

На правах рукописи

ГЛАЗКОВА

Полина Александровна

**МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ
В ОЦЕНКЕ КОЖНОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ
У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.20 – Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Терпигорев Станислав Анатольевич

Научный консультант:

доктор технических наук, доцент

Рогаткин Дмитрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Кульчицкая Детелина Борисова — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел физиотерапии и рефлексотерапии, главный научный сотрудник.

Филиппов Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН).

Защита диссертации состоится «05» октября 2021 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смерти во всем мире. Только в Европе ежегодно регистрируется более 11 миллионов новых случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы (Timmis A. et al., 2018). Ряд исследовательских работ демонстрирует, что артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ассоциированы с нарушениями кожной микроциркуляции, более того, нарушения микроциркуляции часто рассматриваются, как этиопатогенетический фактор развития этих заболеваний (Strain W.D., Adingupu D.D., Shore A.C., 2012; Çekiç E. G. et al., 2017; Fedorovich A.A., 2019; Кобалава Ж.Д. и др., 2020).

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) широко применяется для изучения микрогемодинамики (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2013). Кожа является наиболее удобным органом для неинвазивной количественной оценки состояния микроциркуляторного звена кровообращения (Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L., 2008). Однако несмотря на большое количество научных работ, демонстрирующих, что ЛДФ позволяет выявлять микроциркуляторные нарушения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, этот метод так и не нашел широкого клинического применения (Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А., 2016; Kulikov D.A. et al., 2018). Это связано с тем, что на сегодняшний день прогностическая и диагностическая роль выявляемых нарушений кожной микроциркуляции не в полной мере описаны и понятны. Нет четких числовых критериев нарушений микроциркуляции, характерных для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, количественно не описана взаимосвязь выраженности нарушений кожной микрогемодинамики и тяжести поражения сердечно-сосудистой системы, недостаточно данных по оценке показателей микроциркуляции у пациентов кардиологического профиля с учетом их коморбидности. Таким образом, крайне актуальным является изучение применимости параметров кожной микроциркуляции в качестве биомаркера состояния сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования

Обосновать использование реактивности микроциркуляторного русла кожи, оцененной методом лазерной доплеровской флоуметрии, в качестве биомаркера наличия и выраженности поражения сердечно-сосудистой системы.

Задачи исследования

1. Изучить состояние кожной микрогемодинамики у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями.
2. Проанализировать связь между тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы и выраженностью нарушений кожной микрогемодинамики.
3. Оценить влияние сахарного диабета на реактивность кожной микроциркуляции у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.
4. Разработать количественные критерии показателей кожной микрогемодинамики, оцененной методом лазерной доплеровской флоуметрии, характерные для пациентов с сердечно-сосудистой патологией.
5. Оценить возможность использования реактивности микроциркуляторного русла кожи в качестве биомаркера сердечно-сосудистых событий.

Научная новизна работы

Впервые показано, что параметры, отражающие угол наклона кривой перфузии в ответ на локальный нагрев, «Наклон_120с», «Наклон_180с» могут быть использованы для оценки тяжести сердечно-сосудистой патологии. С использованием этих параметров показана и количественно описана взаимосвязь выраженности нарушений кожной микрогемодинамики и тяжести поражения сердечно-сосудистой системы.

Впервые предложены пороговые значения параметров кожной микрогемодинамики, характерные для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Оценена их чувствительность и специфичность в выявлении лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Снижение параметра «Наклон_120с» $\leq 1,165$ ПЕ/с позволяет с чувствительностью и специфичностью более 70 % выявлять лиц с патологией сердечно-сосудистой системы.

Количественно охарактеризована связь между наличием микроциркуляторных нарушений и сердечно-сосудистыми событиями с учетом коморбидности пациентов: у пациентов с выраженным снижением параметра «Наклон_180с» ($\leq 0,5$ ПЕ/с) шанс наличия сердечно-сосудистых событий повышен в 3,88 раз. Применение модели множественной логистической регрессии позволило провести комплексный анализ с учетом таких факторов, как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие сахарного диабета (СД), ИБС, ХСН.

Показана возможность применения параметров кожной микроциркуляции, оцененных методом ЛДФ, в качестве скринингового биомаркера состояния сердечно-сосудистой системы.

Показано, что у пациентов с СД и сердечно-сосудистой патологией реактивность микрососудов кожи ниже в среднем на 25% по сравнению с лицами без СД, но с сердечно-сосудистой патологией. Изучена взаимосвязь риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и реактивности кожной микрогемодинамики у пациентов с СД. По результатам научной работы получен патент Российской Федерации «Способ определения фактора риска сердечно-сосудистых событий с помощью оценки кожной микроциркуляции» (№ 2737717 от 09.06.2020).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследований была выявлена взаимосвязь между тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы и выраженностью нарушений кожной микроциркуляции. Снижение реактивности микроциркуляторного звена кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями демонстрирует патогенетическую связь между макро- и микрососудистыми поражениями.

Было показано, что снижение реактивности микрососудов в ответ на тепловой стимул с чувствительностью 71,6% и специфичностью 74,2% свидетельствует о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследование параметров кожной микроциркуляции может применяться в скрининге на наличие патологии сердечно-сосудистой системы.

Выраженное снижение реактивности микроциркуляции является биомаркером тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы (наличие сердечно-сосудистых событий).

Показано, что наличие СД у пациентов с сердечно-сосудистой патологией связано со снижением показателей реактивности микрососудов. На группе пациентов с СД было продемонстрировано, что десятилетний риск развития первого сердечно-сосудистого заболевания (оценено с помощью Фрамингемской шкалы) выше у лиц с низкой реактивностью микроциркуляции, чем у пациентов с высокой реактивностью. Это может применяться для выявления групп пациентов, требующих более тщательного наблюдения на предмет развития кардиологической патологии.

