

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-073.7-073.178:612.12

Опыт клинического применения модифицированных методов полигепатографии и периферической артериальной тонометрии в диагностике регуляции периферического кровообращения

С. Г. Манасян¹, С. Ю. Ермолов¹,
А. Г. Апресян¹, А. В. Арутюнян²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Манасян Софья Григорьевна,
ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: sestr4ki@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
29.08.21 и принята к печати 02.11.21.*

Резюме

Цель работы — оценить возможность клинического применения модифицированных методов полигепатографии (ПГГ) и периферической артериальной тонометрии (ПАТ) в диагностике регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока). **Материалы и методы.** В исследование включены 150 человек, разделенных на четыре группы. В первую группу ($n = 40$) вошли пациенты с гипертонической болезнью II стадии, умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Во вторую группу ($n = 40$) — пациенты со стабильными формами ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью. В третью группу ($n = 40$) — с хроническими заболеваниями печени. Четвертую группу ($n = 30$) составили обследуемые, не имеющие анамнестических и объективных данных о наличии патологии. Всем исследуемым были проведены комплексное клиничко-лабораторное обследование, оценка внутрипеченочной гемодинамики методом ПГГ, оценка функционального состояния эндотелия методом ПАТ. **Результаты.** При оценке эндотелиальной функции (эндотелий-зависимой вазодилатации) методом ПАТ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у пациентов с хроническими заболеваниями печени была выявлена дисфункция эндотелия. Оценка центральной реакции системы регуляции периферического кровотока (эндотелий-независимой вазодилатации) модифицированным методом ПАТ определила разнонаправленную реакцию периферического кровотока на пробу с локальной ишемией. При оценке нарушений внутрипеченочной микроциркуляции в исследуемых группах был выявлен ряд особенностей. Пациенты первой группы имели разнонаправленные нарушения артериовенозного притока (45 % случаев с доверительным интервалом (ДИ) от 27 % до 63 %) и оттока (37,5 % случаев с ДИ от 22 % до 56 %) в печени, в то время как у пациентов группы II и группы III чаще встречались нарушения артериовенозного притока — 85 % случаев (ДИ от 70 % до 95 %) и 90 % случаев (ДИ от 82 % до 94 %) соответственно. Реографические признаки нарушений пассажа желчи чаще встречались в группах II и III. Установлена отрицательная связь между дисфункцией эндотелия и выраженностью нарушений

внутрипеченочной микроциркуляции ($r = -0,35$, $p < 0,001$). **Заключение.** Модифицированные методики ПАТ и ПГГ позволяют оценить локальные и центральные механизмы регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями печени. Взаимосвязь между нарушениями функции эндотелия и внутрипеченочной микроциркуляцией позволяет рассматривать печень как орган-мишень при патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: внутрипеченочная гемодинамика, полигепатография, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, периферическая артериальная тонометрия

Для цитирования: Манасян С. Г., Ермолов С. Ю., Апресян А. Г., Арутюнян А. В. Опыт клинического применения модифицированных методов полигепатографии и периферической артериальной тонометрии в диагностике регуляции периферического кровообращения. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):683–695. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-683-695

Modified methods of polygepatography and peripheral arterial tonometry in the assessment of peripheral circulation regulation

S. G. Manasyan¹, S. Yu. Ermolov¹,
A. G. Apresyan¹, A. V. Arutyunyan²

¹ North-West State Medical University
named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sofiya G. Manasyan,
North-West State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya street, St Petersburg,
191015 Russia.
E-mail: sestr4ki@yandex.ru

