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

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ВАЗОРЕАКТИВНОСТИ НА ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, ИКК им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Dolgova E.V., Fedorovich A.A., Martynyuk T.V., Rogoza A.N., Chazova I.Ye.

FEATURES OF CUTANEOUS MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSESSED BY LASER DOPPLER FLOWMETRY DEPENDING ON VASOREACTIVITY STATUS ON INHALED NITRIC OXIDE

Russian Cardiology Research and Production Complex, Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить особенности функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) в зависимости от результатов острой фармакологической пробы (ОФП) с ингаляцией оксида азота (NO).

Материалы и методы: в исследование были включены 28 больных ИЛГ (39,8±13,2 год) и 25 здоровых добровольцев (39,3±10,1 год). Всем больным выполняли тест 6-минутной ходьбы, трансторакальная ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с ОФП, лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) с функциональными пробами. По результатам ОФП пациенты были разделены на две группы.

Результаты: по данным ЛДФ пациенты ИЛГ ОФП+ от группы контроля не отличались ни по одному из показателей. Пациенты группы ИЛГ ОФП– по данным базальной перфузии также были сопоставимы с группой контроля, но имели достоверно более высокие констрикторные реакции на все виды сосудосуживающих стимулов (и при активации симпатической нервной системы при дыхательной и холодовой пробах, и при развитии венуло-артериолярного констрикторного ответа на венозную окклюзию) и удлинение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии. Была выявлена достоверная взаимосвязь между амплитудой респираторно обусловленных колебаний кровотока, которые отражают степень венулярного полнокровия, с параметрами КПОС и функциональным статусом пациентов.

Заключение: У пациентов ИЛГ ОФП- на фоне не измененных

SUMMERY

Aim: To evaluate features of the functional state of microvascular bed of the skin in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) depending to acute vasoreactivity testing on inhaled nitric oxide.

Methods: in study included 28 patients with IPAH (mean age 39,8±13,2 years) and 25 healthy volunteers (39,3±10,1 years). All the patients underwent 6-minuts walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) with acute pharmacological test (APT), laser Doppler flowmetry (LDF) with functional tests. Patients were divided into 2 groups by results of APT.

Results: according to the LDF the APT+ patients didn't differ from control group on any of the parameters. The APT-patients according to the basal perfusion also were comparable with control group, but had significantly higher constrictory reactions for all types vasoconstrictor stimulations (at activation of sympathetic nervous system in respiratory and cold tests, and in the development venule-arteriolar constrictory response on venous occlusion) and elongation of time development post-occlusive reactive hyperemia. We identified significant correlation of the amplitude of respiratory section of blood flow modulation, which reflected degree of venule plethora, with the RHC parameters and functional status of patients.

Conclusion: In the APT-patients on against a background the of uncharged basal perfusion parameters noticed increased constrictory activity smooth muscle cells of resistive microvessels for all type vasoconstrictor stimulations, but expression of constrictory reactions correlated with indications of patients

параметров базальной перфузии отмечается повышенная констрикторная активность гладкомышечных клеток резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов, а выраженность констрикторных реакций взаимосвязана с показателями функционального состояния пациентов.

Ключевые слова: *идиопатическая легочная гипертензия, острая фармакологическая проба, микроциркуляция, лазерная допплеровская флоуметрия.*

functional status.

Key words: *idiopathic pulmonary arterial hypertension, acute pharmacological test, microcirculation, laser Doppler flowmetry.*

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Рогоза Анатолий Николаевич	д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-58
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертонии, тел.: 8-495-414-63-05
Федорович Андрей Александрович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-72
Ответственный за связь с редакцией: Долгова Екатерина Викторовна	аспирант отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-72, 3, doctordolgova1@gmail.com, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время патогенез идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) остается до конца неясным. Существует несколько гипотез, раскрывающих полиэтиологичность этого заболевания. Современные теории патогенеза ИЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных (эндотелина-1, тромбоксана) и вазодилатирующих (оксид азота, простациклин) факторов, нарушениях архитектоники легочной микроциркуляции [1]. Неясным остается вопрос — дисфункция эндотелия (ДЭ) характерна только для сосудов малого круга кровообращения или носит генерализованный характер. Если изменения носят генерализованный характер, то закономерно встает другой вопрос — ДЭ является первопричиной или только следствием перестройки циркуляции крови в большом круге кровообращения на фоне патологии в малом. Изучение данных нарушений является актуальным в свете уточнения причинно-следственных связей возникновения ИЛГ, при которой ремоделирование мелких легочных артерий и нарушение легочной микроциркуляции представляют собой основные ключевые элементы патофизиологии.

В последние 2 десятилетия появился целый ряд неинвазивных методов исследования периферического кровотока и микроциркуляции у человека в системе большого круга кровообращения: лазерная допплеровская флоуметрия, фотоплетизмография (в англоязычной литературе – периферическая артериальная тонометрия), капилляроскопия, высокочастотная ультразвуковая допплерография и др. [2]. Применение данных методов исследования позволяют оценивать функцию эндотелия на уровне магистральных периферических сосудов и сосудов системы микроциркуляции, но в доступной литературе мы нашли единственную работу, в которой N. Peled с соавт. по данным фотоплетизмографии (ФПГ) выявили значимую ДЭ периферического сосудистого русла при ИЛГ [3]. Данные результаты свидетельствуют в пользу генерализованного характера, но авторы отмечают, что ДЭ отмечается не только при ИЛГ, но и при ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) [4]. При этом у пациентов с легочной гипертензией при врожденных пороках сердца (ЛАГ-ВПС) и у здоровых добровольцев ДЭ выявлено не было. По мнению авторов, это может указывать на то, что при ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ и ХТЭЛГ нарушение функции эндотелия является не следствием повышенного давления в легочной артерии (ДЛА) или гипоксии, а обусловлено действием потенциальных первичных или вторичных медиаторов (эндотелин-1, тромбоксан), что не относится к ЛАГ-ВПС, являющейся следствием врожденной анатомической аномалии. Из данного исследования следует, что уровень постокклюзионной реактивной гиперемии при ФПГ (подушечка пальца) значимо коррелируют с тяжестью ЛАГ (функциональным классом (ФК) по классификации ВОЗ, средним давлением в легочной артерии (ДЛАср) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), пройденной дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ)) при различных формах легочной гипертензии. Авторы считают, что полученные результаты отражают количественную ассоциацию между системной ДЭ и давлением в легочной артерии у пациентов с ЛАГ и указывается на тесную связь между ЛАГ и периферическим эндотелием [3].

