

ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ПРЕПАРАТАМИ СОРБИТОЛА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

О.Б. Дынник, С.Е. Мостовой, В.Г. Зинченко, В.М. Бараненко

Институт физиологии им. акад. А.А. Богомольца НАН Украины

МНПО «Медбуд», научный лечебно-диагностический отдел, лаборатория микроциркуляции

Резюме. Цель работы — изучить возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) кожи для инструментальной оценки состояния и контроля фармакологической коррекции расстройств микроциркуляции препаратами сорбитола и пентоксифиллина. Обследованы 54 пациента: 51 мужчина и 3 женщины, средний возраст составил $43,5 \pm 8,1$ года. 1 группа — 26 больных с хронической венозной недостаточностью II–III ст (СЕАР, 1999) на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ХВН), 2 группа — 28 лиц с хроническими диффузными заболеваниями печени (ДЗП): у 5 — хронический вирусный гепатит С (ХВГС), у 8 — хронический алкогольный гепатит, у 8 — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у 7 — хронический вирусный гепатит В (ХВГВ). Контрольная группа — 30 здоровых волонтеров (28 мужчин и 2 женщины) без клинико-лабораторных и инструментальных признаков поражения сосудистого русла и печени, средний возраст составил $40,6 \pm 6,0$ года. Выводы. Препарат «Реосорбילакт» достоверно улучшает состояние микроциркуляции в коже, как при хронической венозной недостаточности, так и при диффузных заболеваниях печени в основном при благоприятном воздействии на активные механизмы регуляции. Препарат «Пентоксифиллин» достоверно улучшает состояние микроциркуляции в коже при хронической венозной недостаточности, в основном, при воздействии (по данным ЛДФ) на пассивные механизмы регуляции микроциркуляции. ЛДФ кожи как метод комплексной инструментальной оценки по совокупности параметров активной и пассивной регуляции МЦР позволяет на основе фармакологических тестов осуществить селективный подход в выборе оптимальной схемы лечения пациентов с ХВН и ДЗП.

ЛАЗЕРНА ДОППЛЕРІВСЬКА ФЛОУМЕТРІЯ ЯК МЕТОД КОНТРОЛЮ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ШКІРИ ПРЕПАРАТАМИ СОРБИТОЛУ І ПЕНТОКСИФІЛЛІНУ

О.Б. Дынник, С.Е. Мостовой, В.Г. Зинченко, В.М. Бараненко

Резюме. Мета роботи — вивчити можливості методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) шкіри для інструментальної оцінки стану і контролю фармакологічної корекції розладів мікроциркуляції препаратами сорбітолу і пентоксифіліну. Обстежені 54 пацієнта: 51 чоловіків і 3 жінок, середній вік склав $43,5 \pm 8,1$ року. 1 група — 26 хворих хронічною венозною недостатністю II–III ст (СЕАР, 1999) на фоні тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (ХВН), 2 група — 28 осіб з хронічними дифузними захворюваннями печінки (ДЗП): у 5 — хронічний вірусний гепатит С (ХВГС), у 8 — хронічний алкогольний гепатит, у 8 — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у 7 — хронічний вірусний гепатит В (ХВГВ). Контрольна група — 30 здорових волонтерів (28 чол. і 2 жін.) без клініко-лабораторних та інструментальних ознак ураження судин і печінки, середній вік $40,6 \pm 6,0$ року. Висновки: Препарат «Реосорбילакт» достовірно покращує стан мікроциркуляції в шкірі, як при хронічній венозній недостатності, так і при дифузних захворюваннях печінки в основному при сприятливому впливі на активні механізми регуляції. Препарат «Пентоксифілін» достовірно покращує стан мікроциркуляції в шкірі при хронічній венозній недостатності, в основному, при впливі (по даним ЛДФ) на пасивні механізми регуляції мікроциркуляції. ЛДФ шкіри як метод комплексної інструментальної оцінки по сукупності параметрів активної і пасивної регуляції МЦР дозволяє на основі фармакологічних тестів здійснити селективний підхід в виборі оптимальної схеми лікування пацієнтів з ХВН та ДЗП.