Предлагаемый алгоритм исследования пациентов позволяет выявлять нарушения кожной микроциркуляции в ходе пятиминутного теста, что делает его перспективным для практического применения и определяет его конкурентные преимущества в сравнении с подходами, описанными в научных статьях (согласно данным литературы среднее время проведения теплового теста: 20–80 минут).

Вычислены количественные критерии нарушений кожной микроциркуляции, которые могут применяться в качестве биомаркера сердечно-сосудистой патологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие и тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы связаны с выраженностью снижения параметров кожной микрогемодинамики в ответ на тепловой стимул.
2. Показано, что параметры «Наклон_120с» и «Наклон_180с» обладают наибольшей информативностью в выявлении и определении тяжести патологии сердечно-сосудистой системы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством наблюдений (154 субъекта исследования), необходимым для решения поставленных задач (подтверждено расчетом мощности), репрезентативностью

выборки пациентов, включённых в исследование, применением корректных методов статистической обработки данных.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании секции «Терапия» Учёного совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, лаборатории медико-физических исследований, кафедры терапии, кафедры неврологии, кафедры эндокринологии, кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 7 от 13.04.2021 г.

Данные, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, были представлены на крупных конференциях, в числе которых: XII Международная конференция «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2019); Saratov Fall Meeting 2019 (Saratov, 2019); XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020); VII Троицкая конференция с международным участием «Медицинская физика» " (online, 2020).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 24 научные работы, из которых 8 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата, доктора наук (в том числе 6 публикаций в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science/Scopus), 3 патента Российской Федерации на изобретение.

Личный вклад соискателя

Соискатель совместно с руководителем и консультантом научной работы сформулировали цель и задачи научного исследования. Соискатель самостоятельно провёл анализ данных научной литературы по теме работы, составил дизайн исследования, осуществил набор пациентов, соответствующих критериям включения (154 человека), провёл исследование кожной микроциркуляции на приборе ЛАКК-02, а также статистический анализ полученных результатов, определение наиболее информативных показателей микрогемодинамики с расчетом их диагностической информативности.

Соискателем подготовлены к публикации основные результаты исследования, сформулирован и написан текст диссертации.

Сведения о внедрении результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и учебный процесс кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 144 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы; иллюстрирована 15 рисунками, содержит 16 таблиц. Список литературы содержит 212 источников, из них 35 отечественных и 177 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования. Характеристика субъектов исследования

Дизайн исследования: проспективное одномоментное исследование. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации (пересмотр от 2013 года) и одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Протокол № 11 от 12.12.2017).

Всего в исследование включено 154 человека.

Первый этап работ включал 112 обследуемых. Набор участников проводился в три группы: группа 1 – здоровые добровольцы (n=31); группа 2 – пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы (АГ, стенокардия напряжения, ХСН I-II функционального класса по NYHA), но без сердечно-сосудистых событий (n=42); группа 3 – пациенты с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы: сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе (инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация) (n=39). Набор пациентов в группы 2 и 3 проводился с учетом критерия

сопоставимости групп по возрасту, ИМТ, наличию СД, микроангиопатическим осложнениям СД (Таблица 1), однако пациенты из группы 3 имели более тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы, чем пациенты из группы 2.

На этапе планирования исследования был рассчитан необходимый объем выборки для достижения желаемой мощности. Показано, что в исследование необходимо включить не менее 111 пациентов, чтобы выявить разницу между группами с величиной эффекта 0,3 при уровне значимости 0,05 и мощности 80%.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по клиничко-демографическим признакам

	Группа 1 n=31	Группа 2 n=42	Группа 3 n=39	Сравнение всех групп p-value	Попарные сравнения
Возраст, годы Me [LQ; UQ]	28 [25; 32]	59 [55; 67]	64 [57; 70]	<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,635
Пол(мужской/женский), n (%)	15(48%) / 16(52%)	15(36%)/ 27(64%)	19(49%)/ 20(51%)	0,419	–
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	21,9 [19,5; 24]	28,65 [26,1; 32]	29,8 [27,1; 33]	<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =1
Артериальная гипертензия, n (%)	–	42 (100%)	39 (100%)	–	–
Сахарный диабет, n (%)	–	21 (50%)	26 (67%)	–	p ₂₋₃ =0,129
Диабетическая ретинопатия, n (%)	–	5 (24%) из 21	10 (38%) из 26	–	p ₂₋₃ =0,284
Диабетическая нефропатия, n (%)	–	14 (67%) из 21	16 (62%) из 26	–	p ₂₋₃ =0,716
ИБС (стенокардия напряжения), n (%)	–	13 (31%)	30 (77%)	–	p ₂₋₃ <0,001*
Хроническая сердечная недостаточность, ФК по NYHA s, n (%)					
I	–	2 (5%)	4 (10%)	–	p ₂₋₃ =0,022*
II	–	8 (19%)	14 (36%)		
III	–	–	3 (8%)		
IV	–	–	–		

Продолжение таблицы 1					
Сердечно-сосудистые события в анамнезе					
Инфаркт миокарда, n (%)	–	–	20 (51%)	–	–
ОНМК, n (%)	–	–	13 (33%)	–	–
Коронарная ревааскуляризация, n (%)	–	–	18 (46%)	–	–

Примечание – ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; LQ – нижний квартиль; Me – медиана; n – количество наблюдений; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; UQ – верхний квартиль; * — статистически значимые различия.

На втором этапе работ был проведен анализ взаимосвязи риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений микроциркуляции на группе из 42 пациентов с СД (возраст 57,5 [50; 62] лет; 10 мужчин; 32 женщины; ИМТ 31,7 [27,4; 37,4] кг/м²). Риск развития первого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания оценивали при помощи Фрамингемской шкалы (модификация от 2008 года) (D'Agostino R.V. et al., 2008).