ДЭ отмечается и в более крупных сосудах. B. Wolff с соавт. описали нарушения функции эндотелия по данным поток зависимой вазодилатации (ПЗВД) в плечевой артерии при тяжелом течении ИЛГ. Авторы отмечают наличие взаимосвязи между ДЭ и гемодинамическими параметрами (ДЛАср, ЛСС)

по данным КПОС, и значимую связь между улучшением ПЗВД и снижением ДЛАср. в ответ на аэрозольные ингаляции илопроста [5].

Одним из перспективных неинвазивных методов исследования функционального состояния микроциркуляторного русла кожи (МЦР) является лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ). Помимо неинвазивности и функциональной простоты, метод позволяет оценивать изолированно функциональное состояние всех основных тонус формирующих механизмов на уровне прекапиллярных артериол — вазомоторную функцию эндотелия, базальный тонус гладкомышечных клеток и симпатический (адренергический) компонент формирования тонуса, что достигается с помощью амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока [6-8].

В доступной литературе нам не удалось встретить работ по применению метода ЛДФ у больных с ИЛГ в связи с чем была сформулирована цель – изучить особенности функционального состояния МЦР кожи у больных данной категории в зависимости от легочной вазореактивности при острой фармакологической пробе (ОФП) с ингаляцией оксида азота (NO).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 28 пациентов (4 мужчины и 24 женщины) в возрасте 18-60 лет (средний возраст 39,8±13,2) с ИЛГ, госпитализированных в Отдел гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Группу контроля (ГК) составили 25 условно здоровых добровольца (39,3±10,1).

Критерии включения пациентов с ИЛГ в исследование: возраст старше 18 лет; наличие ИЛГ; I-III ФК (ВОЗ); дистанция при тесте с шестиминутной ходьбой (Т6МХ) более 50 м; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии в течение последних 6 месяцев, использование методов контрацепции женщинами детородного возраста.

Критерии исключения: ЛАГ установленной этиологии; другие формы ЛГ; беременность; невозможность отмены лекарственной терапии вазоактивными препаратами (антагонисты кальция, нитраты, бета-блокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простаноиды) на 24-36 часов; сахарный диабет 1- и 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные события любой давности; креатинин сыворотки крови более 125 ммоль/л; анемия (снижение уровня гемоглобина или гематокрита более чем на 30%, железо сыворотки крови <10 нг/мл); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза: IV ФК (ВОЗ); симптоматические артериальные гипертензии; гипертоническая болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких (FEV1 <70% от должного), рестриктивные заболевания легких (TLC<70% от должного); систолическое артериальное давление (САД) <85 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 месяцев.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии всем пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку функции внешнего дыхания. Проводили оценку функционального статуса (ФК) в соответствии с классификацией ВОЗ, Т6МХ с оценкой индекса одышки по Боргу. С целью верификации диагноза ИЛГ и оценки тяжести гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения проводили КПОС с ОФП ингаляционным NO. По результатам ОФП пациенты были разделены на две группы. Одиннадцать пациентов, у которых ДЛАср в процессе пробы снижалось на ≥10 мм рт. ст. (до 40 мм рт. ст. и менее) и отсутствовало снижение сердечного выброса (СВ) составили группу ИЛГ ОФП+ [9]. Пациенты, у которых данной динамики отмечено не было (n=17) составили группу ИЛГ ОФП-.

Всем испытуемым, включенным в исследование, проводили изучение показателей микроциркуляторных процессов в коже методом ЛДФ в первой половине дня в положении лежа на спине после 15-ти минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении +23±1°С одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока ЛАКК-02 в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны — 800 нм). Прибор снабжен встроенным стандартным пульсоксиметром (SO2) и блоком ЛАКК-ТЕСТ («ЛАЗМА», Россия), который позволяет поддерживать постоянную температуру в области исследования (+32°С) и проводить функциональные тесты. За 5 минут до начала исследования (10-я минута периода адаптации) регистрировали артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), затем измеряли температуру кожных покровов в области проведения ЛДФ инфракрасным термометром «Beurer» (Германия). Датчик ЛДФ располагали в области наружной поверхности правого предплечья по средней линии на 3-4 см проксимальнее лучезапястного сустава [10].

Суть метода ЛДФ заключается в оптическом зондировании тканей лазерным излучением, глубина проникновения которого при данной длине волны не превышает 1,0-1,1 мм. Ультраструктурный анализ сосочкового слоя кожи человека в неакральных зонах показал, что 1 мм3 в среднем содержит одну восходящую из глубины дермы питающую артериолу диаметром не более 30 микрометров (мкм), 4-5 прекапиллярных артериол, сеть капилляров и посткапиллярных венул, 8-10 собирательных венул, которые сливаются в одну нисходящую дренирующую венулу-спутницу диаметром не более 50 мкм [11]. При лазерном зондировании регистрируемый доплеровский сдвиг частоты дают эритроциты, которые в различных сосудах движутся с различными скоростями (артериолы – 700-3900 мкм/с, капилляры – 100-900 мкм/с, венулы – 300-1200 мкм/с). Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения лазерного излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолярных, капиллярных и венулярных сосудах, поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, позволяющий получить средний допплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область.