LASER DOPPLER FLOWMETRY AS METHOD OF THE CONTROL BY THE CORRECTION MICROCIRCULATION DISORDERS OF SKIN BY USING SORBITOL AND PENTOXIPHILLIN

O.B. Dynnyk, S.E. Mostovyi, V.G. Zynchenko, V.M. Baranenko

Summary. Goal: Exploration of abilities of laser Doppler flowmetry (LDF) for evaluation of condition and control of the pharmacology correction microcirculation disorders of skin by using Sorbitol and Pentoxiphillin. Materials and Methods: 54 patients with after: 51 men and 3 women, years. 1 group (age $43,5 \pm 8,1$) — 26 pts with chronic venous insufficiency II–III stage (CEAP, 1999) (CVI), 2 group (age $45,2 \pm 5,1$) — 28 pts with chronic hepatic diseases (CHD) and 30 health people, age $40,6 \pm 6,0$ лет. Results: The drug «Reosorbilact» improve the condition of skin microcirculation in pts with of CVI and in pts with CHD by the influence on the activity mechanisms of regulation. The drug Pentoxiphillin improve the condition of skin microcirculation in pts with of chronic venous insufficiency, mainly, by the influence on the passivity mechanisms of regulation. Laser Doppler flowmetry of the skin as method of complex instrumental assessment by the total axes activity and passivity mechanisms of microcirculatory regulation permitting with pharmacology tests to choose the optimal scheme of the treatment pts with chronic venous insufficiency and in pts with hepatic diseases.

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе различных заболеваний значительная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции (МЦ), которые отражают динамику развития патологического процесса, а также существенно влияют на эффективность лечения. Нами рассмотрены две клинические модели нарушений МЦ и подходы к инструментальной оценке их фармакологической коррекции [1].

Известно, что диффузные заболевания печени (ДЗП) и хроническая венозная недостаточность (ХВН) сопровождаются нарушениями МЦ кожи и слизистых оболочек, а также гемореологии. Целью инфузионной терапии при этих заболеваниях является коррекция гомеостаза: восстановление кислотно-основного равновесия, ликвидация расстройств обмена веществ, обеспечение эффективного транспорта кислорода, дезинтоксикация, устранение нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, улучшение МЦ [2]. Для этого могут быть использованы препараты с разными фармакологическими механизмами, в частности, из группы плазмозамещающих препаратов на основе многоатомных спиртов (реосорбילакт), так и содержащие ксантины — ингибиторы фосфодиэстераз и антагонисты аденозина (пентоксифиллин, эуфиллин) [7, 44–48].

ДЗП, такие как хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), хронический вирусный гепатит С (ХВГС), алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольный стеатогепатит (НСГ), занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, и характеризуются вовлечением в патологический процесс большинства систем организма [7–16]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что сосудистые расстройства часто предшествует паренхиматозной недостаточности и наблюдаются при функционально и структурно мало измененном состоянии печени [6]. Генерализованное вовлечение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) печени с утратой кооперативности клеточных линий характерно практически для всех ДЗП. Именно сосудистые расстройства во многом определяют прогноз этих заболеваний, что подтверждает значение выявления и коррекции нарушений МЦ у больных с ДЗП на наиболее ранних стадиях.

Расстройства МЦР при гепатитах в других органах могут быть связаны с гипербилирубинемией, гипербилиоацидемией, аутоиммунной агрессией с выделением большого количества провоспалительных маркеров, цитокинов, пруритогенов, с травмой эндотелия циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), с нарушением обмена гормонов, медиаторов нервной системы, витаминов, оксида азота и других вазоактивных веществ [15–38]. Это приводит к васкулитам, синдрому Шегрена, поздней кожной порфирии, кератиту, увеиту, криоглобулинемии и т.д.

Два основных патогенетических механизма ДЗП: окислительный стресс (перекисное окисле-

ние липидов — ПОЛ) и цитокин/эндотоксин опосредованное повреждение являются общими для всех видов поражений печени и сосудистой системы [13]. Большинство цитокинов образуется в самой печени либо поступают из спланхнического русла. Например, универсальный фактор повреждения паренхимы печени — фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) — продуцируется в клетках Купфера при воздействии разнообразных повреждающих агентов. ФНО-альфа оказывает свое действие посредством связывания с двумя типами рецепторов — ФНО R1, расположенных в различных типах клеток, и ФНО R2, находящихся преимущественно в иммунных и эндотелиальных клетках [16]. В условиях «окислительного стресса», ФНО-альфа способствует апоптозу клеток печени (гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов), развитию некроза и воспалительной клеточной инфильтрации. Этот процесс зависит от антиоксидантного потенциала клеток печени [18]. В норме гепатоциты резистентны к проапоптотическому действию ФНО-альфа [19]. Более того, показано, что у животных ФНО-альфа способствует регенерации печени после частичной гепатэктомии [20]. Продукты ПОЛ и провоспалительные цитокины также вызывают активацию стеллатных клеток Ито.