Received 29 August 2021;
accepted 02 November 2021

Abstract

Objective. The purpose of the work was to assess the application of modified ways of polyhepatography (PHG) and peripheral arterial tonometry (PAT) in the evaluation of regulation of peripheral circulation (capillary blood flow). **Design and methods.** We included 150 people, divided into four groups. The first group ($n = 40$) includes patients with stage II hypertension, moderate and high risk of cardiovascular complications. The second group ($n = 40$) includes patients with stable forms of coronary heart disease in combination with hypertension. The third group ($n = 40$) includes patients with chronic liver diseases. The fourth group ($n = 30$) consisted of subjects without anamnestic and objective data of pathology. All subjects underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, an assessment of intrahepatic hemodynamics by the PGG method, an assessment of the endothelial function by the PAT method. A modified method of PAT was used to evaluate the central reaction of the peripheral blood flow regulation system (endothelium-independent vasodilation). **Results.** Endothelial dysfunction was found in patients with cardiovascular pathology and in patients with chronic liver diseases. A modified method of PAT showed a multidirectional reaction of peripheral blood flow to the test with local ischemia. A number of features were identified in the study groups when assessing disorders of intrahepatic microcirculation. Patients of group I had multidirectional disorders of arteriovenous inflow (45% cases, confidence interval (CI) from 27% to 63%) and outflow (37,5%, CI from 22% to 56%) in the liver, while in patients of group II and group III, disorders of arteriovenous inflow were more common, 85% (CI from 70% to 95%) and 90% (82% to 94%), respectively. Rheographic signs of bile passage disorders were more common in groups II

and III. A significant negative relationship was established between endothelial dysfunction and the severity of intrahepatic microcirculation disorders ($r = -0,35$, $p < 0,001$). **Conclusions.** Modified methods of peripheral arterial tone and PHG enable assessment of local and central mechanisms of blood flow regulation at the microvascular level in patients with hypertension, coronary heart disease and chronic liver diseases. The relationship between impaired endothelial function and intrahepatic microcirculation allows us to consider the liver as a target organ in cardiovascular pathology.

Key words: intrahepatic hemodynamics, polyhepatography, endothelial dysfunction, hypertension, ischemic heart disease, peripheral arterial tonometry

For citation: Manasyan SG, Ermolov SYu, Apresyan AG, Arutyunyan AV. Modified methods of polygepatography and peripheral arterial tonometry in the assessment of peripheral circulation regulation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):683–695. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-683-695

Введение

Ключевым моментом патогенеза большинства заболеваний человека являются нарушения микроциркуляции крови [1–3]. Каким бы ни был этиологический фактор заболевания, реализация патологического процесса происходит через нарушения регуляции микроциркуляции, где важная роль принадлежит функции эндотелия. В этой связи определение функции эндотелия как важнейшего звена патогенеза в системе регуляции кровообращения привело к росту исследований в указанном направлении. Однако определение регуляторной эндотелиальной функции как рутинного исследования еще не состоялось [4].

Необходимо отметить, что среди инструментальных методов исследований в настоящее время можно отметить два направления в наблюдениях пульсаций кровенаполнения — прямые и объемные.

Прямые (локальные) методы позволяют непосредственно выявить пульсации доступных для наблюдения участков магистральных артерий и вен, например, пульсации лучевой или сонной артерии (сфигмограмма) или пульсации яремной вены (флебограмма). Представления о форме кривых пульсаций магистральных артерий и центральных вен очень важны для построения общей гемодинамической модели пульсаций кровенаполнения сосудов системы кровообращения. К прямым методам можно отнести и высокотехнологичные методы ультразвуковой доплерометрии или эхокардиографии.

Объемные (интегральные) методы позволяют выявить пульсации кровенаполнения тканей, которые складываются из пульсаций всех сосудов, пронизывающих исследуемую область тела. Это различные методы записи кривых, отражающих изменение объема тела, объединяемых общим названием «Плетизмография». В частности, прямая плетизмография конечностей, пневмоплетизмография (синонимы: осциллометрия, объемная сфигмография), фотоплетизмография и электроплетизмография (синонимы: импедансплетизмография, реография). Указанные

методы сравнительно просты и доступны в реализации, но в то же время клиническая интерпретация результатов таких исследований, как правило, сопряжена с определенными трудностями, так как они должны опираться на ясные представления о взаимосвязи особенностей наблюдаемых биосигналов с физиологическими функциями организма, те на достоверной физиологической модели интерпретации регистрируемых кривых. В настоящее время прямая плетизмография практически не применяется, но имеет историческое значение. Фотоплетизмография реализуется преимущественно в виде прибора «Пульсоксиметр» и в научных исследованиях (для оценки микроциркуляции крови в тканях, прилегающих к поверхности тела). Пневмоплетизмография — запись пульсаций давления в манжете, охватывающей исследуемую область тела, широко применяется при измерении артериального давления (АД) и при исследованиях «функции эндотелия» по методике периферической артериальной тонометрии (ПАТ) в модификации ЭндоПАТ-2000 [5].