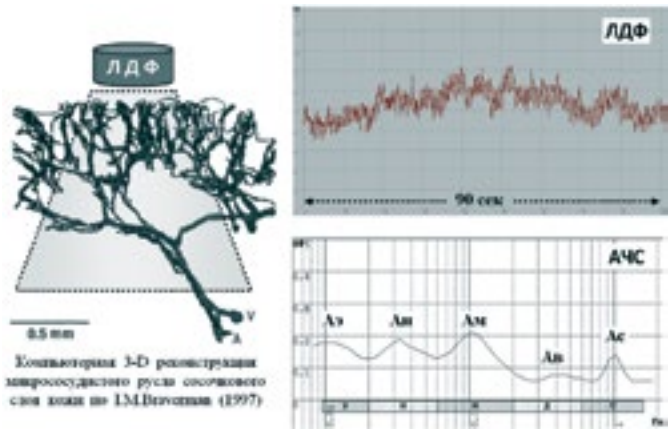
Фундаментальной особенностью прекапиллярных артериол является их высокая вазомоторная активность. Прекапиллярные артериолы находятся в постоянном движении, изменяя тонус и величину своего просвета, что проявляется в виде вазомоций (vasa – сосуд, motion – движение). Вазомоции обусловлены наличием у гладкомышечных клеток микрососудов базального тонуса и спонтанной сократительной активности, которая со стороны наружного просвета модулируется

нейрогенными (симпатическими) факторами, а со стороны внутреннего просвета – эндотелиальными. Одновременное действие данных регуляторных механизмов обуславливает колебательный характер микроциркуляторного кровотока (вазомоции) и определяет конечный (суммарный) тонус прекапллярных артериол (рис.1).

Исходные ЛДФ-граммы подвергали амплитудно-частотному анализу с использованием адаптивного вейвлет-преобразования [12,13]. Среди механизмов модуляции кровотока в микрососудах выделяют: «активные» тонус формирующие — эндотелиальный (обусловлен секреторной активностью эндотелия), нейрогенный (осуществляется за счет симпатических адренергических влияний на гладкомышечные клетки стенок артериол и прекапиллярных артериол), миогенный (за счет базального тонуса и спонтанной сократительной активности гладкомышечных клеток), респираторно обусловленные (венулы — на «выходе» из МЦР) и пульсовые (артериолы — на «входе» в МЦР). ЛДФ-грамма представляет собой результат наложения одновременно регистрируемых колебаний всех пяти механизмов модуляции кровотока на уровне МЦР (рис. 1).

Усредненную по времени амплитуду колебаний кровотока оценивали по максимальным значениям (Амакс) в соответствующем частотном диапазоне (рис. 1): 0.0095-0.021 Гц (<1 колеб/мин) диапазон эндотелиальной активности (Э); 0.021-0.052 Гц (2-3 колеб/мин) диапазон нейрогенной активности (Н); 0.052-0.145 Гц (≈6 колеб/мин) диапазон миогенной активности (М); 0.145-0.6 Гц (ЧДД) диапазон респираторно обусловленных колебаний кровотока (Д); 0.6-2.0 Гц (ЧСС) диапазон пульсовых (С) колебаний кровотока [7,8]. В связи с тем, что средняя перфузия (М) в микроциркуляторном русле не может быть выражена в абсолютных единицах, например в мл/сек/мм3 [14], значение средней перфузии и значения амплитуды механизмов модуляции кровотока представлены в условных перфузионных единицах (пф), что так же обусловлено принципиальными трудностями при калибровке метода ЛДФ как in vitro, так и in vivo [15].

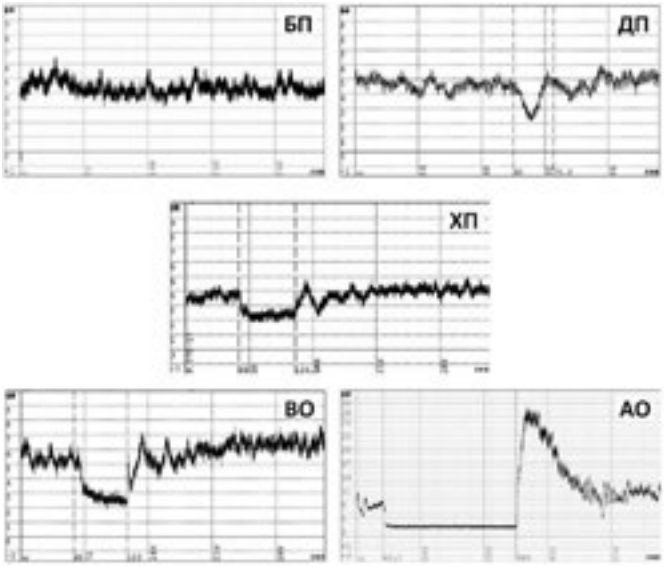
Рисунок 1. Ангиоархитектоника микрососудистого русла кожи



Примечание: ЛДФ — колебательный характер перфузии в 1мм³ кожи. АЧС — амплитудно-частотный вейвлет анализ колебаний кровотока (логарифмическая шкала). Усредненные по времени значения амплитуды вазомоций: Аэ — эндотелиальных; Ан — нейрогенных; Ам — миогенных; Ав — респираторно обусловленных; Ас — кардиальных (пульсовых).

Расстройства в системе микроциркуляции не всегда проявляются в условиях покоя. Для определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы МЦР необходимо выполнять функциональные пробы. Исследование проводили в следующем объеме и последовательности (рис. 2): 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная констрикторная проба (ДП); 3) холодовая констрикторная проба (ХП); 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 5) дилататорная проба с пятиминутной артериальной окклюзией (АО).

