

УДК 616.13/.16-008.6:611.018.74]-073

DOI: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174826

Динник О.Б.¹, Марунчин Н.А.², Мостовий С.Є.³¹ ТОВ «Інститут еластографії», м. Київ, Україна² Медичний центр «Doctor Vera», м. Київ, Україна

Ураження ендотелію у клінічній практиці: роль лазерної доплерівської флоуметрії (огляд літератури)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):358-362. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174826

Резюме. В огляді літератури розкрито поняття ураження ендотелію як патології, що є проявом неінфекційних захворювань і предиктором серцево-судинних і цереброваскулярних подій, особливо у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Мікроциркуляторне русло являє собою сукупність найдрібніших кровоносних судин (артеріол, пре- та посткапілярних сфінктерів, капілярів, венул), лімфатичних капілярів, що підтверджує концепцію мультимодальності судинно-паренхіматозної комунікації. Під час розвитку патологічного процесу (хвороба, стрес) відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, що спричинюють клітинну дисфункцію, тромбоз, фіброз і ураження ендотелію. Сучасним неінвазивним методом первинної оцінки стану мікроциркуляції, виявлення порушень ендотелію, доказовості щодо ефективності впливу фармакологічних препаратів, прогнозування перебігу захворювання, менеджменту пацієнтів у клінічній практиці є лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ). На підставі аналізу об'єктивних параметрів ЛДФ згідно з сучасними європейськими рекомендаціями встановлюється тип кровотоку (нормотонічний, гіперемічний, спастичний, застійно-стазичний) і, відповідно, фактори ураження ендотелію. Не менш важливим питанням є способи корекції розладів мікроциркуляції (здебільшого — інфузійна терапія), оскільки саме вплив препаратів на пре- і посткапілярні сфінктери дозволяє встановити ефективність/неефективність проведеної терапії. ЛДФ застосовується у різних клінічних напрямках, таких як кардіологія, ендокринологія, ревматологія, а також як метод діагностики стану мікроциркуляторного русла у хірургічній практиці.

Ключові слова: ендотелій; лазерна доплерівська флоуметрія; серцево-судинні захворювання; мікроциркуляція; цукровий діабет; інфузіологія; огляд

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до неінфекційних захворювань XXI століття належать серцево-судинні (інфаркт, інсульт), хронічні респіраторні (хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма) хвороби, онкологічна патологія та цукровий діабет (ЦД) [1]. Тому на сьогодні стратегічним напрямком системи охорони здоров'я кожної країни є не лише лікування, а й рання діагностика та профілактика вищезазначених хвороб з метою збереження здоров'я населення, покращення якості життя й економічного розвитку.

Мікроциркуляція відіграє провідну, але у той же час і непрямую роль у функціонуванні тканин і підтриманні гомеостазу за рахунок таких послідовних

процесів, як wash-in (доставка субстратів для енергетичного та пластичного метаболізму); власне обмін; wash-out (виведення продуктів метаболізму). Мікроциркуляторне русло являє собою сукупність найдрібніших кровоносних судин (артеріол, пре- та посткапілярних сфінктерів, капілярів, венул), лімфатичних капілярів, що підтверджує концепцію мультимодальності судинно-паренхіматозної комунікації. Під час розвитку патологічного процесу (хвороба, стрес) відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, що спричинюють клітинну дисфункцію, тромбоз, фіброз і ураження ендотелію [2].

Дисфункція мікроциркуляторного русла тісно пов'язана з такими патологіями, як ЦД [3], синдром обструктивного апное сну [4], периферична нейро-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Динник Олег Борисович, кандидат медичних наук, головний лікар ТОВ «Інститут еластографії», вул. Ділова, 7, м. Київ, Україна; e-mail: obdynnyk@gmail.com
For correspondence: O. Dynnyk, PhD, Head of the Institute of Elastography, Dilova st., 7, Kyiv, Ukraine; e-mail: obdynnyk@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

патія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатії (ішемічна, гіпертрофічна, стрес-індукована, ідіопатична) [5], церебральний вазоспазм [6], системна склеродермія, системний червоний вовчак, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, амілоїдоз, деменція [6], шизофренія, пухлинний ангіогенез, запальні захворювання кишечника, інфаркт міокарда (зі збереженою систолічною функцією та без неї) [7]. Також ураження ендотелію є складовою запального процесу при надлишку вісцеральної жирової тканини та сидячому способі життя [8].