Стандартная методика ПАТ (прибор Endo-PAT 2000, Itamar, Израиль) оценивает индекс реактивной гиперемии, который указывает на наличие или отсутствие дисфункции эндотелия (эндотелий-зависимой вазодилатации) и характеризует локальную реакцию системы регуляции периферического кровотока.

В предлагаемой нами модификации методики ПАТ (Патент RU 2565644) предложено определять новый показатель R_{Ctrl} , который характеризует центральную (эндотелий-независимую) реакцию периферического кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией. Указанный показатель дает оценку центральной реакции периферического кровотока, характеризует состояние периферической микроциркуляторной сети в целом.

В свою очередь необходимо указать, что электроплетизмография — это запись пульсаций электрического сопротивления (импеданса Z) в области прохождения через тело высокочастотного зондирующего тока. Но амплитуда этих пульсаций зависит

и от уровня базового сопротивления зондируемой части тела R_б (при снижении R_б амплитуда уменьшается). Величина R_б и ее сравнительно медленные изменения могут быть соотнесены с общим уровнем кровенаполнения тканей, их отеком или гиперемией. Электроплетизмография — это метод, наиболее удобный для наблюдения пульсаций кровенаполнения тканей в области самых разных сегментов или органов тела. В частности, в области различных частей нижних и верхних конечностей (реовазография) в области головного мозга (реоэнцефалография), в области грудной клетки (тетраполярная грудная реография по Кубичеку, реография аорты и легочной артерии) или во всем теле (интегральная реография тела), в области печени (реогепатография), селезенки (реоспленография) и тому подобное. Определенным преимуществом электроплетизмографии перед методами пневмо- и фотоплетизмографии является возможность лучше выявлять пульсации объема кровенаполнения не только артерий, но и вен. Это обусловлено тем, что амплитуда пульсаций давления крови в артериях многократно превышает его пульсации при кровенаполнении вен, в то время как амплитуды пульсаций электропроводности артерий и вен различаются существенно меньше. К одному из перспективных методов электроплетизмографии можно отнести ПГГ.

ПГГ — метод оценки гемодинамики печени, основанный на совместном анализе нескольких реограмм (кривых кровенаполнения) портопеченочной области и кривых центрального пульса. ПГГ основывается на принципах оценки кровенаполнения тканей организма, хорошо разработанных в интегральной и органной реографии [7].

Исходя из вышеуказанных представлений, крайне перспективными в оценке регуляторной функции эндотелия могут оказаться модифицированные методы диагностики ПГГ и ПАТ.

Цель работы — оценить возможность клинического применения модифицированных методов ПГГ и ПАТ в диагностике регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока).

Материалы и методы

Было проведено сравнительное проспективное открытое когортное исследование комплексного обследования 150 человек (82 мужчины и 68 женщин), проходивших обследование и лечение в клиниках ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (в отделении кардиологии для больных инфарктом миокарда клиники имени Петра Великого и в терапевтическом отделении № 1). Средний возраст составил $54,1 \pm 6,2$ года. обследо-

емых разделили на четыре группы, сопоставимые по возрасту: две основные группы (I и II группы), группа сравнения (III группа) и контрольная группа (IV группа).

В первую группу вошли 40 пациентов (М: Ж, 22:18) с гипертонической болезнью II стадии, умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. У всех пациентов была диагностирована хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса. Все пациенты получали постоянную антигипертензивную терапию: 70 % принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 17,5 % — антагонисты рецепторов ангиотензина II, 12,5 % — дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, 40 % — тиазидные и тиазидоподобные диуретики. 37,5 % пациентов, по показаниям, принимали статины.