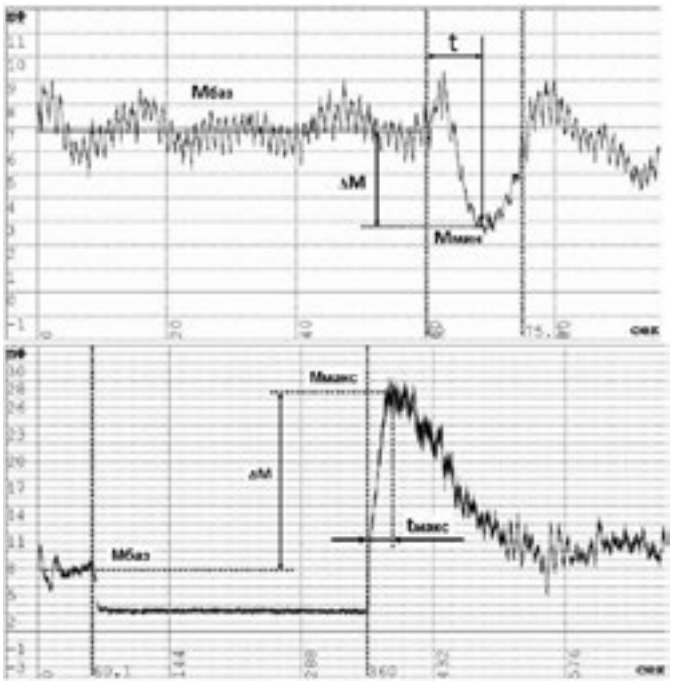
Рисунок 2. Комплексное исследование функционального состояния МЦР



Примечание: БП — базальная перфузия. ДП — дыхательная констрикторная проба. ХП — холодовая констрикторная проба. ВО — констрикторная проба с венозной окклюзией. АО — диалататорная проба с пятиминутной артерильной окклюзией.

Степень снижения перфузии (ΔМ) при констрикторных пробах (ДП, ХП, ВО) рассчитывали по формуле: ΔМ = (Мбаз – Ммин)/Мбаз×100%, где Мбаз – средний уровень перфузии до констрикторного стимула, Ммин – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы, за t принимали время от начала воздействия констрикторного стимула до достижения минимального уровня перфузии (рис. 3). Прирост перфузии (ΔМ) при дилататорной пробе (АО) рассчитывали по формуле: ΔМ = Ммакс/Мбаз×100%, где Мбаз – средний уровень перфузии до применения дилататорного стимула, Ммакс – максимальный уровень перфузии, который рассчитывали на протяжении 3-5 кардиоциклов на высоте дилататорной реакции, за t принимали время от начала пуска кровотока и до достижения максимальной перфузии (рис. 3).

Рисунок 3. Расчет показателей констрикторного ответа и дилататорного резерва МЦР кожи (пояснение в тексте)



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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты ИЛГ ОФП+ и ИЛГ ОФП- в сопоставлении с друг другом достоверно не отличались по возрасту и полу, длительности клинической симптоматики с момента появления первых жалоб до постановки диагноза ИЛГ и продолжительности заболевания. Большинство пациентов с ИЛГ ОФП- имели II и III ФК, т.е. симптоматика у них возникала при обычной (47%) и незначительной (42%) физической нагрузке, в группе с ИЛГ ОФП+ преобладали пациенты I ФК (64%), а пациенты III ФК отсутствовали. Пройденная дистанция в Т6МХ была значительно больше у пациентов с сохранённой вазореактивностью 454,3±79 м относительно пациентов с группой ОФП- у которых она составляла 333,6±128 м. Индекс по Боргу варьировал от 1 до 7 и значимо не отличался. Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

По данным ЭхоКГ в обеих группах отмечались сопоставимые дилатация правого желудочка (ПЖ) и ствола ЛА. Достоверно более высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и более выраженная дилатация правого предсердия (ПП) наблюдались у пациентов в группе ИЛГ ОФП-. Расчетные величины СДЛА соответствовали измеренным во время КПОС. Для обеих групп были характерны выраженные изменения гемодинамических параметров по данным КПОС: отмечались достоверно более существенное повышение СДЛА, ДЛАср, ОЛСС (общего легочного сосудистого сопротивления) у пациентов с ИЛГ ОФП-. Достоверно более низкие показатели насыщения кислородом артериальной (SaO2) и смешанной венозной (SvO2) крови и ударного объема (УО) были обнаружены у пациентов с ИЛГ ОФП- (табл. 2).

Для выявления функциональных особенностей микроциркуляции при ИЛГ первым этапом мы провели оценку всей группы больных ИЛГ с ГК (табл. 3). Из полученных результатов видно, что пациенты от здоровых добровольцев отличались по уровню САД и ЧСС на 10-й минуте периода адаптации. Различий в местной температуре кожи, уровне базальной перфузии и вазомоторной активности различных механизмов модуляции кровотока не выявлено. Достоверные различия получены только при констрикторной реакции в ответ на холодовое воздействие и при развитии венуло-артериолярного констрикторного рефлекса при венозной окклюзии. Дилататорный резерв по результатам пробы с артериальной окклюзией также не различался.

С целью оценки возможной связи параметров МЦ по данным ЛДФ с клиническими показателями в группе больных с ИЛГ проведен корреляционный анализ. Установлены корреляционные взаимосвязи умеренной силы между степенью венулярного полнокровия (Ав) с параметрами КПОС и функциональным статусом пациентов (табл.5).

При изучении показателей функциональных проб выявлены корреляционные связи степени снижения перфузии (ΔМ) при ДП с ФК – r=0,52 (p=0,005) и дистанцией в Т6МХ – r=-0,54 (p=0,004). Степень снижения перфузии при ВО была взаимосвязана с дистанцией в Т6МХ – r=-0,36 (p=0,05), СДЛА по данным ЭХОКГ – r=0,46 (p=0,02).

На втором этапе исследования мы сравнили группы ИЛГ ОФП- и ОФП+ как между собой, так и с ГК (табл.4). Из полученных результатов видно, что пациенты ИЛГ ОФП+ достоверно не отличались от ГК ни по одному из анализируемых показателей. Пациенты группы ИЛГ ОФП- относительно здоровых добровольцев имели достоверно более низкие значения САД и SO2 и более высокие значения ЧСС. На фоне сопоставимых результатов при базальной перфузии отмечается достоверное увеличение констрикторного ответа на все виды сосудосуживающих стимулов с удлинением времени развития максимальной констрикции при симпатико опосредованных функциональных тестах (ДП и ХП) и удлинение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии. Пациенты группы ИЛГ ОФП- относительно группы ИЛГ ОФП+ имели более высокие значения ЧСС и низкие значения SO2, более выраженный констрикторный ответ при ДП и удлинение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии.