В результате образования свободных радикалов, активации ПОЛ и гиперпродукции провоспалительных цитокинов, клетки Ито продуцируют избыточные количества соединительной ткани, что приводит к развитию фиброза, а при пролонгации процесса — и цирроза печени [21–23]. У больных ДЗП показано не только значительное повышение уровня ФНО-альфа в сыворотке крови, но и его корреляция с тяжестью заболевания и смертностью (24–26). Одновременно с ФНО-альфа возрастают и концентрации в крови индуцируемых им цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) — 1, -6 и -8, которые также участвуют в развитии воспалительных изменений гепатоцитов, процессах апоптоза и фиброгенеза [26, 27].

В ряде исследований показано, что ФНО — альфа способствуют развитию системной вазодилатации и/или портальной гипертензии, осложняющих цирроз печени [28, 29]. У больных с вирусными гепатитами В, С, а также с тяжелыми алкогольными поражениями печени ФНО-альфа и ИЛ-8 стимулируют продукцию активных форм кислорода и оксида, и, таким образом, принимают участие в формировании полиорганной недостаточности [30]. При НАЖБП ФНО-альфа и другие провоспалительные цитокины приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию инсулинорезистентности [16, 31]. В связи с этим вызывают интерес исследования антицитокинового действия пентоксифиллина [19].

Важно определить место и роль механизмов нарушения МЦ при хронической венозной недостаточности (ХВН). Общеизвестными этиологическими факторами в развитии ХВН являются:

«слабость», сосудистой стенки, включая соединительную ткань и гладкую мускулатуру; дисфункцию и повреждение эндотелия вен; повреждение венозных клапанов, представляющих дупликатуру интимы [48]. Все это служит основой развития венозной гипертензии в глубокой и поверхностной системе (в том числе коже) нижних конечностей. Последующее увеличение давления капиллярной фильтрации приводит к нарушению баланса между гидростатическим и коллоидно-осмотическим давлением, приводя к интерстициальному отеку. К дополнительным механизмам, способствующим развитию ХВН, относят нарушения барьерной функции эндотелиальных клеток капилляров и венул, увеличенную адгезию лейкоцитов и их трансэндотелиальную миграцию, а также повышенную из-за этого проницаемость эндотелия. Гемодинамические и гемореологические изменения, вместе с патологическими изменениями сосудистой стенки формируют порочный круг, приводящий к образованию трофических повреждений кожи.

При ХВН накопление и активация лейкоцитов во внесосудистом пространстве с выбросом токсических метаболитов кислорода, азота и протеолитических ферментов из их цитоплазматических гранул, могут приводить к хроническому воспалению с последующим нарушением МЦ кожи и развитием трофической язвы [7, 60, 62].

Удлинение и расширение капилляров и венул вследствие хронического повышения венозного давления, увеличивает проницаемость капилляров, приводя к проникновению макромолекул из плазмы в периваскулярное пространство. Трансцеллюлярная и межклеточная миграция лейкоцитов оставляет за собой открытыми «проходы» в капиллярной стенке диаметром примерно 50–100 нм. Поскольку эти поры закрываются медленно, через них происходит увеличение выхода во внесосудистое русло белков плазмы. Выход фибриногена совместно со снижением фибринолитической активности, считают, ответственными за интерстициальное отложение фибрина в тканях нижних конечностей у пациентов с ХВН. Эти фибриновые «манжеты» могут составлять диффузионный барьер, предотвращающий проникновение кислорода и питательных веществ, способствуя, таким образом, тканевой гипоксии, нарушению питания и последующему нагрубанию периваскулярных тканей, липодерматосклерозу и изъязвлению. Все это способствует выраженному нарушению работы системы МЦ кожи у больных с ХВН.

Еще одним механизмом развития «эндотелиальной драмы» при ХВН являются апоптоз клеток эндотелия, приводящий к повышению капиллярной проницаемости, и фиксация лейкоцитов на внутренней выстилке сосудов с последующей миграцией в ткани и повреждением их [4]. На поверхностной мембране и эндотелиоцитов и лейкоцитов имеются молекулы адгезии — селектины

E- и L-, VCAM-1 и ICAM-1. Когда эти молекулы вступают во взаимодействие друг с другом лейкоцит фиксируется на эндотелии.