Сучасним неінвазивним методом дослідження структурно-функціональної здатності ендотелію є лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ), що застосовується у різних медичних галузях в Україні та у світі, але не набула значного поширення у клінічній медичній практиці як метод вибору при оцінці первинного стану мікроциркуляції, впливу фармакологічних препаратів, прогнозуванні перебігу захворювання.

Метою цього огляду літератури є вивчення досвіду застосування лазерної доплерівської флоуметрії у клінічній практиці як методу дослідження стану мікроциркуляторного русла.

ЛДФ базується на оптичному скануванні тканин монохроматичним сигналом і аналізі частотного спектра лазерного сигналу, що відбивається від еритроцитів капілярів тканин [9]. Структурно-функціональною складовою мікроциркуляторного русла шкіри та слизових оболонок є ендотелій капілярів і

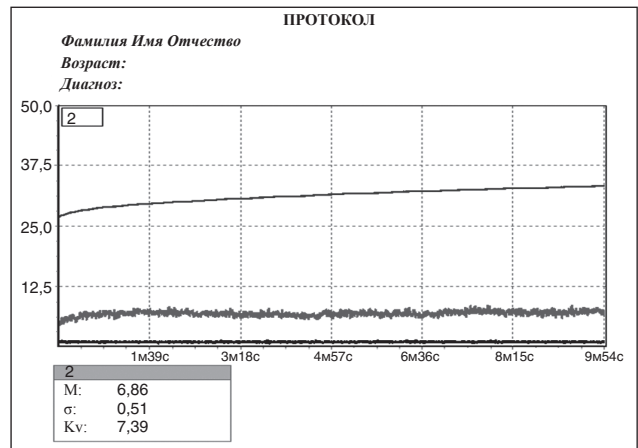


Рисунок 1. Протокол обстеження ЛДФ. Досліджувана зона: передпліччя лівої руки. Пацієнтка А.: ЦД 2-го типу у стані компенсації. ПМ становить 6,86 пф. од.

прекапілярних артеріол. Методика ЛДФ складається з трьох етапів виконання [10, 11]:

1. Визначення параметра мікроциркуляції (ПМ), що відображає об'ємний вміст еритроцитів у капілярній крові (%) і кількість одночасно функціонуючих капілярів в ділянці дослідження (рис. 1).

2. Вейвлет-аналіз активних (ендотеліальний, міогенний, нейрогенний) і пасивних (респіраторний, серцевий) механізмів регуляції мікроциркуляції (рис. 2), на функціонування та взаємодію яких впливають фармакологічні засоби.