При поиске взаимосвязи между показателями микроциркуляции и клиническими параметрами в группе ИЛГ ОФП- установлены те же корреляционные взаимосвязи, которые были выявлены для всей группы ИЛГ. При этом многие параметры достигают более существенных значений взаимосвязи и достоверности, что может свидетельствовать о преимущественном вкладе именно пациентов данной группы в предыдущие

Таблица 1. Клиническая характеристика и функциональный статус пациентов с ИЛГ ОФП- и ИЛГ ОФП+

Показатели	Группа ИЛГ ОФП- (n=17)	Группа ИЛГ ОФП+ (n=11)	p
Возраст (лет)	40,9±14,5	38,4±11,6	0,87
Пол (м/ж)	3/14	1/10	0,60
ФК, I/ II/ III (n)	2/9/6	7/4/0	**0,002**
ФК (M±m)	2,23±0,66	1,36±0,5	**0,002**
Длительность симптомов до верификации диагноза (лет)	1,65±0,54	1,79±0,58	0,55
Длительность ЛГ (годы)	0,77±0,23	0,67±0,24	0,33
Т6МХ (м)	333,6±128	454,3±79	0,02
Индекс по Боргу (баллы)	3,58±1,87	2,8±1,3	0,29

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ и КПОС у больных ИЛГ

Показатели	ИЛГ ОФП- (n=17)	ИЛГ ОФП+ (n=11)	p
Трансторакальная ЭхоКГ			
СДЛА (мм рт.ст.)	85,6±13,3	63,2±20,9	**0,004**
Ствол ЛА (см)	3,3±0,7	3,1±0,6	0,59
Объем ПП (мл)	22,8±6,2	16,2±4,5	**0,04**
ПЗР ПЖ (см)	3,8±0,8	3,3±0,5	0,11
КДР ЛЖ (см)	4,2±0,7	4,5±0,3	0,28
Аорта (см)	3,1±0,3	2,9±0,3	0,29
Катетеризация правых отделов сердца			
СДЛА (мм рт.ст.)	90,1±18,2	69,5±18,96	**0,01**
ДДЛА (мм рт.ст.)	37,9±8,9	28,2±11,2	**0,05**
$ДЛА_{ср}$ (мм рт.ст.)	57,9±10,3	44,5±13,2	**0,01**
$ДЗЛА_{ср}$ (мм рт.ст.)	5,7±2,3	6,7±3,4	0,39
$ДПП_{ср}$ (мм рт.ст.)	8,7±3,7	5,7±3,2	0,07
Sao_2 (%)	94,8±4,2	98,3±1,8	**0,04**
Svo_2 (%)	57,9±9,2	67,4±5,4	**0,01**
СИ (л/мин/м^2)	1,9±0,6	2,4±0,6	0,08
УО (мл)	44,5±13,7	59,2±17	**0,03**
ОЛСС (дин×с×см$^{-5}$)	2283,8±960,6	1120,5±562,6	**0,003**

результаты (табл. 5). В группе ИЛГ ОФП+ из всех параметров достоверная положительная взаимосвязь выявлена только между ОЛСС и амплитудой респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав), которые отражают степень венулярного полнокровия — r=0,70 (p=0,03).

При оценке результатов функциональных тестов корреляционные связи выявлены между ΔМ при ДП с дистанцией в Т6МХ – r=-0,52 (p=0,05); ΔМ при ВО с СДЛА по данным ЭХОКГ – r=0,64 (p=0,009). В группе ИЛГ ОФП+ достоверная взаимосвязь отмечается только между временем развития констрикторного ответа при ДП с показателями КПОС: ОЛСС – r=0,89 (p=0,0005), СВ – r=-0,58 (p=0,03), СИ – r=-0,74 (p=0,02), УО – r=-0,58 (p=0,08).

ОБСУЖДЕНИЕ

Микрососудистое русло кожи представляет собой противоположный сердцу полюс сердечно-сосудистой системы, где не просто происходит переход артериальной системы в венозную, а осуществляются самые главные процессы – обменные. «Пассивные» механизмы модуляции кровотока называют так условно потому, что они не оказывают непосредственного влияния на гладкомышечные клетки артериолярных сосудов и формируются вне зоны МЦР, обуславливая его объемное наполнение. Данные механизмы формируются при изменении продольного градиента давления в МЦР, который создается периодическим изменением давления крови в артериолах на «входе» в МЦР (пульсовое АД) и колебанием давления в венулах в ходе дыхательных циклов на «выходе». Увеличение амплитуды пульсовых колебаний (Ас) указывает на повышение притока артериальной крови в МЦР, и опосредовано дает возможность оценивать состояние тонуса и величины просвета более крупных, глубже расположенных артериол. В свою очередь, амплитуда колебаний связанных с дыхательными движениями свидетельствует о вкладе в общую мощность ЛДФ-сигнала, отраженного от эритроцитов венулярного отдела МЦР. В формировании респираторно обусловленных колебаний микрокровотока участвует механиче-

Таблица 3. Параметры гемодинамики, базальной перфузии и функциональных проб по данным ЛДФ больных ИЛГ и ГК