Исследование микроциркуляции

Показатели микроциркуляции оценивали методом ЛДФ при помощи прибора ЛАКК-02 (ООО «ЛАЗМА», Россия) и нагревательного элемента ЛАКК-ТЕСТ (ООО «ЛАЗМА», Россия). Метод позволяет оценивать перфузию ткани кровью, исследуемый показатель оценивается в перфузионных единицах (ПЕ) и прямо пропорционален скорости и количеству эритроцитов в исследуемой области (Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2013; Deegan A.J., Wang R.K., 2019).

Исследование проводили в помещении с постоянной температурой 21-24°C. Субъектов исследования просили отказаться от курения, употребления крепкого чая и кофе минимум за 3 часа до проведения измерения. Для оценки реактивности микроциркуляторного звена кровообращения использовали тепловой тест. Обследуемый принимал сидячее положение, руки располагал на горизонтальной поверхности ладонями вниз таким образом, что предплечья находились на уровне сердца. Датчик для измерения микроциркуляции с нагревательным элементом фиксировали на тыльной поверхности предплечья на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава по срединной линии. В течение двух минут регистрировали

уровень базовой перфузии (микроциркуляция в покое без функциональных воздействий), температура нагревательного элемента в этот период составляла 32-32,4°C (соответствует средней температуре кожи на руке). После чего включали нагрев до 41,8-42,2°C со скоростью 2°C в секунду. Регистрацию останавливали через 5 минут после включения нагрева. Общая длительность пробы – 7 минут.

Оценивались следующие расчетные параметры микроциркуляции:

- 1) Базовая перфузия (БП) – микроциркуляция крови в покое; рассчитывается как средний показатель кожной микроциркуляции за период измерения в покое;
- 2) Локальная тепловая гиперемия (ЛТГ) – показатель отображает уровень перфузии в период максимальной вазодилатации;
- 3) Наклон_120с – рассчитывается как тангенс угла наклона линии регрессии микроциркуляторной кривой за первые 120 с нагрева, умноженный на 10;

Параметр рассчитывается по формуле

$$\text{Наклон}_120\text{с} = \frac{\sum_{i=61}^{n_{120}} (t - \bar{t})(I * 10 - \bar{I} * 10)}{\sum_{i=61}^{n_{120}} (t - \bar{t})^2}$$

где «Наклон_120с» – наклон функции линейной регрессии; t – конкретный момент времени в ходе проведения исследования, в секундах; I – значение показателя микроциркуляции в конкретный момент времени; \bar{t} – среднее арифметическое значение времени за оцениваемый период; \bar{I} – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции за оцениваемый период; n_{61} , n_{120} – числовые значения, отражающие количество измерений, произведенных по 61-ю и 120-ю секунды регистрации соответственно, которые вычисляются по формуле $nt = t * v$, где t - время от начала исследования в секундах, а v - количество измерений в секунду.

4),5) Наклон_180с и Наклон_240с – тангенс угла наклона линии регрессии микроциркуляторной кривой за первые 180 и 240 секунд, умноженный на 10, соответственно. Рассчитываются аналогично параметру «Наклон_120с».

6),7),8) AUC_120с, AUC_180с, AUC_240с – площадь под микроциркуляторной кривой за первые 120/180/240 секунд нагрева.

9) Прирост абсолютный – абсолютная разница между локальной тепловой гиперемией и базовой перфузией (ЛТГ – БП).

10) Индекс тепловой гиперемии (ИТГ), % – относительная разница между локальной тепловой гиперемией и базовой перфузией (ЛТГ – БП, %).

Параметры 2-10 характеризуют реактивность микрососудов кожи в ответ на тепловой стимул. На рисунке 1 схематически представлены основные анализируемые параметры микроциркуляции (Рисунок 1).

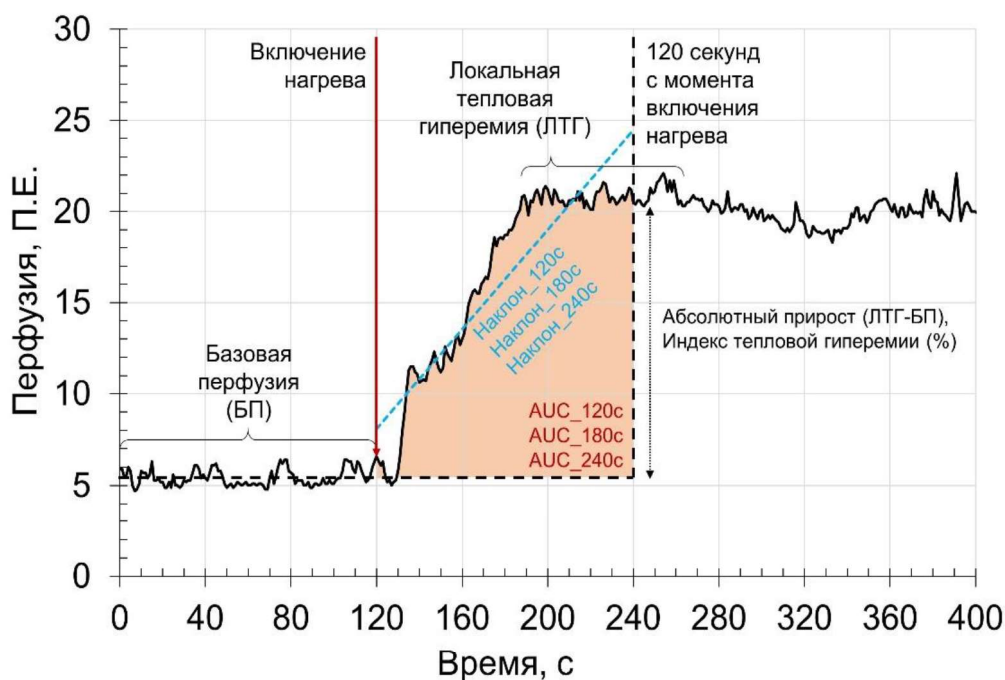


Рисунок 1 – Вид микроциркуляторной кривой с указанием оцениваемых параметров кожной микроциркуляции

Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ данных проводили в программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., USA). Для описания количественных параметров приведены медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни, в трёх – с помощью критерия Краскала – Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями критерием Данна с учётом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты, сравнение качественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Поиск пороговых значений количественных признаков проводили с помощью ROC-анализа. Расчёт отношений шансов (ОШ) с 95% двусторонними доверительным интервалом (ДИ)

проводили с помощью построения моделей логистической регрессии. Для анализа взаимосвязей между количественными параметрами рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение состояния кожной микрогемодинамики у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями

На первом этапе работ было проведено сравнение показателей кожной микрогемодинамики в двух контрастных группах: группа 1 – здоровые добровольцы ($n=31$) и группа 3 – пациенты с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе ($n=39$). В группе пациентов с сердечно-сосудистыми событиями выявлено значимое снижение всех анализируемых показателей реактивности кожной микрогемодинамики по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,5$ для всех сравнений). Только показатель базовой перфузии значимо не различался у пациентов с тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы и здоровых добровольцев (3,5 [2,5; 5,8] ПЕ и 4,3 [3; 6,1] ПЕ соответственно, $p=0,226$). Таким образом, параметры реактивности, оцениваемые при семиминутном тесте с нагревом, информативны для исследования лиц с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы.

Связь между тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы и выраженностью нарушений кожной микроциркуляции

В исследование была добавлена группа пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, но без сердечно-сосудистых событий (группа 2). У всех пациентов из 2 группы была диагностирована патология сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, ХСН), группа 2 была сопоставима по возрасту, полу, индексу массы тела, наличию СД и микроангиопатическим осложнениям СД (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия) с пациентами из группы 3, однако у лиц из 2 группы не было сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Было проведено сравнение показателей кожной микроциркуляции крови в трех группах с применением критерия Данна с поправкой Бонферрони (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты сравнения параметров кожной микроциркуляции в трех группах обследуемых

Параметр	Группа 1 Me [LQ; UQ]	Группа 2 Me [LQ; UQ]	Группа 3 Me [LQ; UQ]	Значение p ^а	Значение p ^б
БП, ПЕ	4,3 [3; 6,1]	4,5 [3; 7,5]	3,5 [2,5; 5,8]	0,31	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,749 p ₂₋₃ =0,451
ЛТГ, ПЕ	22,8 [18,2; 26,9]	17,8 [13,9; 22]	15,1 [11,5; 19,4]	<0,001*	p ₁₋₂ <0,008* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,219
Наклон_120с, ПЕ/с	1,41 [1,12; 1,59]	1,1 [0,81; 1,31]	0,85 [0,6; 1,02]	<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,005* p ₂₋₃ =0,02*
Наклон_180с, ПЕ/с	0,79 [0,59; 0,93]	0,61 [0,45; 0,76]	0,44 [0,36; 0,57]	<0,001*	p ₁₋₂ <0,008* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,04*
Наклон_240с, ПЕ/с	0,45 [0,35; 0,58]	0,38 [0,27; 0,48]	0,3 [0,22; 0,37]	<0,001	p ₁₋₂ =0,044* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,163
AUC_120с, ПЕ*с	1368 [1227; 2131]	1037 [791; 1315]	810 [659; 1160]	<0,001*	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,133
AUC_180с, ПЕ*с	2448 [2057; 3534]	1805 [1390; 2208]	1477 [1106; 1857]	<0,001*	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,119
AUC_240с, ПЕ*с	3464,1 [2885; 4815,1]	2542,9 [1879,8; 3197,2]	2126,4 [1481,6; 2555,1]	<0,001	p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,154
Прирост абсолютный, ПЕ	17,8 [13,7; 22,7]	12,9 [9,8; 15,9]	11,6 [8,4; 13,6]	<0,001	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,275
ИТГ, %	410 [293,2; 600,5]	277 [180,7; 442,6]	282,9 [175,2; 464,4]	0,007*	p ₁₋₂ <0,012* p ₁₋₃ <0,023* p ₂₋₃ =1

Примечание — p — статистическая значимость; а — критерий Крускала-Уоллиса; б — критерий Данна с поправкой Бонферрони; * — статистически значимые различия.

Базовая перфузия значимо не различалась в трех анализируемых группах. Все параметры, характеризующие реактивность кожной микроциркуляции, значимо различались в группе здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (группа 1 vs. группа 2; группа 1 vs. группа 3).

Параметры «Наклон_120с» и «Наклон_180с» значимо различались в трех группах при попарных сравнениях (p<0,05 с учетом поправки Бонферрони для всех сравнений) (Рисунок 2).

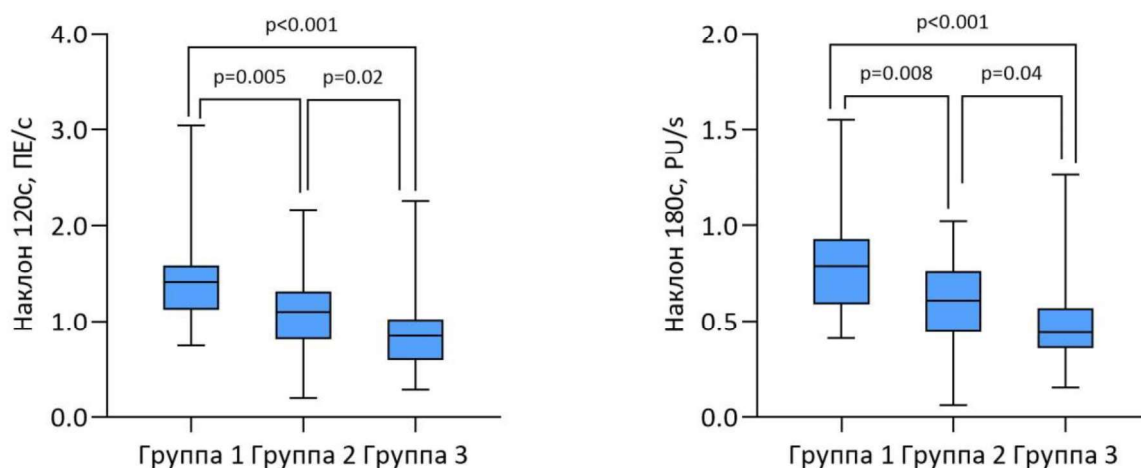


Рисунок 2 – Сравнение параметров «Наклон_120с» и «Наклон_180с» в трех группах обследуемых