Вторая группа была сформирована из 40 больных (М: Ж, 24:16) со стабильными формами ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Все пациенты данной группы имели в анамнезе инфаркт миокарда, в 67,5 % случаев пациентам были проведены ангиопластика и стентирование коронарных артерий, в группе II преобладали пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий. Хроническая сердечная недостаточность не превышала II функциональный класс. Все пациенты II группы принимали постоянную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, статины, дезагреганты, 15 % больных ($n = 6$) ежедневно принимали нитропрепараты пролонгированного действия, 10 % больных ($n = 4$) по показаниям — антиаритмические препараты 3-го класса (амиодарон), 17,5 % больных ($N = 7$) — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) [8].

В третью группу были включены 40 больных (М: Ж, 19:21) с хроническими заболеваниями печени: 60 % ($n = 24$) обследуемых с вирусным поражением печени (хронический вирусный гепатит В или хронический вирусный гепатит С) и 40 % ($n = 16$) пациентов с аутоиммунным гепатитом. Степень фиброза по METAVIR соответствовала 0–II. Все пациенты получали общепринятую в гепатологии гепатопротективную и инфузионную терапию. На период проведения исследования больные с вирусным гепатитом противовирусную терапию не получали. Больные с аутоиммунным гепатитом получали иммуносупрессивную терапию: топические глюкокортикостероиды (будесонид), цитостатики (азатиоприн) [9].

Четвертую группу составили 30 здоровых человек (М: Ж, 17:13), не имеющих анамнестических и объективных данных о наличии патологии.

Методы обследования

Всем исследуемым было проведено комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр. Обследование включало в себя лабораторные исследования (стандартные клинические и биохимические анализы крови) и инструментальные методики.

В сыворотке крови определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), С-реактивного белка, протромбиновый индекс. Для исключения вирусного поражения печени определялись маркеры вирусной репликации гепатита В и С серологическими и молекулярно-генетическими методами.

ПГГ проводилась по стандартной методике [10]. Оценивались следующие варианты нарушений: формирование гемодинамического блока на уровне артериовенозного притока (начальная часть печеночного гемокапилляра, I зона печеночного ацинуса) и на уровне венозного оттока (центральные печеночные вены, III зона печеночного ацинуса) [7], косвенные признаки нарушения пассажа желчи и признаки портальной гипертензии. Проведение функциональных проб необходимо для оценки состояния выявленных нарушений, при проведении пробы с дыханием оценивается состояние венозного оттока, пробы с нитроглицерином — венозного притока. Исходя из результатов функциональных проб — проба с глубоким дыханием на высоте вдоха и проба с нитроглицерином (использовался нитро-минт спрей в дозе 400 мкг (1 доза) сублингвально) — выявленные нарушения гемодинамики соотносились либо с функциональными нарушениями, либо с фиброзом печени. При анализе гепатограмм для оценки нарушений внутривенной гемодинамики использовались исходные показатели деформации волн кровенаполнения печени (гепатограммы): гепатограмма артериального вида, гепатограмма со сниженной систолической частью, гепатограмма двухфазного асимметричного вида, гепатограмма венозного вида, гепатограмма нитевидная или аркообразная. В основу алгоритма интерпретации полученных результатов по ПГГ была взята морфофункциональная гемодинамическая модель печени [7].

Ультразвуковое исследование сердца проводилось с использованием аппарата Vivid 7 (General Electrics, США) в режиме реального времени с использованием секторного фазированного датчика 1,5–3,6 МГц по стандартной методике [11].

Функция эндотелия определялась величиной эндотелийзависимой вазодилатации методом пробы с реактивной гиперемией (Endo-PAT 2000, Itamar) по стандартной методике [5]. Оценивали индексы

реактивной гиперемии (RHI) и аугментации (AI). Показатель $RHI < 1,67$ указывает на наличие эндотелиальной дисфункции (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) и характеризует локальную реакцию системы регуляции периферического кровотока. Индекс AI определяли как показатель сосудистой жесткости, его значение более +10% указывало на снижение эластичности сосудов.