Преимуществами метода ЛДФ в ряду многих других методов для изучения расстройств МЦ является ее неинвазивность и простота техники исполнения: достаточно разместить датчик на поверхности кожи или слизистой в зоне интереса и зарегистрировать сигнал [11, 12]. Метод ЛДФ основан на оптическом зондировании ткани монохроматическим лучом лазера, который отражается от движущихся в МЦР эритроцитов и анализе частотного сдвига сигнала. Для красного излучения (632 нм) сигнал характеризует кровоток в микрососудах кожи человека на глубине до 1 мм в объеме около 1–1,5 мм³ ткани и дает интегральную информацию по количеству эритроцитов близкую к $3,4 \times 10^4$ /мкл.

Если кожа конечностей отражает расстройства МЦ при ХВН в месте локализации патологического очага, то в случае с ДЗП МЦ кожи отражает генерализованные реакции микрососудистого русла на сложные взаимосвязанные факторы гемодинамики, состояния эндотелия и гемореологии. Прямые инструментальные измерения МЦ при ЛДВ в печени возможны витально только в эксперименте [7, 13], а в клинике интраоперационно или лапароскопически и могут быть пока казуистичны. Цитологический метод оценки циркулирующего эндотелия в общем кровотоке при ДЗП свидетельствует о поражении эндотелия МЦР печени [2, 10].

Изучение причин формирования нарушения МЦ при ХВН и ДЗП несомненно, далеко от своего завершения. Однако уже сегодня возможно корректировать лечебную программу в зависимости от того, какой патогенетический механизм играет ведущую роль в той или иной клинической ситуации. Конечно, представленные ниже варианты лечения на основе инструментальной оценки нарушений МЦ кожи не претендуют на универсальность, но могут служить своего рода ориентирами при выборе правильной лечебной тактики. Развернутая картина ХВН и ДЗП, когда в действие приведены все патогенетические механизмы, требует назначения комбинированного лечения, обязательным компонентом которого являются фармакологические средства с доказанным эффективным влиянием на молекулярно-клеточные механизмы патогенеза заболеваний. В эту схему мы включили применение инфузионной терапии с использованием препаратов улучшающих МЦ — реосорбилакт (РС) «ЮРИЯ-ФАРМ» и пентоксифиллин (ПФ).

Реосорбилакт представляет собой комплексный инфузионный препарат. Действующими компонентами его являются сорбитол, основные катионы (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}) анион Cl^- и лактат-анион. Сорбитол представлен в изотонической концентрации по отношению к плазме крови — 330 мМ [2]. Общая осмолярность реосорбилакта в

3 раза превышает осмолярность крови — 0,9 против 0,29 Осм. Благодаря гиперосмолярности реосорбилакт вызывает поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что сопровождается увеличением ОЦК за счет увеличения объема плазмы и способствует улучшению реологии крови, а тем самым и улучшению МЦ. Осмодиуретический эффект РС связан с отсутствием у человека природных механизмов реабсорбции сорбитол а в проксимальных почечных канальцах. Сорбитол, метаболизируясь до фруктозы, способствует нормализации углеводного и энергетического обмена и стимулирует окисление жирных кислот по некетогенному пути метаболизма способствуя более легкому использованию кетонных тел в цикле Кребса. Все это благоприятно сказывается на улучшении функционального состояния гепатоцитов, в которых восстанавливается депо гликогена. Сорбитол также усиливает моторику кишечника за счет воздействия на нервно-рецепторный аппарат кишечной стенки и усиления синтеза и секреции вилликина, холецистокинина и витаминов группы В. Лактат-анион РС способствует коррекции кислотно-основного равновесия плазмы, снижая тканевой ацидоз устраняет дистонию артериол, как впускных сфинктеров МЦР. Лактат через реакции углеводно-энергетического обмена восстанавливает и стимулирует функции клеток ретикулоэндотелиальной системы печени и почек. Отмечено улучшение спланхического кровотока при терапии РС [4]. Таким образом, назначение препарата РС может быть оправдано с целью коррекции нарушений МЦ у пациентов с ДЗП, а также при ХВН.

Пентоксифиллин (ПФ), вышел на европейский фармацевтический рынок в 1972 г. в качестве средства для лечения нарушений периферического кровообращения с сосудорасширяющим и гемореологическим действием. Показания к его применению в последствие значительно расширились и включают помимо облитерирующего атеросклероза сосудов конечностей и ХВН, цереброваскулярную недостаточность, ишемический инсульт, вирусную нейроинфекцию, деменцию, диабетические нейро- и ангиопатии, синдром Рейно, обструктивный бронхит, бронхиальную астму, эмфизему легких, тромбоз артериовенозных шунтов, а также сосудистую импотенцию [15, 35]. ПФ представляет собой метилксантин, основным фармакологическим эффектом которого является ингибирование фосфодиэстеразы и накопление в тканях циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов, в форменных элементах крови и в других органах и тканях. цАМФ тормозит соединение миозина с актином, что уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. Способность ксантинов подавлять фосфодиэстеразу считают основой их механизма бронхо- и вазодилатации [1, 9]. Снижение активности танина под действием ПФ

в условиях интоксикации при ДЗП, свидетельствует, что в формировании вазодилаторного эффекта ПФ немаловажную роль играет снижение активности именно данного фермента [26].