Минимальные значения этих параметров регистрировались у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе («Наклон_120с» 0,85 [0,6; 1,02] ПЕ/с и «Наклон_180с» 0,85 [0,6; 1,02] ПЕ/с), максимальные — у здоровых добровольцев («Наклон_120с» 1,41 [1,12; 1,59] ПЕ/с и «Наклон_180с» 0,79 [0,59; 0,93] ПЕ/с).

Таким образом, были выявлены параметры микрогемодинамики, наиболее перспективные для оценки тяжести поражения сердечно-сосудистой системы: «Наклон_120с» и «Наклон_180с».

Критерии нарушения реактивности микрососудов кожи, их чувствительность и специфичность в выявлении лиц с сердечно-сосудистой патологией

Для оценки диагностической точности параметров «Наклон_120с» и «Наклон_180с» в выявлении лиц с сердечно-сосудистой патологией был применен ROC-анализ с обратной классификацией обследуемых по группам (Рисунок 3). В данный анализ вошли здоровые добровольцы (группа 1) и пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы (группы 2 и 3 вместе). Было показано, что снижение параметра «Наклон_120с» $\leq 1,165$ ПЕ/с свойственно для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (AUROC – 0,798; 95 % ДИ 0,713-0,884), причем чувствительность данного критерия в выявлении патологии сердечно-сосудистой системы составляет 71,6%, а специфичность – 74,2%. Снижение параметра «Наклон_180с» $\leq 0,645$ ПЕ/с с 70,4% чувствительностью и 71,0% специфичностью

позволяет выявлять пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы (AUROC – 0,784, 95 % ДИ 0,696-0,872).

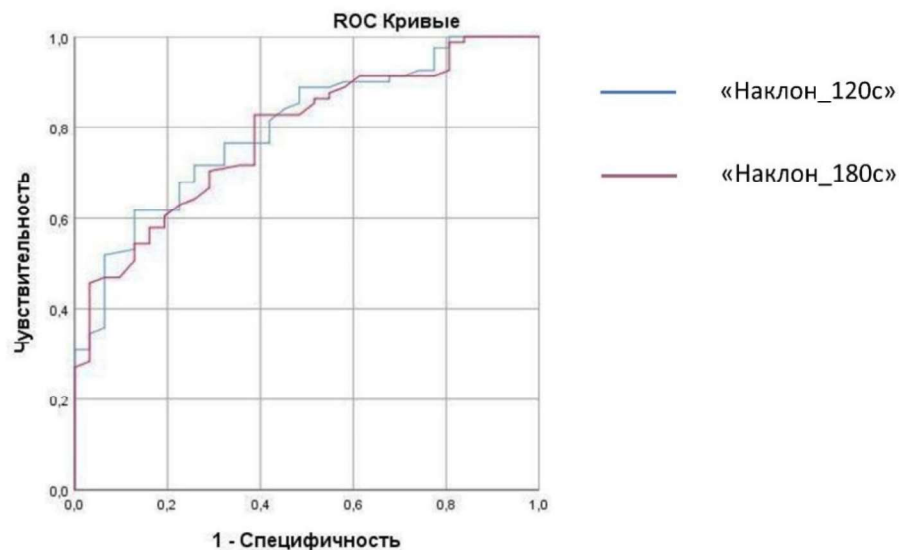


Рисунок 3 – ROC-кривые, демонстрирующие возможность выявлять пациентов с сердечно-сосудистой патологией на основании параметров «Наклон_120с» и «Наклон_180с»

Лица из группы здоровых добровольцев (группа 1) были набраны как субъекты с «референтными» показателями неизменной микроциркуляции. Здоровые добровольцы были значимо моложе, чем пациенты с поражением сердечно-сосудистой, что позволило исключить/минимизировать влияние возраст-ассоциированных изменений микроциркуляции в этой группе. Для того, чтобы оценить, влиял ли возраст на получившийся в ходе сравнения групп результат был проведен корреляционный анализ и показано, что параметры «Наклон_120с» и «Наклон_180с» значимо не коррелируют с возрастом ни в одной из групп (для группы 1: $R_s=0,313$; $p=0,087$ и $R_s=0,134$; $p=0,471$, соответственно; для группы 2: $R_s=-0,044$, $p=0,78$; $R_s=-0,094$, $p=0,552$, соответственно; для группы 3: $R_s=0,105$; $p=0,524$ и $R_s=0,216$; $p=0,186$, соответственно). Таким образом, вклад возраста в получившийся результат минимален или отсутствует.

Чувствительность и специфичность разработанных количественных критериев более 70% демонстрируют применимость методики в качестве простого

скринингового метода выявления заболеваний сердечно-сосудистой системы. Данный подход перспективен для обследования первичных пациентов без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, например, в рамках профосмотров. Предлагаемый метод не позволяет оценивать вероятность наличия конкретного сердечно-сосудистого заболевания, поскольку АГ, ИБС, ХСН ассоциированы с однонаправленным снижением реактивности микроциркуляции. Снижение реактивности кожной микроциркуляции говорит о высокой вероятности наличия патологии сердечно-сосудистой системы и может свидетельствовать в пользу проведения более тщательного диагностического поиска на предмет выявления конкретного заболевания.