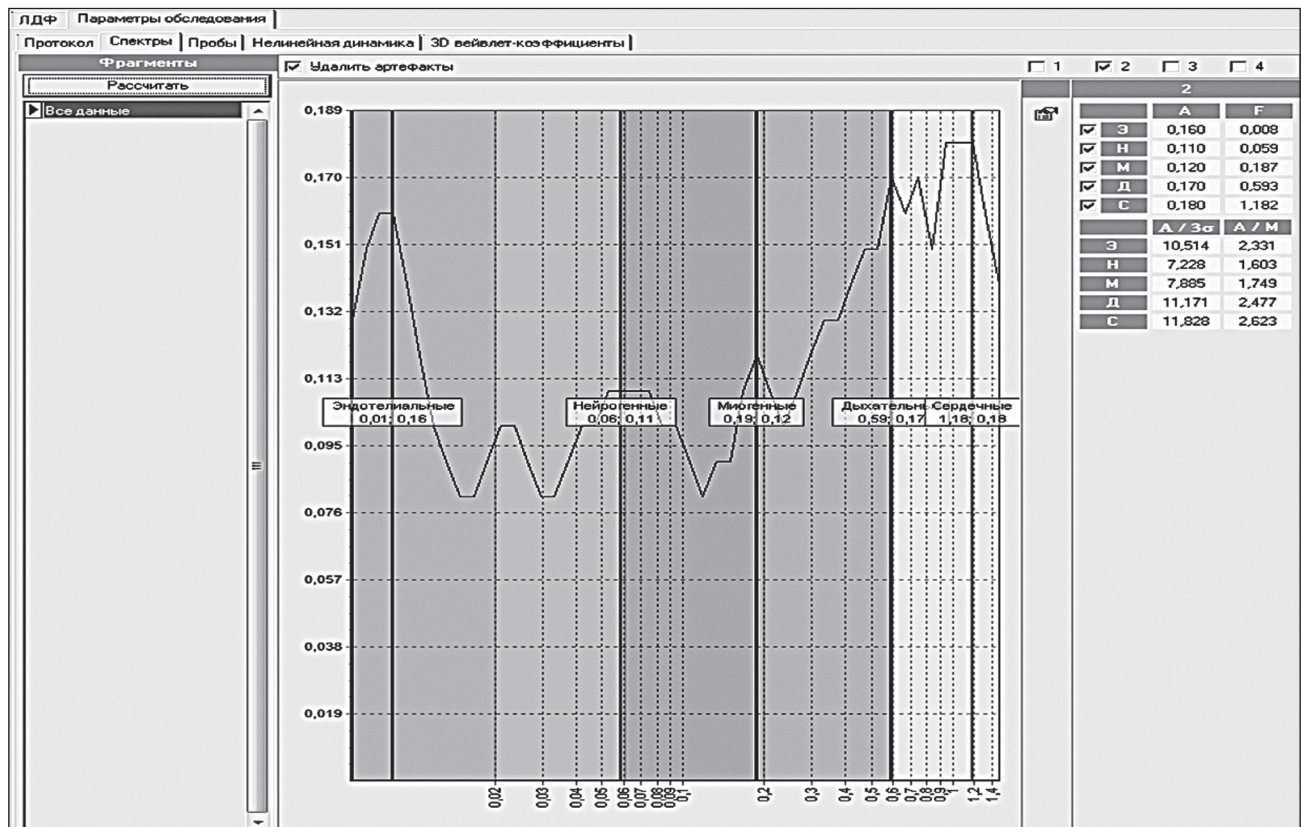


Рисунок 2. Вейвлет-аналіз показників ЛДФ. Досліджувана зона: передпліччя лівої руки. Пацієнтка А.: ЦД 2-го типу у стані компенсації. ПМ становить 6,86 пф. од.

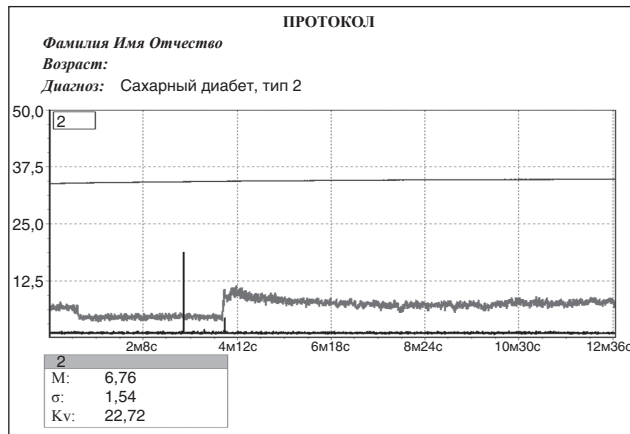


Рисунок 3. Оклюзійна проба. Досліджувана зона: передпліччя лівої руки. Пацієнтка А.: ЦД 2-го типу у стані компенсації. За результатами інтерпретації РКК становить 139,86 %, що відповідає гіперемічному типу кровотоку

3. Оклюзійна проба, що вивчає резервні можливості мікроциркуляторного русла за показником «резерв капілярного кровотоку» (РКК, %) (рис. 3).

За результатами оцінки ЛДФ визначається тип кровотоку, згідно з яким можна встановити наявність/відсутність ураження ендотелію, попередній діагноз і, таким чином, оцінити ефективність/не-ефективність призначеної терапії [12, 13]:

1. Нормотонічний.
2. Спастичний (підвищення тону м'яких судин і зниження притоку крові у мікроциркуляторне русло за рахунок спазму прекапілярних сфінктерів): синдром Рейно I ст., дифузні захворювання печінки, хронічна венозна недостатність, артеріальна гіпертензія, ЦД тощо.

3. Гіперемічний (збільшення притоку крові в систему мікроциркуляторного русла, що пов'язано з дилатацією мікросудин): синдром Рейно II ст., дифузні захворювання печінки, синдром діабетичної стопи тощо.

4. Застійно-стазичний (при парезі судин притоку і порушенні відтоку на рівні капілярної та посткапілярної ланки): ішемічна хвороба серця, ЦД тощо.

На сьогодні методика застосування ЛДФ регулюється європейськими рекомендаціями [15–17],

проведеними дослідженнями з дотриманням протоколу в різних медичних напрямках, що значно розширило сферу вивчення мікроциркуляції й ангіогенезу в цілому.