В модификации методики периферический артериальный тонус (Патент RU 2565644), показатель R_{Ctrl} , рассчитывают по формуле [6]:

$$R_{Ctrl} = M2_{Ctrl} / M1_{Ctrl}, \text{ где}$$

$M1_{Ctrl}$ — средняя амплитуда пульсаций на стороне контроля *до пробы*;

$M2_{Ctrl}$ — средняя амплитуда пульсаций на стороне контроля *после пробы*.

Показатель R_{Ctrl} указывал на реакцию интактной (контрольной) руки на пробу с локальной ишемией, которая проявлялась либо вазоспазмом ($R_{Ctrl} < 1$), либо вазодилатацией ($R_{Ctrl} > 1$).

Больным хроническим заболеванием печени, кроме исследований по вышеописанным методам, были проведены обследования по общепринятым в гепатологии лабораторным и инструментальным методам диагностики для уточнения этиологии заболевания и характера поражения печени.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью статистических процедур программы Statistica 10.0. Для данных, подчиняющихся нормальному распределению, результаты представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), использовали t-критерий Стьюдента, в случае множественных сравнений — дисперсионный анализ (ANOVA); для определения тесноты и характера связи между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. При отсутствии нормальности распределения: результаты представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках), применялся U-критерий Манна–Уитни или H-критерий Крускала–Уоллиса. Для анализа связанных величин использовался критерий Вилкоксона и Мак-Немара. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена [12, 13]. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены результаты показателей лабораторных данных в исследуемых группах. При анализе полученных данных в I группе выявлено ($p < 0,05$) повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (показатель составил 3,23 [1,7; 3,76] ммоль/л) в сравнении с контрольной груп-

**НЕКОТОРЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, МЕ [Q25 %; Q75 %]**

Характеристика	I группа (ГБ)	II группа (ИБС + ГБ)	III группа (ХЗП)	IV группа (контрольная)
1	2	3	4	5
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,6; 6,0]	4,5 [3,7; 5,9]	5,7 [4,9; 6,6]	4,5 [4,2; 4,7]
Триглицериды, ммоль/л	1,11 [0,88; 1,44] ³	1,48 [1,21; 2,22] ^{2,4,5}	1,01 [0,77; 1,19] ³	0,97 [0,81; 1,12] ³
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,9]	1,18 [1,02; 1,43]	1,44 [1,03; 1,49]	1,12 [1,04; 1,51]
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,23 [1,7; 3,76] ⁵	2,31 [1,89; 3,21] ⁵	2,6 [1,87; 2,96] ⁵	1,66 [1,3; 1,84] ^{2,3,4}
Коэффициент атерогенности	2,35 [1,68; 3,51]	2,5 [2,31; 3,01]	3,01 [1,87; 3,86]	2,68 [2,01; 3,2]
Аланинаминотрансфераза, Е/л	16 [15; 21]	21 [16; 29]	78 [52; 121]	21,5 [17; 24]
Аспаратаминотрансфераза, Е/л	18 [17; 21]	19 [14; 23]	56 [46; 104]	17,5 [16; 23]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	131 [117; 146] ⁴	162 [89; 196] ⁴	339 [271; 431] ^{2,3,5}	112 [101; 139] ⁴
Общий билирубин, мкмоль/л	10,5 [8; 13]	10,5 [7; 14,5]	14 [10; 29]	11 [9; 15]
Гамма-глутамилтранспептидаза, Е/л	26 [24; 31] ⁴	21 [14; 38] ⁴	126 [42; 356] ^{2,3,5}	26,5 [21,5; 26] ⁴
С-реактивный белок, мг/л	1,6 [0,71; 2,12] ^{3,5}	4,1 [1,7; 11] ^{2,5}	—	0,7 [0,5; 0,9] ^{2,3}
Протромбиновый индекс	86 [85; 101]	98 [84; 102]	101 [89; 104]	96 [93; 104]
NT-proBNP, пг/мл (M ± SD)	169 ± 43	242,3 ± 71	—	—

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида В-типа; * — верхний индекс обозначает номера столбцов, различия в которых статистически значимы при $p < 0,05$.

