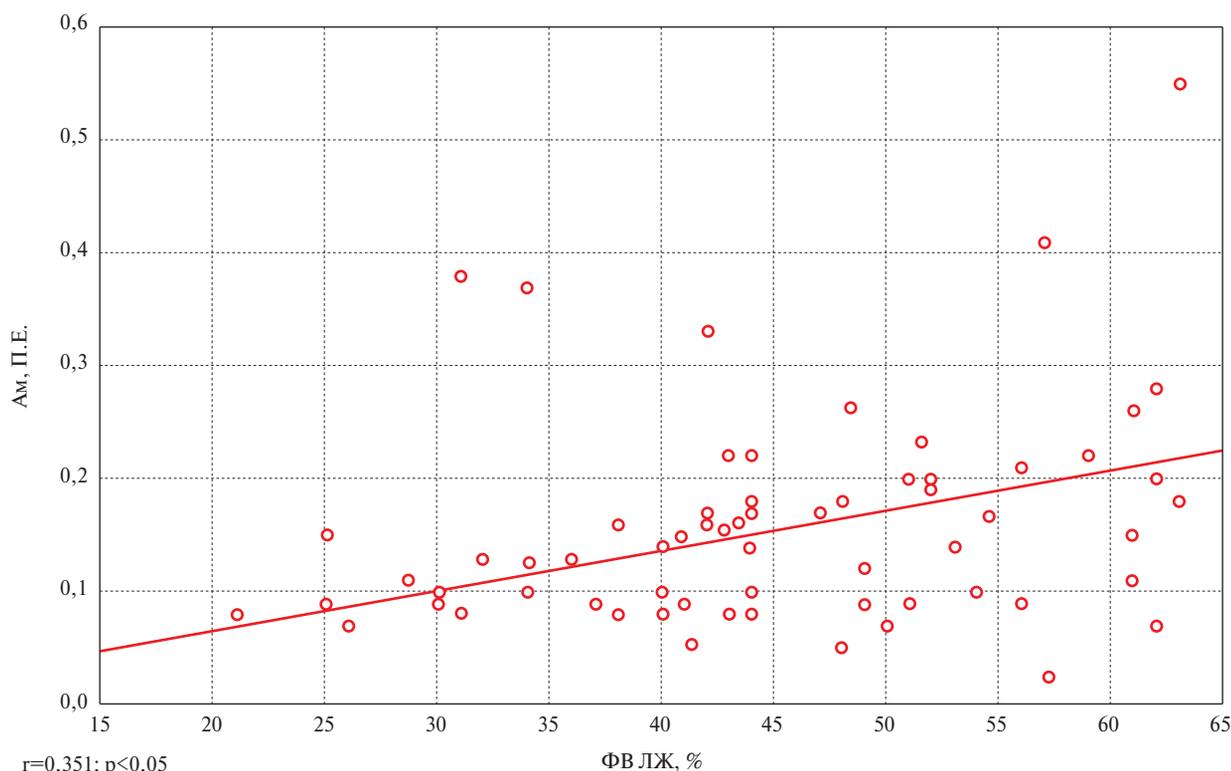


Рис. 3 Корреляционная связь между Ам и ФВ ЛЖ.

ма сердца, можно расценивать как снижение вариабельности ПМ, свидетельствующее об уменьшении компенсаторных резервов микроциркуляторного русла у больных с ХСН.

Сохранение постоянства ПМ является важным внекардиальным адаптивным механизмом обеспечения тканевого метаболизма у больных даже с тяжелыми стадиями ХСН. Поддержание константы тканевой перфузии напрямую не зависит от величины сердечного выброса, а определяется взаимодействием многих локальных регуляторных систем, основой которых является паракринная активность эндотелиоцитов, продуцирующих эндотелины, цитокины, оксид азота и пр. Значимое снижение вклада Аэ частотного спектра регуляции МКЦ, наблюдаемое у больных с ХСН, по сравнению с группой контроля (4,9 vs 12,3%) (рисунок 2), можно рассматривать как проявление выраженной эндотелиальной дисфункции. Отсутствие корреляций между Аэ и параметрами внутрисердечной гемодинамики представляется весьма логичным в связи с большей зависимостью этого регуляторного компонента частотного спектра от локальных нейрогормональных механизмов [8, 17, 21–24]. Хорошо известна роль оксида азота, простаглицина, некоторых интерлейкинов, кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции Р во влиянии на тонус сосудов микроциркуляторного русла [2, 16, 25], однако оценка влияния многих других биологически активных молекул (гаптоглобина, копептина и др.) и результаты

активации их эндотелиальных рецепторов требует дальнейшего изучения.