На медичному ринку представлені контактні (рис. 4, 5) і безконтактні (скануючі системи) флоуметри з передачею даних на комп'ютер, телефон і відповідний пристрій лікаря.

ЛДФ як метод оцінки стану ендотелію. Було виконано низку наукових і клінічних робіт з метою визначення стану мікроциркуляторного русла у групі відносно здорових осіб і обґрунтування застосування методу ЛДФ [23, 24].

ЛДФ дозволяє провести аналіз механізмів регуляції тканинної гемоперфузії й оцінку її функціонального стану в пацієнтів із ЦД 2-го типу [18–20], гіпотиреозом [21], аутоімунним тиреоїдитом, синдромом діабетичної стопи (СДС) [22–24], гестаційним діабетом.

Ускладненнями ЦД є макро- (хвороба в'язових артерій, що спричинює стенокардію й інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій, що спричинюють інсульт, діабетичну енцефалопатію та СДС) та мікроангіопатії (нефро-, нейро- та ретинопатія), у патогенезі яких лежать судинна патологія та розлади мікроциркуляції, що є причиною смертності та ранньої інвалідизації пацієнтів працездатного віку. Більшість пацієнтів із ЦД не володіють інформацією про розвиток у них ускладнень, і тому ця когорта хворих потребує постійного обстеження та виявлення уражень на ранній стадії [25, 26]. При цьому ЛДФ є методом вибору для виявлення розладів ендотеліальної функції у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів [27–30].

У кардіології ЛДФ є методом виявлення порушень кровотоку в пацієнтів з ішемічною хворобою серця [31], артеріальною гіпертензією [32], ревматологічними захворюваннями [33].

Висновки

Отже, ураження мікроциркуляторного русла є потужним предиктором серцево-судинних і цереброваскулярних подій у клінічній практиці та потребують своєчасної корекції, а ЛДФ — сучасним неінвазивним методом вибору для оцінки первинного стану мікроциркуляції, виявлення порушень



Рисунок 4. Портативний лазерний флоуметр «ЛАЗМА ПФ»

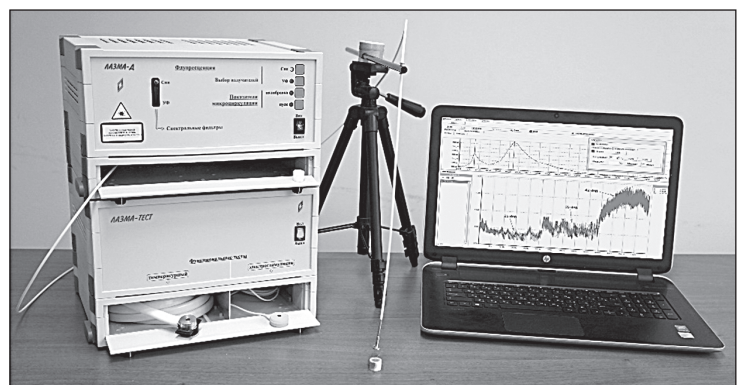


Рисунок 5. Апарат лазерний діагностичний «ЛАЗМА СТ»