пой. У части пациентов I и II групп было выявлено увеличение в крови мозгового натрийуретического пептида (среднее значение 169 и 242,3 пг/мл соответственно), что свидетельствовало о наличии у исследуемых пациентов хронической сердечной недостаточности.

У части больных II группы уровни значений триглицеридов (1,48 [1,21; 2,22] ммоль/л), ЛПНП (2,31 [1,89; 3,21] ммоль/л) и С-реактивного белка (4,1 [1,7; 11] мг/л) были ($p < 0,05$) выше в сравнении с первой и четвертой группами, что, возможно, связано с локальным (в атеросклеротической бляшке) и системным воспалением при атеросклеротическом процессе.

Анализ значений лабораторных показателей у пациентов с хроническими заболеваниями печени (III группа) выявил ($p < 0,05$) повышение ЛПНП, уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, СОЭ, по сравнению с группами I, II и IV, что свидетельствует о цитолитическом, холестатическом и мезенхимально-воспалительном синдромах.

В IV (контрольной) группе показатели лабораторных и инструментальных исследований находились в пределах нормы.

Анализируя результаты эхокардиографии (табл. 2), следует отметить, что в I группе отмечались признаки дилатации левого предсердия и гипертрофии левого желудочка (индекс объема левого предсердия 31 [27; 36] мм) в 60 % случаев ($n = 24$), признаки гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка > 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин) и диастолическая дисфункция левого желудочка по ригидному типу в 60 % случаев ($n = 24$), в 25 % случаев ($n = 10$) — диастолическая дисфункция правого желудочка по ригидному типу. Во второй группе в 35 % ($n = 14$) случаев выявлены нарушения локальной сократимости как последствия постинфарктного кардиосклероза. В 70 % случаев ($n = 28$) выявлена дилатация левого предсердия (индекс объема левого предсердия 31 [27; 36] мл/м²), в 60 % случаев ($n = 24$) — гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка > 95 г/м² у женщин и > 115 г/м² у мужчин). Исследование диастолической функции сердца выявило нарушенное расслабление левого желудочка в 82,5 % ($n = 33$) случаев и правого — в 22,5 % ($n = 9$), отмечалась тенденция к развитию ремоделирования ЛЖ. Среди пациентов III и IV групп эхокардиогра-

Таблица 2

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, МЕ [Q25 %; Q75 %]**

Характеристика	I группа (ГБ)	II группа (ИБС + ГБ)	III группа (ХЗП)	IV группа (контроль- ная)
1	2	3	4	5
Аорта восходящий отдел, мм	33 [31; 36]	34 [33; 37]	29 [27; 31]	28 [27; 30]
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	32 [27; 36] ^{3,4,5}	37 [32; 39] ^{2,4,5}	25 [23; 26] ^{2,3}	21 [20; 22] ^{2,3}
Межжелудочковая перегородка, мм	11 [8; 12]	11,5 [10; 13]	9 [9; 10]	9 [7; 10]
Задняя стенка левого желудочка, мм	10 [8; 12]	10 [8; 11]	8 [7; 8,5]	8 [7,2; 8,3]
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	51 [49; 53]	53 [50; 55]	47 [46; 48]	49 [47; 50]
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	96 [88; 116] ³	117 [102; 135] ^{2,4,5}	86,5 [79,5; 93] ³	91 [86; 91] ³
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	31 [24; 38] ³	43 [28; 57] ^{2,4,5}	27 [26; 30] ³	29 [26; 31] ³
Правое предсердие, мм	39 [35; 44]	42 [37,5; 44]	33 [31; 35]	28 [26; 29]
Легочная артерия, мм	24 [22; 25]	24 [21; 24,5]	19 [17; 19]	15 [14; 16]
Нижняя полая вена, мм	14 [11,5; 16]	15 [15; 16]	15,5 [15; 16,5]	12 [11; 14]
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	110,5 [92; 121,4] ^{4,5}	112 [106; 121] ^{4,5}	79 [73; 82,5] ^{2,3}	75 [72; 83] ^{2,3}
Фракция выброса (по Симпсону), %	69 [65; 73]	64 [59; 68]	68 [67; 72]	78 [71; 79]
Ve/Va левого желудочка	0,74 [0,57; 1,2]	0,8 [0,69; 1,18]	1,18 [1,07; 1,32]	0,94 [0,88; 0,97]