Следующим этапом была проведена оценка диагностической точности в выявлении выраженных нарушений микроциркуляции, свойственных для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями. Для этого в анализ были включены лица с диагностированной патологией сердечно-сосудистой системы (группа 2 и группа 3). Был также применен ROC-анализ с обратной классификацией обследуемых по группам (Рисунок 4).

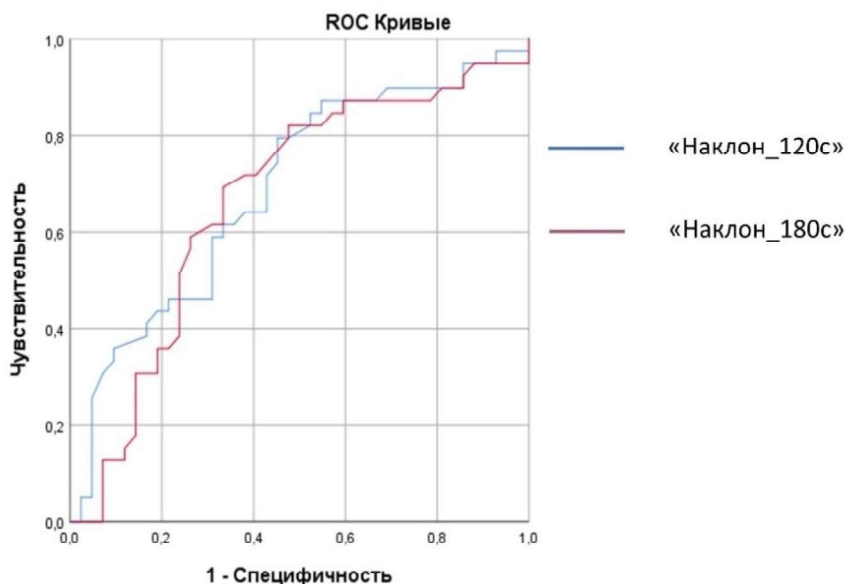


Рисунок 4 – ROC-кривые, демонстрирующие возможность выявлять пациентов с сердечно-сосудистыми событиями на основании параметров «Наклон_120с» и «Наклон_180с»

Показано, что выраженное снижение реактивности кожной микроциркуляции «Наклон_120с» $\leq 1,05$ ПЕ/с связано с наличием сердечно-сосудистых событий (AUROC – 0,678, 95% ДИ 0,571–0,804). Снижение параметра «Наклон_180с» $\leq 0,5$ ПЕ/с с чувствительностью 69,2% и специфичностью 66,7% свидетельствует о наличии у пациента сердечно-сосудистых событий в анамнезе (AUROC – 0,667, 95% ДИ 0,545-0,788).

Чтобы количественно оценить связь нарушений кожной микроциркуляции и сердечно-сосудистых событий с учетом коморбидности (наличие СД, стенокардии напряжения, ХСН) и характеристик пациентов (пол, возраст, ИМТ), была построена модель множественной логистической регрессии с расчетом скорректированного отношения шансов. Показано, что даже после исключения влияния пола, возраста, ИМТ, наличия СН, ХСН, СД отношение шансов для параметров «Наклон_120с» $\leq 1,05$ ПЕ/с и «Наклон_180с» $\leq 0,5$ ПЕ/с было значимым («Наклон_120с» ОШ 11,01 (2,31; 52,5), «Наклон_180с» $p=0,003$; ОШ 3,88 (1,24; 12,15), $p=0,02$) (Рисунок 5).

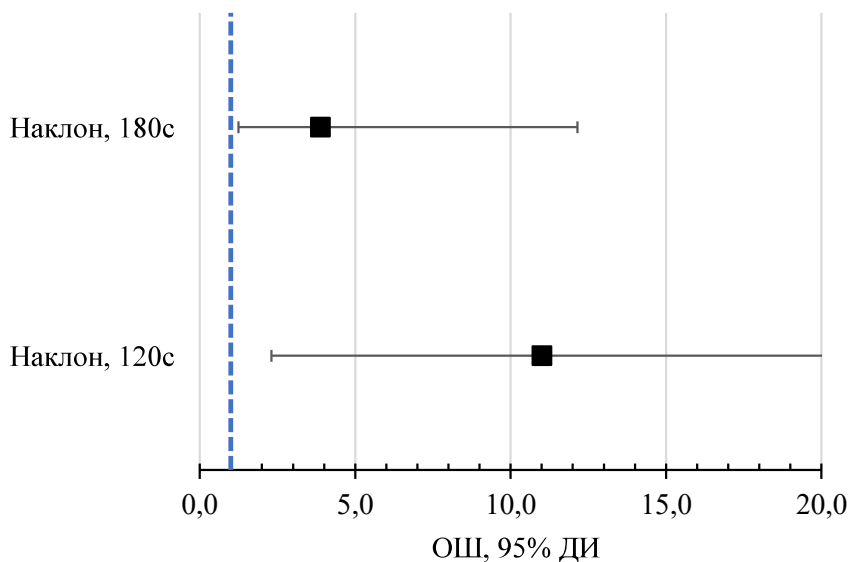


Рисунок 5 – Скорректированное отношение шансов наличия сердечно-сосудистых событий у пациентов при значении параметра «Наклон_120с» $\leq 1,05$ ПЕ/с и при значении параметра «Наклон_180с» $\leq 0,5$ ПЕ/с

Примечание – Коррекция проводилась на пол, возраст, индекс массы тела, наличие сердечной недостаточности, сахарного диабета, стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95 % доверительный интервал.

Таким образом, наличие выраженного снижения реактивности микроциркуляторного русла кожи (параметров «Наклон_120с» $\leq 1,05$ ПЕ/с и «Наклон_180с» $\leq 0,5$ ПЕ/с) является биомаркером тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы.