ендотелію, доказовості щодо ефективності впливу фармакологічних інфузійних препаратів, прогнозування перебігу захворювання, менеджменту пацієнтів у щоденній клінічній практиці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1438-47. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60393-0.
2. Gutterman D, Chabowski D, Kadlec A, et al. The human microcirculation. regulation of flow and beyond. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):157-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
3. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas, 2017. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. 145 p.*
4. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec 15;182(12):1540-5. doi: 10.1164/rccm.201002-0162OC.
5. Laguens R, Alvarez P, Vigliano C, et al. Coronary microcirculation remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 2011;119(4):191-6. doi: 10.1159/000331440.
6. Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, Asano K, Ohkuma H. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH. *Biomed Res Int*. 2014;2014:253746. doi: 10.1155/2014/253746.
7. Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, et al. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 5;145(1):67-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.04.044.
8. Miura H, Toyama K, Pratt PF, Gutterman DD. Cigarette smoking impairs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activity in the human coronary microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jan;300(1):H109-17. doi: 10.1152/ajpheart.00237.2010.
9. Holowatz LA. Human cutaneous microvascular ageing: potential insights into underlying physiological mechanisms of endothelial function and dysfunction. *J Physiol*. 2008 Jul 15;586(14):3301. doi: 10.1113/jphysiol.2008.157594.
10. Moises HW, Wollschlaeger D, Binder H. Functional genomics indicate that schizophrenia may be an adult vascular-ischemic disorder. *Transl Psychiatry*. 2015 Aug 11;5:e616. doi: 10.1038/tp.2015.103.
11. Grgic I, Eichler I, Heinau P, Si H, Brakemeier S, Hoyer J, Köhler R. Selective blockade of the intermediate-conductance Ca_2^+ -activated K^+ channel suppresses proliferation of microvascular and macrovascular endothelial cells and angiogenesis in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Apr;25(4):704-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000156399.12787.5c.
12. Paulus WJ, Tschpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
13. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Mar;14(1):69-76. doi: 10.1007/s11154-013-9236-x.
14. Thijssen DH, Green DJ, Hopman MT. Blood vessel remodeling and physical inactivity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2011 Dec;111(6):1836-45. doi: 10.1152/jappphysiol.00394.2011.
15. Bircher A, de Boer EM, Agner T, Wahlberg JE, Serup J. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry: a report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1994 Feb;30(2):65-72. doi: 10.1111/j.1600-0536.1994.tb00565.x.
16. Fullerton A, Stücker M, Wilhelm KP, et al. Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging: a report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project. *Contact Dermatitis*. 2002 Mar;46(3):129-40. doi:10.1034/j.1600-0536.2002.460301.x.
17. Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J. Guidelines for measurement of skin colour and erythema: a report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996 Jul;35(1):1-10.
18. Herasymchuk PO, Chornomydz AV, Kisel VP. Comparative evaluation of characteristics of the limbs microcirculation by the method of laser Doppler flowmetry. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2012;(1):40-43. (in Ukrainian).
19. Vasiliev AP, Streltsova NN. Laser Doppler flowmetry in assessment of specifics of skin microhemocirculation in hypertensive patients and in its comorbidity with 2 type diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(12):20-26. (in Russian).
20. Zheliba MD, Bogachuk MG, Zarezenko TP, Balabuyeva VV, Vovchuk IM. Microcirculatory changes in necrotic-inflammatory focus in patients with 2 type diabetes mellitus. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 2017;16(2):10-11. doi: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.32. (in Ukrainian).
21. Bychina ES, Panchenkova LA. Functional specifications of microcirculation in patients with arterial hypertension associated with metabolic syndrome and subclinical hypothyroidism. *Medical Visualization*. 2013;(6):100-104. (in Russian).
22. Shinkin MV, Zvenigorodskaya LA, Mkrtumyan AM. Laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy as methods for preclinical manifestations of diabetic foot syndrome assessment. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2018;(18):20-26. (in Russian).
23. Shapoval SD, Savon IL, Smirnova DA, et al. Features of lower extremities perfusion in patients with complicated diabetic foot syndrome. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2013;(5):50-54. (in Russian).
24. Duvansky VA, Azizov GA, Tamrazova OB, Bazhenova GE, Gagarin EN. Peculiarities of microcirculation in patients with the syndrome of diabetic foot. *Lazern Med*. 2011;15(2):32. (in Russian).
25. Sander SV. Comparative characteristics of laser photoplethysmography and laser Doppler flowmetry in the study of foot blood supply. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 2017;16(2):94-97. doi: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.53. (in Ukrainian).
26. Katalin B, Barbara S, Kovacs D, et al. Lower limb ischemia and microrheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;69(1-2):23-35. doi: 10.3233/CH-189103.
27. Kulikov D, Glazkov A, Dreval A, et al. Approaches to improve the predictive value of laser Doppler flowmetry in detection of microcirculation disorders in diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(2):173-179. doi: 10.3233/CH-170294.

28. Mostovyj SJe, Dynnyk OB, Berezovs'kyj VA. Investigation of electrical activity of the myocardium and functional state of the skin microcirculatory at ischemic heart disease. *Mystectvo likuvannja*. 2014;(111-112):29-33. (in Ukrainian).

29. Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA. Skin microcirculatory organization types in arterial hypertension by the data of doppler flowmetry. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(4):7-12. (in Russian).

30. Murray AK, Herrick AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1210-8. doi: 10.1093/rheumatology/keh275.

31. Sardinha J, MacKinnon S, Lehmann C. Rapid clinical as-

essment of the sublingual microcirculation - visual scoring using microVAS in comparison to standard semi-automated analysis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018 Oct 11. doi: 10.3233/CH-180427.