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени; * — верхний индекс обозначает номера столбцов, различия в которых статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3

**ДАННЫЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ И ЭНДОТЕЛИЙ-НЕЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, % [ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ 95]**

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
Дисфункция эндотелия ($RHI < 1,67$)	30 [33; 72]	75 [58; 88]	47,5 [31; 67]	3,3 [0; 13]
Нормальная функция эндотелия ($RHI > 1,67$)	70 [55; 83]	25 [12; 44]	52,5 [37; 72]	96,7 [86; 100]
Эластичность сосудов сохранена ($AI < + 10\%$)	27,5 [14; 42]	75 [58; 88]	82,5 [67; 92]	100 [90; 100]
Эластичность сосудов снижена ($AI > + 10\%$)	72,5 [59; 87]	25 [12; 44]	17,5 [7; 33]	—
RHI , Ме [Q25 %; Q75 %]	1,88 [1,61; 2,3]*	1,53 [1,31; 1,76]*	1,69 [1,41; 2,26]*	2,1 [1,86; 2,59]
AI , Ме [Q25 %; Q75 %]	+14,5 [+6,9; +27,4]* [#]	+14,1 [+4,1; +26,3]* [#]	+0,62 [-7,2; +7,4]*	-11,6 [-16,1; -7,4]
R_{ctrl} , $M \pm SD$	1,02 $\pm$ 0,06*	1,18 $\pm$ 0,07*	1,07 $\pm$ 0,04*	0,87 $\pm$ 0,04

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени; RHI — индекс реактивной гиперемии; AI — индекс аугментации; R_{ctrl} — индекс центральной регуляции периферического кровотока; * — $p < 0,05$ — при сравнении с группой контроля (IV группа); [#] — $p < 0,05$ — при сравнении с III группой.

фическая оценка морфофункционального состояния сердца нарушений не выявила.

При оценке эндотелиальной функции (эндотелий-зависимой вазодилатации) методом ПАТ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у пациентов с хроническими заболеваниями печени была выявлена дисфункция эндотелия (табл. 3). В большем проценте случаев нарушение функционального состояния эндотелия отмечалось во второй группе (75 % случаев). Значения показателя RHI в I группе составили 1,88 [1,61; 2,3], а индекса аугментации AI +14,5 [+6,9; +27,4]%; во II группе — 1,53 [1,31; 1,76] и +14,1 [+4,1; +26,3]% соответственно; в III группе — 1,69 [1,41; 2,26] и +0,62 [–7,2; +7,4]% соответственно. В IV группе дисфункции эндотелия выявлено не было (RHI 2,1 [1,86; 2,59]), эластичность сосудов у всех пациентов была сохранена (AI 11,6 [–16,1; –7,4]%).