В целом у больных с ХСН наблюдалось обратное соотношение вклада активных и пассивных компонентов регуляции МКЦ, достигающее 2:1 (рисунок 2).

В настоящем исследовании не было обнаружено корреляций параметров внутрисердечной гемодинамики и Аэ и Ан частот регуляции МКЦ. Напротив, миогенные (Ам) компоненты частотного спектра имели наибольшее количество корреляционных связей как с систолическими, так и с диастолическими ЭхоКГ показателями. Прямая корреляция между Ам и ФВ ЛЖ (рисунок 3) и обратные значимые корреляции между Ам и размерами полостей сердца (таблица 5) отражают единство ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с ХСН.

При анализе вклада амплитуд учитывалось, что значения нейрогенного и миогенного тонусов обратно пропорциональны амплитудам осцилляций соответствующего диапазона, поэтому снижение амплитуды колебаний отражает повышение активности соответствующего механизма модуляции кровотока и тонуса сосудистой стенки [16, 17].

Таким образом, снижение вклада миогенных колебаний в ЛДФ-грамме, традиционно трактуемое как признак спазмирования артериол и прекапиллярных сфинктеров [10, 11, 16], у больных с ХСН служит проявлением констрикции пре-

капиллярного сегмента микрососудистого русла, а выявленная обратная корреляция амплитуд миогенного диапазона регуляции МКЦ ЛДФ-граммы микрососудов кожи и показателей сократимости миокарда ЛЖ свидетельствует о повышении сосудистого тонуса на уровне прекапилляров и сфинктеров по мере снижения ФВ ЛЖ.

Принято считать, что спазмирование артериол и прекапилляров, а также извилистость и полнокровие посткапилляров и собирательных венул, выявляемые при морфологических исследованиях у больных с ХСН [19, 20], носят приспособительный характер и направлены на улучшение транскапиллярного обмена путем увеличения перфузионного давления [21–23]. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании корреляционные взаимосвязи между Ам и ФВ ЛЖ, систолическими и диастолическими размерами и объемами ЛЖ (таблица 5) свидетельствуют о компенсаторном повышении мышечного тонуса прекапилляров при прогрессировании ХСН. Именно эти адаптивные реакции обеспечивают постоянство величины перфузии (ПМ) при ХСНсФВ [26, 27], однако при прогрессировании ХСН к нарастающему снижению скорости кровотока присоединяется увеличение гидростатического давления вследствие уменьшения венозного возврата, что ведет к формированию отеочного синдрома [2, 20, 28, 29].

Ремоделирование периферических артерий среднего калибра, сопровождающее становление хронической недостаточности кровообращения у больных ИБС было описано результатами гистологического исследования Флоря В. Г. и др. (1998) [30], в котором на материале, полученном от 34 пациентов, была выявлена достоверная корреляцион-

ная связь толщины комплекса интима-медиа с показателями толщины стенок ЛЖ, что позволило авторам сделать вывод о параллельно протекающих процессах ремоделирования миокарда и мышечной оболочки периферических сосудов [30]. Результаты представленного исследования, выявившие взаимосвязи между признаками миокардиальной и микроциркуляторной дисфункции, позволяют расширить представления об уровнях ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с разными клинико-морфологическими паттернами ХСН.

## Заключение

У больных с ХСН, независимо от степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ, значения ПМ не отличаются от таковых в группе сравнения. Значимое снижение Кв при ХСН следует расценивать как ригидность ПМ в рамках уменьшения компенсаторных резервов микроциркуляторного русла.

Отсутствие взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики и амплитудой эндотелиального и нейрогенного диапазона МКЦ указывает на относительную независимость данных регуляторных компонентов от параметров центральной гемодинамики у больных с ХСН.

Изменения параметров МКЦ, коррелирующих со степенью увеличения массы миокарда и величиной полостей сердца, свидетельствуют о параллельном и взаимосвязанном развитии ремоделирования миокарда и микрососудистой дисфункции.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58:8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Lilly LC. Pathophysiology of the cardiovascular system, 4-th ed., М.: BINOM. Knowledge Lab, 2016, 736. (In Russ.) Под ред. Лилли Л. С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. 4 издание, М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2016, 736 с. ISBN: 978-5-9963-0726-5.
- Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19:82-92. (In Russ.) Литвицкий П. Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):82-92. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
- Nilsson KR, Duscha BD, Hranitzky PM, et al. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4:92-100. doi:10.2174/157340308784245757.
- Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019;40:2155-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz158.
- Seo DY, Kwak HB, Kim AH, et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020;472:155-68. doi:10.1007/s00424-019-02266-3.
- Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19:47-64. doi:10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
- Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV, et al. *Microcirculation in cardiology*. Moscow, 2004. 135 p. (In Russ.) Маколкин В. И., Подзолков В. И., Бранько В. В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004. 135 с.
- Podzolkov VI, Vasilyeva LV, Matveev VV, et al. Gender-related features of microcirculation in healthy individuals and patients with hypertension at initial stage. *Rational Pharmacotherapy*