Важное значение в молекулярном механизме действия ПФ, ведущее к расслаблению мускулатуры, имеет способность препарата — угнетать транспорт ионов кальция через «медленные» каналы клеточных мембран и блокада аденозиновых (пуринергических) рецепторов. Аденозин, являющийся эндогенным пуриновым нуклеозидом, производным аденина, рассматривается как природный лиганд, специфически связывающийся с аденозиновыми рецепторами, находящимися в периферических сосудах, внутренних органах, миокарде, бронхах, в ЦНС. В настоящее время различают различные подгруппы аденозиновых рецепторов (A1, A2 и др.). Их блокада ПФ уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышает эластичность (деформируемость) и снижает агрегацию эритроцитов, также снижает уровень фибриногена и вязкость крови, тем самым уменьшая риск микро- и макротромбообразования. ПФ, действуя на сосудистую стенку, приводит к активации выработки простаглицина, устранению сосудистого спазма, увеличению высвобождения макрофагами провоспалительного цитокина интерлейкина-12 (IL-12), р40-субъединицы и снижению противовоспалительного цитокина IL-10 и одновременно способствует синтезу простаглицина (простаглицина 12), несколько уменьшает ОПСС и обладает положительным инотропным эффектом.

В настоящее время ПФ рассматривается многими исследователями в качестве альтернативы кортикостероидам у больных тяжелым алкогольным гепатитом [11]. ПФ ингибирует продукцию ряда цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона), играющих роль в развитии воспаления и иммунного ответа организма [36]. Установлено, что препарат угнетает продукцию ФНО-альфа за счет ингибирующего действия на транскрипцию его гена [37]. Антицитокиновый эффект ПФ обуславливает его благоприятное действие при различных заболеваниях, например сепсисе и ревматоидном артрите [15]. Он послужил основанием и для изучения препарата при алкогольных и неалкогольных гепатитах. Другие положительные эффекты ПФ у больных с ДЗП включают угнетение базовых реакций печеночного фиброгенеза, что предполагает его эффективность на стадии фиброза и цирроза [39], а также снижение портальной гипертензии при циррозе печени, продемонстрированное в экспериментах на животных и в клиническом исследовании [40]. С учетом роли окислительного стресса в патогенезе поражений печени полезными могут оказаться и антиоксидантные свойства препарата [41]. В отличие от инфликсимаба, ПФ не повышает частоты инфекционных осложнений, а, напротив, оказывает защитное действие. Оно особенно

актуально у больним с поздними стадиями поражения печени, у которых эффект провоспалительных цитокинов усиливается под влиянием эндотоксинов грамотрицательных бактерий, поступающих из спланхического в системный кровоток вследствие повышения проницаемости кишечной стенки [30]. Эффективность ПФ при НАСГ изучалась в двух пилотных исследованиях, в которых участвовало небольшое количество (20 или меньше) пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом [27–42, 43]. Лечение ПФ продолжалось на протяжении 6 или 12 месяцев и улучшало биохимические показатели, однако гистологическая оценка после окончания лечения не проводилась. Недостатком ПФ была довольно высокая частота желудочно-кишечных побочных реакций, прежде всего тошноты, явившихся причиной прекращения лечения у относительно большого числа пациентов.

Анализ литературы позволяет предположить, что ПФ может быть полезен для профилактики и коррекции лекарственно-индуцированной гепатотоксичности [23–44]. В частности, в экспериментальном исследовании он защищал печень от поражений, вызываемых парацетамолом, как в случае предварительного назначения, так и при одновременном применении с ним [40–45].

Таким образом, ПФ представляется перспективным препаратом для профилактики и лечения поражений печени различного генеза. Возможно, что результаты продолжающихся исследований могут стать основанием для официальной регистрации показаний к применению препарата в гепатологии.