Реактивность кожной микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом

СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий (Strain W.D., 2018, Дедов И.И., 2019). На сегодняшний день нет однозначного объяснения такой сердечно-сосудистой «уязвимости» пациентов с СД. Существует предположение, что нарушение кожной микроциркуляции может быть рассмотрено в качестве фактора, обуславливающего агрессивное течение сердечно-сосудистых заболеваний у этой группы пациентов (Strain W.D., 2018; Houben A.J. et al., 2012).

Для оценки влияния СД на показатели кожной микроциркуляции у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы пациенты из групп 2 и 3 были поделены на две подгруппы: пациенты с СД (n=34) и пациенты без СД (n=47) с дальнейшим сравнением показателей микрогемодинамики. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте АГ, ИБС, сердечно-сосудистых событий. Показано, что пациенты с СД имели значимо более низкие показатели реактивности микрососудов, чем пациенты с сердечно-сосудистой патологией, но без СД: «Наклон_120с» 0,86 [0,71; 1,09] и 1,16 [0,76; 1,33] соответственно, $p = 0,008$.

Подгруппа пациентов без СД хоть и имела лучшие показатели микрогемодинамики, чем подгруппа лиц с СД, значимо отличалась от здоровых добровольцев («Наклон_120с» 1,41 [1,12; 1,59] и 1,16 [0,76; 1,33], $p=0,006$). Это свидетельствует о применимости оценки кожной микрогемодинамики предложенным методом для пациентов с сердечно-сосудистой патологией как с сопутствующим СД, так и без СД.

На следующем этапе работ для оценки взаимосвязи риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и показателей микроциркуляции у пациентов с СД была набрана группа пациентов с СД без диагностированных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (n=42). Пациенты были поделены на две подгруппы: пациенты с высокой

реактивностью микрососудов (ИТГ более 421%); пациенты с низкой реактивностью микрососудов (ИТГ менее 421%). ИТГ отображает процент прироста перфузии в ответ на нагрев. Именно этот параметр был использован для анализа, так как было показано, что параметр ИТГ лучше других параметров коррелирует с риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД ($R_s = -0,381$, $p=0,013$).

Пациенты с высокой реактивностью микроциркуляции имели в 2 раза меньший 10-летний риск развития первого сердечно-сосудистого заболевания, чем подгруппа пациентов с «низкой» реактивностью микроциркуляции 13,9 [8,8; 22,9]% и 27,4 [18,7; 35,1]%, соответственно ($p = 0,012$). Риск развития первого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания оценивали по Фрамингемской шкале.

Таким образом, было показано, что снижение реактивности кожной микроциркуляции может характеризовать наличие и тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы. Были предложены наиболее информативные параметры и критерии поражения микроциркуляции, позволяющие быстро (в ходе пятиминутного обследования) выявить пациентов, у которых повышена вероятность наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Разработанные числовые критерии реактивности кожной микроциркуляции применимы в качестве объективного количественного биомаркера состояния сердечно-сосудистой системы и могут быть перспективны для прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сердечно-сосудистыми событиями наблюдается значимое снижение показателей реактивности микроциркуляторного русла кожи по сравнению со здоровыми добровольцами: «Наклон_180с» 0,79 [0,59; 0,93] ПЕ/с и 0,44 [0,36; 0,57] ПЕ/с соответственно, $p<0,001$; индекс тепловой гиперемии 410 [293,2; 600,5]% и 282,9 [175,2; 464,4]% соответственно, $p = 0,006$.

2. Тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы может быть оценена при помощи параметров, характеризующих угол наклона кривой перфузии в ответ на тепловое воздействие — «Наклон_120с» и «Наклон_180с»; оба параметра значительно различаются в группах здоровых добровольцев, пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, но без сердечно-сосудистых событий, пациентов с сердечно-сосудистыми событиями ($p < 0,05$ для всех попарных сравнений).
3. Реактивность микрососудов кожи у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы значительно снижается на фоне сахарного диабета (у пациентов с сахарным диабетом «Наклон_120с» 0,86 [0,71; 1,09] ПЕ/с, у пациентов без сахарного диабета «Наклон_120с» 1,16 [0,76; 1,33] ПЕ/с, $p=0,008$).
4. Наличие патологии сердечно-сосудистой системы может быть выявлено при показателе «Наклон_120с» $\leq 1,165$ ПЕ/с с чувствительностью 71,6% и специфичностью 74,2%.
5. Выраженное снижение реактивности микроциркуляторного русла кожи («Наклон_120с» $\leq 1,05$ ПЕ/с и «Наклон_180с» $\leq 0,5$ ПЕ/с) является биомаркером сердечно-сосудистых событий (скорректированное ОШ 11,01 (2,31; 52,5), $p=0,003$ для «Наклон_120с»; 3,88 (1,24; 12,15), $p=0,02$ для «Наклон_180с»).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для скринингового обследования с целью выявления поражения сердечно-сосудистой системы может применяться оценка кожной микрогемодинамики методом лазерной доплеровской флоуметрии в ходе тепловой пробы с нагревом до 42 °С со скоростью 2°С/сек как для пациентов с сахарным диабетом, так и для лиц без сахарного диабета.
2. Наиболее информативными параметрами для диагностики нарушений кожной микрогемодинамики являются: «Наклон_120с», «Наклон_180с». Снижение параметра «Наклон_120с» $\leq 1,165$ ПЕ/с свойственно для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (чувствительность — 71,6%,