Показатели		ИЛГ (n=28)	ГК (n=25)	p
Возраст (лет)		39,8±13,2	39,3±10	0,89
Пол (м/ж)		4(14,3%)/24(85,7%)	6(24%)/19(76%)	0,56
САД (мм рт. ст.)		105,2±11,7	114,0±20,8	**0,02**
ДАД (мм рт. ст.)		67,3±8,9	70,8±9,5	0,21
ЧСС (уд./мин)		71,4±8,6	64,4±6,9	**0,05**
ЧДД (в мин)		18,4±2,2	16,8±3,1	0,55
Т кожи (С)		33,4±1,4	33,4±0,9	0,33
М (пф)		5,79±2,73	5,48±2,13	0,76
Аэ (пф)		0,32±0,23	0,27±0,16	0,63
Ан (пф)		0,33±0,16	0,34±0,15	0,57
Ам (пф)		0,33±0,22	0,26±0,17	0,28
Ав (пф)		0,13±0,12	0,13±0,07	0,89
Ак (пф)		0,10±0,04	0,11±0,05	0,54
SO_2 (%)		96,07±1,10	97,23±1,06	0,19
ДП	ΔМ (%)	44,6±15,7	37,7±16,5	0,19
	t (сек)	9,5±1,9	8,6±1,9	0,09
ХП	ΔМ (%)	53,4±15,9	42,1±17,9	**0,03**
	t (сек)	50,3±20	38,2±20,1	**0,01**
ВО	ΔМ (%)	58,8±15,4	45,2±17,9	**0,005**
	t (сек)	65,3±36,9	59,5±29,8	0,67
АО	ΔМ (%)	362±119,8	340,2±88,8	0,79
	t (сек)	24,4±14,1	19,7±8,9	0,28

Примечание: SO_2 – показатели при стандарной пульсоксиметрии

ская пассивная респираторная трансмиссия колебаний внутригрудного давления в ходе дыхательных циклов, косвенно изменяющая давление в венозном русле и/или дыхательная модуляция симпатической вазомоторной активности. Увеличение параметра Ав указывает на венулярное полнокровие и/или наличие застойных явлений в посткапиллярно-венулярном отделе МЦР [16,17].

«Активные» механизмы модуляции кровотока обусловлены непосредственным действием на гладкомышечные клетки микрососудов. Фундаментальной особенностью гладкомышечных клеток сосудов МЦР является наличие базального тонуса и спонтанной сократительной активности, которая модулируется с наружной стороны сосудистой стенки нейрогенными (симпатическими) факторами, а со стороны внутреннего просвета — эндотелиальными. Суммарное действие всех трех «активных» механизмов (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и определяет величину конечного тонуса прекапиллярных артериол и амплитуду их вазомоций. Физиологический смысл вазомоций заключается в постоянной модуляции притекающего в МЦР объема артериальной крови до оптимальных для транскапиллярного обмена значений.

По данным амплитудно-частотного вейвлет-анализа мы не выявили каких-либо характерных для больных с ИЛГ различий в функциональной активности тонус формирующих механизмов модуляции кровотока в МЦР кожи — ни вазомоторной дисфункции микрососудистого эндотелия, ни повышения симпатического компонента сосудистого тонуса или базального тонуса самих гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол. При этом и «пассивные» механизмы, обуславливающие объемное наполнение МЦР, также не продемонстрировали достоверных отличий. Полученные результаты указывают на то, что у больных с ИЛГ вне зависимости от статуса вазореактивности нарушений функции эндотелия на уровне микрососудистого русла кожи не отмечается, что свидетельствует не в пользу гипотезы о генерализованном характере ДЭ. Наличие ДЭ при ПЗВД [5], которая отражает вазомоторную функцию эндотелия на уровне сосудов мышечно-эластического типа, и при ФПГ [3] — уровень магистральных периферических сосудов мышечного типа (пальцевые артерии) и богато иннервированных артериол большого диаметра (100-150 мкм), может быть обусловлено регионарными различиями чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Не смотря на отсутствие различий в показателях базальной перфузии, тестирование функционального состояния МЦР кожи выявило достоверное повышение констрикторной активности микрососудов кожи у пациентов с ИЛГ. Отмечается более высокая сосудосуживающая реакция на холодовое воздействие, при котором снижение перфузии обусловлено как активацией симпатической нервной системы, так и холодовой констрикцией всех мышечных микрососудов (и артериол, и мышечных венул/вен). При пробе с венозной окклюзией констрикция прекапиллярных артериол развивается по венуло-

Таблица 4. Параметры гемодинамики, базальной перфузии и функциональных проб по данным ЛДФ больных ИЛГ ОФП-, ИЛГ ОФП+ и ГК

Показатели		ИЛГ ОФП- (n=17)	ИЛГ ОФП+ (n=11)	ГК (n=25)	P1-2	P1-3	P2-3
Возраст (лет)		40,9±14,5	38,4±11,6	39,3±10,04	0,87	0,92	0,98
Пол (м/ж)		3(17,7%) / 14(82,3%)	1(9,1%) / 10(90,9%)	6(24%) / 19(76%)	0,53	0,56	0,61
САД (мм рт.ст.)		104,1±10,49	106,8±13,65	114,0±20,79	0,86	**0,05**	0,36
ДАД (мм рт.ст.)		66,8±8,9	68,2±11,2	70,8±9,5	0,93	0,42	0,78
ЧСС (уд./мин)		74,4±7,0	66,7±7,0	64,4±6,9	**0,05**	**0,0009**	0,73
ЧДД (в мин)		18,4±1,7	18,3±2,8	16,8±3,1	0,99	0,18	0,38
Т кожи (С)		33,2±1,2	33,4±1,6	33,4±0,9	0,78	0,93	0,92
М (пф)		6,34±2,90	4,94±2,30	5,48±2,13	0,37	0,56	0,86
Аэ (пф)		0,37±0,27	0,24±0,14	0,27±0,16	0,30	0,35	0,92
Ан (пф)		0,38±0,17	0,25±0,08	0,34±0,15	0,11	0,79	0,28
Ам (пф)		0,36±0,26	0,29±0,14	0,26±0,17	0,68	0,34	0,95
Ав (пф)		0,13±0,08	0,13±0,13	0,13±0,07	0,99	0,85	0,91
Ак (пф)		0,10±0,03	0,11±0,05	0,11±0,05	0,80	0,56	0,98
SO2(%)		95,1±3,1	97,5±1,3	97,2±1,1	**0,03**	**0,009**	0,98
ДП	ΔМ (%)	51,0±14,3	34,8±12,7	37,7±16,5	**0,04**	**0,04**	0,89
	t (сек)	10,1±1,5	8,6±1,9	8,6±1,9	0,12	**0,05**	0,99
ХП	ΔМ (%)	57,8±16,8	46,5±12,2	42,1±17,9	0,25	**0,02**	0,81
	t (сек)	55,1±20,9	42,9±16,9	38,2±20,1	0,32	**0,04**	0,84
ВО	ΔМ (%)	59,9±15,5	57,1±15,9	45,2±17,9	0,92	**0,04**	0,22
	t (сек)	63,0±35,3	68,7±40,6	59,5±29,8	0,92	0,95	0,8
АО	ΔМ (%)	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