В настоящее время имеется достаточно много научных работ посвящено клиническим, коагулологическим и биохимическим методам исследования фармакологического воздействия препаратов РС и ПФ, но инструментальных методов оценки состояния системы МЦ в динамике лечения препаратами РС и ПФ нет. Для этого мы предложили использование ЛДФ, как широко используемый в мире метод для проведения инструментальной оценки эффективности действия фармпрепаратов на МЦ [3].

Цель работы — изучить возможности метода ЛДФ кожи для инструментальной оценки состояния и контроля фармакологической коррекции расстройств микроциркуляции препаратами сорбитола и пентоксифиллина.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 54 пациента: 51 мужчин и 3 женщины, средний возраст составил $43,5 \pm 8,1$ года. 1 группа — 26 больных с хронической венозной недостаточностью II–III ст (СЕАР, 1999) на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ХВН), 2 группа — 28 лиц с хроническими диффузными заболеваниями печени (ДЗП): у 5 — хронический вирусный гепатит С (ХВГС), у 8 — хронический алкогольный гепатит, у 8 — неалкоголь-

ный стеатогепатит (НАСГ), у 7 — хронический вирусный гепатит В (ХВГВ). Контрольная группа — 30 здоровых волонтеров (28 мужчин и 2 женщины) без клинико-лабораторных и инструментальных признаков поражения сосудистого русла и печени, средний возраст составил $40,6 \pm 6,0$ года.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) выполнялась на аппарате ЛАКК-02 (Россия). Исследование проводилось с обработкой ЛДФ-данных при помощи Вейвлет-анализа: ПМ — показатель микроциркуляции (перфузионные единицы — пф.ед.). Анализируются активные механизмы регуляции МЦ: АmaxE — максимальная амплитуда эндотелиальных флуксуций, АmaxM — максимальная амплитуда миогенных флуксуций, АmaxN — максимальная амплитуда нейрогенных флуксуций, а также пассивные механизмы: АmaxR — максимальная амплитуда дыхательных и АmaxC — кардиогенных флуксуций.

Дизайн исследования пациентов у постели *in situ* во время внутривенной инфузии препаратов потребовал изготовления мобильной лаборатории по изучению МЦ путем размещения флоуметра и других инструментов для параллельного изучения МЦР (цифрового капиллярскопа, реографа, капиллярорезистометра) на базе специального шасси с кронштейнами для фиксации исследуемой конечности пациента.

Для верификации диагноза выполнялись общие клинико-лабораторные исследования, дуплексное ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, органов гепатобилиарной зоны и спланхического кровотока на аппарате EnVisor C HD (Phillips MS) с датчиками конвексного C5-2 и линейного L12-5 форматов.

Для коррекции нарушений МЦ применяли препарат реосорбилакт (РС) «ЮРИЯ-ФАРМ» в дозе 6–8 мл/кг массы тела в/в капельного введения. Через сутки в качестве референтного препарата был использован 2% раствор пентоксифиллина (ПФ) 5 мл в дозе 7–8 мг/кг м. т. в/в на 200 мл 5% р-ра глюкозы. Исследование МЦ проводили перед введением препаратов и после введения (на 25–40 мин инфузии), в связи с тем, что действие препаратов в соответствии с фармакодинамикой заканчивается через 24 часа [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей МЦ и данных Вейвлет-анализа отмечались достоверные отличия между контрольной группой и пациентами из групп 1 и 2 (табл. 1 и 2). Показатель ПМ был наименьшим в группе больных с ДЗП, что свидетельствовало о более глубоких поражениях системы МЦ в данной когорте. Показатель — АmaxE, был достоверно меньше в 1 группе пациентов при сравнении с 2 и контрольной, что указывает о выраженных процессах апоптоза эндотелиоцитов при ХВН, что соответствует и литературным данным [7]. Нейро- и миогенные механизмы регуляции микроциркуляции были достоверно более