специфичность — 74,2%, AUROC – 0,798, 95 % ДИ 0,713-0,884); снижение параметра кожной микроциркуляции «Наклон_180с» $\leq 0,5$ ПЕ свойственно для пациентов с сердечно-сосудистыми событиями (чувствительность – 69,2 %, специфичность – 66,7 %, AUROC – 0,667, 95% ДИ 0,545-0,788).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для того, чтобы изучить и количественно охарактеризовать прогностический потенциал нарушений кожной микрогемодинамики необходимо проведение масштабного продольного исследования с оценкой жестких сердечно-сосудистых конечных точек. Такое исследование позволит глубоко изучить и количественно охарактеризовать применимость параметров кожной микрогемодинамики в качестве сердечно-сосудистого фактора риска. Дальнейшая разработка темы предполагает изучение динамических изменений кожной микроциркуляции на фоне лекарственной терапии и эндоваскулярного лечения; оценку показателей микрогемодинамики у пациентов с сопутствующими дерматологическими, гастроэнтерологическими и другими заболеваниями. Перспективной является разработка и исследование приборов, позволяющих оценивать показатели гемодинамики несколькими оптическими методами одновременно.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;
БП – базовая перфузия;
ДИ – доверительный интервал;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ИМТ – индекс массы тела;
ИТГ – индекс тепловой гиперемии;
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия;
ЛТГ – локальная тепловая гиперемия;
ПЕ – перфузионные единицы;
СД – сахарный диабет;

XCH – хроническая сердечная недостаточность;

AUC – площадь под кривой;

AUROC – площадь под ROC-кривой;

LQ – нижний квартиль;

Me – медиана;

n – количество наблюдений;

NYHA – New York Heart Association Functional Classification;

Rs – коэффициент корреляции Спирмена;

SD – стандартное отклонение;

UQ – верхний квартиль.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Глазкова П.А. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией / П.А. Глазкова, С.А. Терпигорев, Д.А. Куликов, Н.А. Иванова, А.А. Глазков // **Артериальная гипертензия.** – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 74–83.
2. Глазкова П.А. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? / Д.А. Рогаткин, П.А. Глазкова, Д.А. Куликов, А.А. Глазков, С.А. Терпигорев, Г.Г. Шехян, М.Б. Макматов-Рысь // **Альманах клинической медицины.** – 2019. – Т. 25, № 7. – С. 662–668.
3. Глазкова П.А. Взаимосвязь реактивности кожной микроциркуляции крови и риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом / П.А. Глазкова, Д.А. Куликов, А.А. Глазков, Д.А. Рогаткин, А.В. Куликов, К.А. Козлова, С.А. Терпигорев, Г.Г. Шехян, Ю.А. Ковалева, Т.П. Шестакова, О.А. Нечаева, А.В. Древаль, Ф.Н. Палеев // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2020. – Т. 15. – С. 41-54.
4. Глазкова П.А. Оценка диагностической информативности количественных признаков в биомедицинских исследованиях на основании описательных статистик и стандартизированной разности средних значений / А. А. Глазков, Д. А. Куликов, П. А. Глазкова // **Математическая биология и биоинформатика.** – 2020. – Т. 15. № 2. – С. 416–428.

5. Kulikova P.A. Developing methods for non-invasive assessment of skin microcirculation in patients with type 2 diabetes/ D.A. Kulikov, A.A. Glazkov, P.A. Kulikova, Yu.A. Kovaleva, A.V. Dreval// **Diabetes technology & therapeutics.** – 2016. – V. 18. Supp.1. – P. A-64.
6. Glazkova P.A. Skin microcirculation in patients with a history of cardiovascular events/ P.A. Glazkova, D.A. Kulikov, D.A. Rogatkin, S.A. Terpigorev, G.G. Shekhyan, A.A. Glazkov, A.V. Kulikov, M.B. Makmatov-Rys, T.A. Charaeva, K.A. Kozlova// **Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine – Proceedings of SPIE.** – 2020. – V. 11457. – P. 1-7.
7. Glazkova P.A. The odds of retinopathy are increased in diabetes patients with reduced microvascular reactivity on local heating/ D.A. Kulikov, A.A. Glazkov, P.A. Glazkova, K.A. Kozlova, I.A. Barsukov, Yu.A. Kovaleva, A.V. Dreval, D.A. Rogatkin// **Diabetes technology & therapeutics.** – 2020. – V. 22. Supp.1. – P. A-202.
8. Glazkova P.A. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study/ P.A. Glazkova, D.A. Kulikov, A.A. Glazkov, S.A. Terpigorev, D.A. Rogatkin, G.G. Shekhyan, M.B. Makmatov-Rys, F.N. Paleev// **Clinical Hemorheology and Microcirculation.** – 2021. – Preprint. – P. 1-11.

Патенты на изобретение

9. Патент №2547800 Российская Федерация, МПК А61В 8/06. Способ выявления микроциркуляторных нарушений у больных с нарушениями углеводного обмена: № 2013158461/14: заявл. 27.12.2013: опубл. 10.04.2015 / Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Куликова П.А., Древаль А.В., Рогаткин Д.А. – 12 с.
10. Патент №2677590 Российская Федерация, МПК А61В 8/06. Способ оценки микроциркуляторных нарушений у больных с нарушениями углеводного обмена: № 2017143444: заявл. 12.12.2017: опубл. 17.01.2019 / Куликов Д.А., Глазков А.А., Глазкова П.А., Ковалева Ю.А., Барсуков И.А., Древаль А.В., Рогаткин Д.А. – 10 с.
11. Патент № 2737717 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ определения фактора риска сердечно-сосудистых событий с помощью оценки кожной микроциркуляции: № 2020119134: заявл. 09.06.2020: опубл. 02.12.2020 / Глазкова П.А., Куликов Д.А., Глазков А.А., Рогаткин Д.А., Козлова К.А., Терпигорев С.А., Шехян Г.Г., Макматов-Рысь М.Б., Куликов А.В. – 11 с.

Подписано в печать: 17.06.2021
Тираж: 100 экз. Заказ № 0190
Отпечатано в типографии «Реглет»
127550, г. Москва, Дмитровское шоссе, д. 45 корп. 2
+7(495) 973-28-32 www.reglet.ru