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

Таблица 5. Взаимосвязь степени венулярного полнокровия (Ав) с параметрами КПОС и функциональным статусом пациентов ИЛГ

Параметры	ИЛГ (n=28)		ИЛГ ОФП- (n=17)	
	r	p	r	p
Svo^2(%)	-0,44	0,03	-0,53	0,05
СВ (л/мин)	-0,49	0,01	-0,54	0,04
СИ (л/мин/м^2)	-0,59	0,001	-0,71	0,003
УО (л/мин/м^2)	-0,39	0,056	н/д	н/д
ОЛСС (дин×с×см$^{-5}$)	0,53	0,006	0,53	0,04
ФК (n)	0,57	0,001	0,62	0,01
Т6МХ (м)	-0,43	0,003	-0,50	0,04

артериолярному констрикторному механизму без вовлечения симпатической нервной системы. Достоверное увеличение констрикторного ответа на данный стимул у больных с ИЛГ свидетельствует об увеличении сократительной активности гладкомышечных клеток в ответ на растяжение. При этом дилататорный резерв в ответ на продукты ишемического метаболизма и гемодинамические сдвиги в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии сохранен.

Однако при разделении больных на группы в зависимости от вазореактивности становится очевидным, что пациенты ИЛГ ОФП+ по данным ЛДФ достоверно не отличаются от группы контроля ни по одному из анализируемых показателей. И совершенно другая картина в группе с отрицательной вазореактивностью, которые имеют достоверно более высокие констрикторные реакции не только при ХП и ВО, но и при ДП, сужение сосудов при которой отражает симпатическую регуляцию, ограниченную преимущественно нервно-мышечным синапсом. В этой же группе отмечается и достоверное удлинение времени достижения максимальной перфузии при постокклюзионной реактивной гиперемии и времени дости-

жения минимальной перфузии при ДП. Таким образом можно констатировать, что пациенты с ИЛГ ОФП- характеризуются повышенным констрикторным потенциалом резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов. Можно предположить, что увеличение симпатико опосредованных констрикторных реакций (ДП и ХП) обусловлено повышением симпатической активности, что отмечается у больных с ИЛГ [18-20]. Увеличение миогенного сосудосуживающего ответа, который развивается без вовлечения симпатической нервной системы при ВО, вероятнее всего обусловлено существенными сдвигами в системе нейрогуморальной регуляции [21], что не может не сказываться на сократительной активности гладкомышечных клеток резистивных сосудов.

Наличие взаимосвязи между выраженностью констрикторной реакции (ДП) и функциональным статусом пациентов с ИЛГ ОФП-, на наш взгляд, является вполне логичной и закономерной. Чем больше выраженность констрикторной реакции, тем меньше дистанция при Т6МХ и тем выше функциональный класс. Нормальный уровень констрикторного ответа на симпатико опосредованные стимулы (ДП, ХП) может являться маркером более благоприятного прогноза течения ИЛГ у пациентов с сохраненной вазореактивностью, а время достижения максимальной констрикции при ДП можно рассматривать в качестве одного из возможных индикаторов состояния гемодинамики в системе малого круга кровообращения.

Весьма любопытными являются выявленные взаимосвязи между амплитудой респираторно обусловленных колебаний кровотока, которые отражают степень венулярного полнокровия в МЦР, и показателями при КПОС. Анатомически венулярный отдел через сеть магистральных венозных сосудов связан с правыми отделами сердца. Исходя из этого, закономерным было бы выявить взаимосвязи Ав с различными структурно-функциональными параметрами правых отделов сердца, но достоверных корреляционных зависимостей между результатами ЭхоКГ и амплитудой Ав нами получено не было. И тем более интересными становятся взаимосвязи Ав с показателями КПОС, учитывая тот факт, что посткапиллярный венулярный отдел МЦР кожи отделен от малого круга сетью магистральных (мышечных) венозных сосудов и правыми камерами сердца. Из выявленных закономерностей следует, что чем больше выражено венулярное полнокровие в МЦР кожи, тем ниже насыщение венозной крови кислородом, тем выше общее легочное сосудистое сопротивление, тем ниже сердечный выброс и ниже сердечный индекс. Причем, данные взаимосвязи характерны в основном для пациентов ИЛГ ОФП- и только взаимосвязь Ав с ОЛСС характерна для всех пациентов и не зависит от статуса вазореактивности.

Необходимо четко понимать, что амплитуда респираторно обусловленных колебаний кровотока при ЛДФ регистрируется только в венулах диаметром не более 50 мкм. В венулах такого диаметра гладкомышечный компонент практически отсутствует, а полноценная миогенная регуляция венозных сосудов начинает развиваться только в венулах диаметром более 100 мкм, где начинают формироваться полноценные мышечные слои. Функциональное состояние крупных (мышечных) венул при ЛДФ на данной длине волны оценить не возможно ввиду глубины их залегания и только косвенно, по степени венулярного полнокровия, можно предполагать об эффективности их дренажной функции.