снижены в 1 группе пациентов. Это соответствует патогенезу ХВН: основной причиной трофических расстройств при ХВН является депонирование лейкоцитов в МЦ русле и тканях нижних конечностей, что приводит к окклюзии МЦР, образованию фибриновых манжет вокруг артериального и венозного колен капилляров, нарастанию отека и ухудшению метаболизма тканей, а значит нарушению нейротонуса и миотонуса микрососудов [13]. Амплитуда респираторных флаксмоций была достоверно более снижена у больных с ХВН, что соответствовало ухудшению веноулярного оттока в МЦР при этой патологии. Интересным оказался тот факт, что АmaxС была в равной степени достоверно снижена в 1 и во 2 группах $0,16 \pm 0,07$ и $0,16 \pm 0,01$ пф. ед., соответственно, по сравнению с контрольной $0,24 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Это может быть связано с тем обстоятельством, что благодаря авторегуляции МЦ русла повышенный тонус прекапилляров и артериол уменьшает приток крови в систему МЦ с целью защиты ее от перенаполнения (полнокровия) в ответ на выраженное затруднение веноулярного оттока. Эти механизмы являются сходными при ХВН и ДЗП. В группе пациентов с ДЗП регистрируется достоверное по сравнению с контролем, но менее выраженное, чем в 1 группе угнетение эндотелиальной активности. Нейро- и миогенная активность была достоверно меньше, чем в контрольной группе, но недостоверно больше по значению, чем у пациентов с ХВН (по АmaxN для 2 группы $0,27 \pm 0,01$ против $0,22 \pm 0,07$ для 1 группы и по АmaxM для 2 группы $0,21 \pm 0,03$ против $0,23 \pm 0,02$ для 1 группы).

При этом во 2 группе отмечалась тенденция к снижению АmaxR, что может свидетельствовать о меньшем поражении системы веноулярного оттока при ДЗП, чем при ХВН.

На фоне проведенной инфузионной терапии препаратом «Реосорбилакт» по данным Вейвлет-анализа в группе пациентов с ХВН параметры ЛДФ: ПМ, АmaxЕ, АmaxМ, АmaxС достоверно возрастали ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к увеличению показателей АmaxN и АmaxR. В группе 2 при введении РС также отмечалось достоверное повышение значений ПМ, АmaxЕ, АmaxМ, АmaxN. Отличия между группами были выявлены по АmaxN — во 2 группе отмечалось достоверное увеличение этого показателя, а также по АmaxС, которое значительно возросло в 1 группе, тенденция к увеличению значения амплитуды сердечных флаксмоций отмечалась в 1 группе.

Значения амплитуды эндотелиальных и миогенных флаксмоций увеличивались достоверно на фоне введения РС в группе пациентов с ДЗП, что свидетельствует об эндотелиопротективных свойствах препарата РС при данной группе нозологии.

При анализе данных исходной записи ЛДФ данных в таблице 2 перед введением пентоксифиллина тем же группам пациентов через 1 сутки (после выведения препарата РС) отмечаются сходные данные с фоновой записью в таблице 1. Отмечающиеся недостоверные увеличения значений: ПМ в 1 группе, по АmaxЕ в 1 и 2 группе, АmaxN в 1 группе, АmaxR в 1 группе возможно могут быть связаны с большей длительностью терапевтического эффекта РС у больных с ХВН. При проведе-

Таблица 1
Параметры ЛДФ у больных с нарушением МЦР на фоне введения реосорбилакта, М±m пф.ед.

Параметр	Контроль (n=30)	1 группа (n=26)		2 группа (n=28)	
		до РС	после РС	до РС	после РС
ПМ	4,51±1,50	3,80±0,08	5,40±0,02*	3,12±0,20	4,45±2,01*
АmaxЕ	0,29±0,06	0,16±0,05	0,28±0,09*	0,21±0,01	0,28±0,03
АmaxN	0,37±0,09	0,22±0,07	0,26±0,01	0,27±0,01	0,37±0,08*
АmaxM	0,32±0,01	0,21±0,03	0,28±0,07	0,23±0,02	0,36±0,01*
АmaxR	0,24±0,02	0,15±0,06	0,23±0,05*	0,19±0,03	0,18±0,04
АmaxС	0,41±0,04	0,16±0,07	0,29±0,02*	0,16±0,01	0,20±0,01

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с таковым до инфузии РС.

Таблица 2
Параметры ЛДФ больных с нарушением МЦР на фоне введения пентоксифиллина, М±m пф.ед.

Параметр	Контроль (n=30)	1 группа (n=26)		2 группа (n=28)	
		до ПФ	после ПФ	до ПФ	после ПФ
ПМ	4,51±1,50	3,90±0,10	4,40±0,25	3,12±0,02	4,95±0,19
АmaxЕ	0,29±0,06	0,17±0,02	0,24±0,09*	0,24±0,06	0,28±0,03
АmaxN	0,37±0,09	0,29±0,09	0,37±0,01*	0,27±0,01	0,36±0,01*
АmaxM	0,32±0,01	0,21±0,03	0,24±0,07	0,23±0,15	0,31±0,02*
АmaxR	0,24±0,02	0,20±0,06	0,24±0,05	0,17±0,04	0,20±0,07
АmaxС	0,41 ±0,04	0,16±0,08	0,26±0,02*	0,21±0,03	0,24±0,04

Примечание: * — $P < 0,05$ при сравнении с таковым до инфузии ПФ.