32. Yu S, Hu SC, Yu HS, Chin YY, Cheng YC, Lee CH. Early sign of microangiopathy in systemic sclerosis: The significance of cold stress test in dynamic laser Doppler flowmetry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(3):373-378. doi: 10.3233/CH-180419.

33. Dombrovskyi DB, Savin VV. Assessment of microhemodynamic by means of laser doppler flowmetry in patients with chronic lower limb ischemia after transplantation of cord blood cells. *Hospital Surgery*. 2016;(73):34-37. (in Ukrainian).

Отримано 16.04.2019 ■

Information about authors

O. Dynnyk, PhD, Head of the Institute of Elastography, Kyiv, Ukraine; e-mail: obdynnyk@gmail.com
N. Marunchyn, PhD, endocrinologist, Institute of Elastography, Kyiv, Ukraine; e-mail: healthyvives@ukr.net
S. Mostowii, PhD, cardiologist, Medical Centre Doctor Vera, Kyiv, Ukraine; e-mail: semostowoy@ukr.net

Дынный О.Б., Марунчин Н.А., Мостовой С.Е.

¹ ООО «Институт эластографии», г. Киев, Украина

² Медицинский центр «Doctor Vera», г. Киев, Украина

Поражение эндотелия в клинической практике: роль лазерной доплеровской флоуметрии (обзор литературы)

Резюме. В обзоре литературы раскрыто понятие поражения эндотелия как патологии, которая является проявлением неинфекционных заболеваний XXI века и предиктором сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, особенно у больных сахарным диабетом 2-го типа. Микроциркуляторное русло представляет собой совокупность самых мелких кровеносных сосудов (артериол, пре- и посткапиллярных сфинктеров, капилляров, венул), лимфатических капилляров, что подтверждает концепцию мульти-модальности сосудисто-паренхиматозной коммуникации. Во время развития патологического процесса (болезнь, стресс) происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, которые вызывают клеточную дисфункцию, тромбоз, фиброз и поражение эндотелия. Современным неинвазивным методом первичной оценки состояния микроциркуляции, выявления нарушений эндотелия, доказуемости эффективности влияния фармакологических препаратов, прогнозирования течения заболевания

в клинической практике является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). На основании анализа объективных параметров ЛДФ согласно европейским рекомендациям устанавливается тип кровотока (нормотонический, гиперемический, спастический, застойно-стазический) и, соответственно, факторы поражения эндотелия пациента. Не менее важным вопросом являются способы коррекции нарушений микроциркуляции (по большей части — инфузионная терапия), так как именно влияние препаратов на пре- и посткапиллярные сфинктеры позволяет установить эффективность/неэффективность проведенной терапии. ЛДФ используется в разных клинических направлениях, таких как кардиология, эндокринология, ревматология, а также как метод диагностики состояния микроциркуляторного русла в хирургической практике.

Ключевые слова: эндотелий; лазерная доплеровская флоуметрия; сердечно-сосудистые заболевания; микроциркуляция; сахарный диабет; обзор

O.B. Dynnyk¹, N.A. Marunchyn¹, S.Ye. Mostoviy²

¹ Institute of Elastography, Kyiv, Ukraine

² Medical Centre Doctor Vera, Kyiv, Ukraine

Endothelial dysfunction in clinical practice: the role of laser Doppler flowmetry (literature review)

Abstract. This literature review deals with endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is presented in noninfectious diseases of the 21st century and at the same moment is a predictor of cardiovascular and cerebrovascular diseases, especially in patients with type 2 diabetes mellitus. Microcirculation consists of the arterioles, pre- and postcapillary sphincters, capillaries, venules and lymph capillaries. The pathological conditions such as disease and stress are characterized by the presence of the proinflammatory cytokines which cause the cell dysfunction, thrombosis, fibrosis and injury of endothelium. Laser Doppler flowmetry is a comprehensive noninvasive method for primary assessment of microcirculation, detection of endothelial injury, evidence of infusion

therapy effectiveness, disease prognosis. The type of circulation (normal, hyperemic, spasm, stasis) and possible etiological factors of endothelial injury are usually defined according to the results of laser Doppler flowmetry and the European guidelines. It is also important to define the possible treatment of endothelial injury (especially influence of infusion therapy) and its role in pre- and postcapillaries functioning as the method of microcirculatory system assessment. Laser Doppler flowmetry has been widely used in cardiology, endocrinology, rheumatology and in surgical practice. **Keywords:** endothelium; laser Doppler flowmetry; cardiovascular diseases; microcirculation; diabetes mellitus; infusion therapy; review