Большое количество экспериментальных работ, выполненных на лабораторных животных, с одной стороны демонстрирует принципиальную однонаправленность реакций резистивных (артериальных) и емкостных (венозных) сосудов на нейрогенные влияния, а с другой стороны отмечаются и некоторые регионарные особенности. Одна из них состоит в том, что в органах спланхнической области имеет место эффект «ауторегуляторного ускользания» резистивных сосудов и относительное постоянство капиллярного давления, которые были обнаружены как при электрической стимуляции симпатических нервов, так и при рефлекторных реакциях системы кровообращения. Достаточно сильная зависимость была отмечена между пиковыми значениями насыщения венозной крови кислородом и величиной и характером изменений оттока венозной крови из органов при электрической стимуляции симпатических нервов. В том случае, когда насыщение венозной крови О2 не превышало 68% при симпатической стимуляции венозный отток из органа всегда возрастал. Если пиковые значения насыщения венозной крови кислородом находились в диапазоне 70-85% HbO2, венозный отток мог как уменьшаться, так и увеличиваться. При бóльших пиковых значениях насыщения венозной крови кислородом (свыше 85% HbO2) отток венозной крови в ответ на стимуляцию симпатических нервов всегда уменьшался [22].

Если данные физиологические закономерности справедливы и для сосудистого русла верхних конечностей, то у пациентов с ИЛГ в ответ на симпатическую стимуляцию мышечные венулы и вены должны отвечать увеличением венозного дренажа и, следовательно, уменьшением признаков венулярного полнокровия на посткапиллярном уровне МЦР, т. к. насыщение венозной крови у пациентов данной группы не превышает 67%. Мы не получили достоверных различий в степени венулярного полнокровия (Ав), поэтому говорить о наличии каких-либо признаков нарушений в системе оттока крови от капиллярного русла кожи у больных ИЛГ вне зависимости от вазореактивности мы не можем. Однако интересен сам факт наличия таких взаимосвязей в столь анатомически удаленных друг от друга сосудистых регионах (венулярный отдел кожи и малый круг кровообращения). Структурно и функционально их разделяют не только магистральные венозные сосуды, но и правые отделы сердца, и единственное что их может объединять, так это то, что эндотелий обоих сосудистых бассейнов контактирует только с венозной кровью. Возможно, что данные взаимозависимые изменения определяются как нейрогуморальными сдвигами [Парамонов, 2016], так и влиянием симпатической нервной системы, что приводит к ухудшению тканевой перфузии [Velez-Roa S. et al., 2004] и нарушениям вегетативной нервной деятельности, связанной со степенью тяжести ЛГ [Dimopoulos S. et al., 2009; Wensel R. et al., 2009].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные результаты, можно сделать заключение, что при ИЛГ вне зависимости от статуса вазореактивности сосудов малого круга кровообращения данных за дисфункцию микрососудистого эндотелия в коже нами не получено, что не позволяет поддерживать гипотезу о генерализованном характере ДЭ при данной патологии. Выявленные методом ЛДФ нарушения функциональной активности в системе кожной микроциркуляции при ИЛГ проявляются только у пациентов с отрицательной реакцией на ингаляци-

онный оксид азота и проявляются в виде повышенной констрикторной активности гладкомышечных клеток резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов, а выраженность констрикторных реакций взаимосвязана с показателями функционального состояния пациентов. Выявленная взаимосвязь между степенью венулярного полнокровия в МЦР кожи с параметрами гемодинамики в малом круге кровообращения и функциональным статусом пациентов указывает на то, что состояние венулярного отдела МЦР может играть более существенную роль в системе кровообращения как в норме, так и при патологии, а диагностическая ценность данного показателя требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.*
2. *Lekakis J., Abraham P., Balbarini A. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2011; 18(6): 775–789.*
3. *Peled N., Bendayan D., Shitrit D., Fox B., Yehoshua L., Kramer M.R. Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. Respir. Med. 2008;.102(12): 1791-1796.*
4. *Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. Терапевтический архив. 2008; 10: 68-71.*
5. *Wolff B., Lodziewski S., Bollmann T., Opitz C.F., Ewert R. Impaired peripheral endothelial function in severe idiopathic pulmonary hypertension correlates with the pulmonary vascular response to inhaled iloprost. Am. Heart. J. 2007; 153(6):1088-7.*
6. *Almond N. Laser Doppler flowmetry: Theory and practice, Laser Doppler. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company. 1994. P. 17-31.*
7. *Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. IEEE Trans. Biomed. Eng. 1999; 46: 1230-1239.*
8. *Bernjak A., Clarkson P.B.M., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β1-blocade treatment. Microvasc. Res. 2008; 76: 224-232.*
9. *Sitbon O., Brenot F., Denjean A., Bergeron A., Parent F., Azarian R., Herve P., Raffestin B., Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 384-389.*
10. *Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека. Рег. Кровообр. и Микроц. 2013; 12: 15-25.*
11. *Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. Microcirculation. 1997; 4(3): 329-340.*
12. *Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin. Phys. Med. Biol. 2008; 53: 5967-5976.*
13. *Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions. Phys. Med. Biol. 2009; 54: 5935-5948.*
14. *Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. Contemporary Physics. 1999; 40(1): 31-35.*
15. *Borgos J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues. Laser Doppler. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company. 1994. P. 3-16.*
16. *Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U.K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? In: Messmer K. (ed.), Progress in applied microcirculation. Basel: Karger. 1993; 20: 52-58.*
17. *Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion. Vasa 1994; 23: 299-304*
18. *Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B., Vachiery J.L., Naeije R., van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary hypertension. Circulation. 2004; 110: 1308-12.*
19. *Dimopoulos S., Anastasiou-Nana M., Katsaros F., Papazachou O., Tzfnis G., Gerovasili V., Pozios C., Roussos C., Nanas J., Nanas S. Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension – a case control study. J. Cardiac Failure. 2009; 15(10): 882-889.*
20. *Wensel R., Jilek C., Dörr M., Francis D.P., Stadler H., Lange T., Blumberg F., Opitz C., Pfeifer M., Ewert R. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2009; 34(4): 792-794.*
21. *Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Данилов Н.М., Масенко В.П., Чазова И.Е. Клинико-гемодинамический профиль и нейрогуморальные показатели у больных идиопатической легочной гипертензией в зависимости от результатов острой фармакологической пробы. Евразийский Кардиологический журнал. 2016; 1: 12-20*
22. *Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. Ленинград: Медицина. 1979. 222 с.*