нии инфузионной терапии препаратом ПФ по данным Вейвлет-анализа в группе пациентов с ХВН параметры ЛДФ: A_{maxE} , A_{maxN} увеличивались достоверно в 1 группе, что может быть объяснено указанными выше свойствами ПФ: уменьшением агрегации и адгезии тромбоцитов, повышением эластичности (деформируемости) эритроцитов и снижением уровня фибриногена — вязкости крови. Достоверное повышение показателя A_{maxC} можно объяснить другим механизмом действия ПФ на сосудистую стенку, т.е. активацией выработки простаглицина, блокадой аденозиновых (пуриновых) рецепторов и устранением повышенного сосудистого тонуса. Недостоверное повышение показателя A_{maxM} свидетельствует о меньшей степени воздействия ПФ на миогенные механизмы регуляции МЦ у пациентов с ХВН, хотя в 2 группе отмечено достоверное повышение этого показателя. Кроме этого у больных с ДЗП достоверно повышался и A_{maxN} , что обусловлено, видимо, ингибирующим действием ПФ на продукцию ряда цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона), играющих роль в развитии воспаления и иммунного ответа организма [36, 37]. Кроме этого, ингибирование фосфодиэстеразы и накопление в тканях цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. К расслаблению мускулатуры (миогенная регуляция) приводит также способность ПФ угнетать транспорт ионов кальция через «медленные» каналы клеточных мембран. Показателен факт недостоверной статистически, но нормализации значений показателя $A_{maxR}=0,24\pm 0,05$ в 1 группе при $A_{maxR}=0,24\pm 0,05$ в контрольной, что свидетельствует об улучшении веноулярного оттока у пациентов с ХВН при введении ПФ. При этом тенденция к повышению регистрировалась у больных с ДЗП по показателю A_{maxE} с $0,24\pm 0,06$ до $0,28\pm 0,03$ при $A_{maxE}=0,29\pm 0,06$ в контрольной группе, что вероятнее всего связано с более выраженным эндотелиоцитопротективным антицитокиновым эффектом ПФ группе 2, чем у пациентов с ХВН. Недостоверное повышение значений ПМ и A_{maxC} отмечалось в 1 и 2 группе, что свидетельствует о менее выраженном воздействии на повышенный тонус артериол и прекапилляров МЦ препарата ПФ при ХВН и ДЗП.

В заключении следует отметить, что по данным ЛДФ основное действие РС в дозе 6–8 мл/кг

массы тела в/в капельно направлено на переключение регуляции системы МЦР на активные механизмы, преимущественно эндотелиальный и в меньшей степени на нейрогенный, это приводит к вазодилатации прекапиллярных сфинктеров и улучшению региональной микроперфузии. При сравнении с референтным препаратом пентоксифиллином у пациентов получавших реосорбилакт отмечается более выраженное статистически достоверное повышение ПМ. Т.о. реосорбилакт может быть рекомендован для коррекции расстройств МЦ у пациентов с ХВН и ДЗП. Пентоксифиллин проявил свои корректирующие свойства на МЦ по данным ЛДФ достоверно в группе с ХВН, как и было подтверждено ранее другими клинико-инструментальными методами, в основном за счет воздействия на пассивные механизмы регуляции. В связи с этим представляет интерес новый инфузионный препарат Латрен («Юрия-Фарм»), в котором сбалансированный изоосмолярный раствор электролитов (Рингер-лактатный) потенцирует действие пентоксифиллина. Планируются детальные клинико-инструментальные исследования, которые могут открыть новые возможности коррекции расстройств микроциркуляции.

ВЫВОДЫ

1. Препарат «Реосорбилакт» достоверно улучшает состояние микроциркуляции в коже, как при хронической венозной недостаточности, так и при диффузных заболеваниях печени в основном при благоприятном воздействии на активные механизмы регуляции.

2. Препарат «Пентоксифиллин» достоверно улучшает состояние микроциркуляции в коже при хронической венозной недостаточности, в основном, при воздействии (по данным ЛДФ) на пассивные механизмы регуляции микроциркуляции.

3. ЛДФ кожи как метод комплексной инструментальной оценки по совокупности параметров активной и пассивной регуляции МЦР позволяет на основе фармакологических тестов осуществить селективный подход в выборе оптимальной схемы лечения пациентов с ХВН и ДЗП.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)