- in *Cardiology*. 2012;8:746-51. (In Russ.) Подзолков В. И., Васильева Л. В., Матвеев В. В. и др. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8:746-51. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.
10. Vasilyev AP, Streltsova NN, Sekisova MA. Variants of functional organization of cutaneous microcirculation in patients with hypertension based on the laser Doppler flowmetry data. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):7-12. (In Russ.) Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией по результатам лазерной доплеровской флоуметрии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-7-12.
  11. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, et al. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology*. 2013;50(5-6):241-55. doi:10.3233/BIR-130645.
  12. Vasilyev AP, Streltsova NN. Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes mellitus. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19:44-52. (In Russ.) Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19:44-52. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.
  13. Klinkova AS, Kamenskaya OV. Microcirculatory reserves and reactivity of tissue metabolism in patients with ischemic heart disease at various stages of chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2016;(8):42-7. (In Russ.) Клинкова А. С., Каменская О. В. Резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):42-7. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-38-42.
  14. Dubiel M, Królczak J, Gaşowski J, et al. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure. *Cardiol J*. 2011;18:270-6.
  15. Mrowietz C, Franke RP, Pindur G, et al. Evaluation of Laser-Doppler-Fluimetry for the diagnosis of microcirculatory disorders. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(2):129-35. doi:10.3233/CH-189402.
  16. Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkuljatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians. M.: Lenand, 2016. p. 496. (In Russ.) Крупаткин А. И., Сидоров В. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛЕНАНД, 2016. 496 с. ISBN: 978-5-9710-3331-8.
  17. Karpova IE, Fedorovich AA, Soboleva GN, et al. Laser dopplerographic flowmetry in assessment of functional condition of the skin microvessels in patients with microvascular angina. *Russ J Cardiol*. 2015;(3):58-63. (In Russ.) Карпова И. Е., Федорович А. А., Соболева Г. Н., Самойленко Л. Е. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке функционального состояния микрососудов кожи у больных микрососудистой стенокардией. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(3):58-63. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-58-63.
  18. Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):173-80. doi:10.1097/MCC.0000000000000495.
  19. Jonasson H, Fredriksson I, Larsson M, Strömberg T. Validation of speed-resolved laser Doppler perfusion in a multimodal optical system using a blood-flow phantom. *J Biomed Opt*. 2019;24(9):1-8. doi:10.1117/1.JBO.24.9.095002.
  20. Malaya LT, Miklaev IY, Kravchun PG. Microcirculation in cardiology. Kh.: Vishcha shkola, 1977. p. 232. (In Russ.) Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. Х.: Вища школа, 1977. 232 с.
  21. Chernukh AM, Alexandrov PN, Alekseev OV. Microcirculation. M.: Medicine, 1984. p. 432. (In Russ.) Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984. 432 с.
  22. Kadlec AO, Gutterman DD. Redox Regulation of the Microcirculation. *Compr Physiol*. 2019;10(1): 229-59. doi:10.1002/cphy.c180039.
  23. Teplyakov AT, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV, et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16:162-78. (In Russ.) Тепляков А. Т., Калюжин В. В., Калюжина Е. В. и др. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16:162-78. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-162-178.
  24. Reichman-Warmusz E, Domal-Kwiatkowska D, Matysiak N, et al. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure. *J Clin Pathol*. 2016;69:221-5. doi:10.1136/jclin-path-2015-203172.
  25. Huxley VH, Kemp SS. Sex-Specific Characteristics of the Microcirculation. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:307-28. doi:10.1007/978-3-319-77932-4\_20.
  26. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003259. doi:10.1161/JAHA.116.003259.
  27. Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten RS, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2016;102:278-84. doi:10.1136/heartjnl-2015-308403.
  28. Dremmin VV, Kozlov IO, Zhrebtsov EA, et al. Capabilities of laser Doppler flowmetry in the assessment of the state of microhemolymphocirculation. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16:42-9. (In Russ.) Дреммин В. В., Козлов И. О., Жеребцов Е. А. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16:42-9. doi:10.24884/16826655-2017-16-4-42-49.
  29. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol*. 2015;6:187-214. doi:10.1002/cphy.c140055.
  30. Florya VG, Popovich MI, Kostin SI, et al. Remodeling of peripheral vessels accompanies the formation of chronic circulatory insufficiency in patients with coronary heart disease. *Cardiologia*. 1998;38:14-9. (In Russ.) Флорья В. Г., Попович М. И., Костин С. И. и др. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становление хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1998;38:14-9.