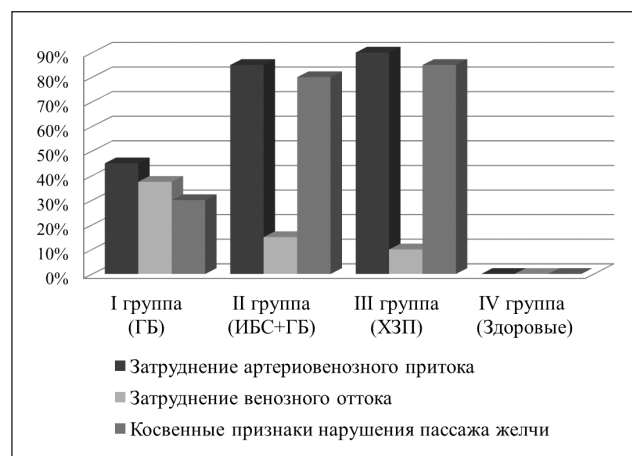
Оценка центральной реакции системы регуляции периферического кровотока (эндотелий-независимой вазодилатации) модифицированным методом ПАТ (табл. 3) определила в I группе минимальную реакцию периферического кровотока на интактной руке при проведении пробы с реактивной гиперемией ($R_{Ctrl} = 1,02 \pm 0,06$). Возможно, это обусловлено жесткостью сосудистой стенки при гипертонической болезни, что также подтверждается выявленной в этой группе сниженной эластичностью сосудов (AI > +10%). Во II группе выявлена реакция вазодилатации интактной руки на данную пробу ($R_{Ctrl} = 1,18 \pm 0,07$). Возможно, реакция связана с наличием эндотелиальной дисфункции. В III группе значение показателя $R_{Ctrl} = 1,07 \pm 0,04$ характеризовало минимальную реакцию вазодилатации интактной руки на проводимую пробу. При хронических заболеваниях печени данную реакцию можно интерпретировать на основании теории периферической вазодилатации [14]. Таким образом, у пациентов I, II и III групп была выявлена разнонаправленная реакция периферической вазодилатации разной степени выраженности, которая отличалась ($p < 0,05$) от результатов обследуемых четвертой группы, где показатель $R_{Ctrl} = 0,87 \pm 0,04$ соответствовал вазоспазму периферического кровотока.

Установлена статистически значимая отрицательная связь ($r = -0,48$, $p < 0,00001$) между показателями RHI и R_{Ctrl} среди пациентов I, II и III групп, что указывает на взаимосвязь между эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатацией. При снижении эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов происходит активация эндотелий-независимой регуляции, и, напротив, при повышении эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов происходит снижение эндотелий-независимой регуляции.

Кроме того, при разделении больных I группы по характеру центральной реакции на пробу с реактивной гиперемией и сравнении показателя с данными липидограммы были выявлены следующие особенности: при показателе центральной реакции (R_{Ctrl}) < 0,9 (35 % случаев, $n = 14$) в 43 % случаев ($n = 6$) выявлена гиперхолестеринемия, однако при значениях $R_{Ctrl} > 0,9$ (65 % случаев, $n = 26$) в 61 % случаев ($n = 16$) выявлена гиперхолестеринемия. Вероятно, полученные данные характеризуют пациентов с гипертонической болезнью и $R_{Ctrl} > 0,9$ как пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений.

При оценке нарушений внутрипеченочной микроциркуляции в исследуемых группах (рис. 1) был выявлен ряд особенностей. Пациенты I группы имели разнонаправленные нарушения артериовенозного притока (45 % случаев, доверительный интервал (ДИ) от 27 % до 63 %) и оттока (37,5 % случаев, ДИ от 22 % до 56 %) в печени, в то время как у пациентов группы II и группы III чаще встречались нарушения артериовенозного притока, 85 % случаев (ДИ от 70 % до 95 %) и 90 % случаев (ДИ от 82 % до 94 %) соответственно. Некоторые пациенты I группы имели минимальные, диагностически незначимые нарушения внутрипеченочного кровотока. Реографические признаки нарушений пассажа желчи чаще встречались в группах II (ишемическая болезнь и гипертоническая болезнь) и III (хроническое заболевание почек). При сопоставлении нарушений внутрипеченочной микроциркуляции данных эндотелий-независимой вазодилатации установлено, что в I группе при $R_{Ctrl} < 0,9$ преобладали пациенты с нарушением оттока, а при $R_{Ctrl} > 0,9$ — с нарушениями притока и оттока в синусоидах печени.

Рисунок 1. Нарушения внутрипеченочной гемодинамики в исследуемых группах



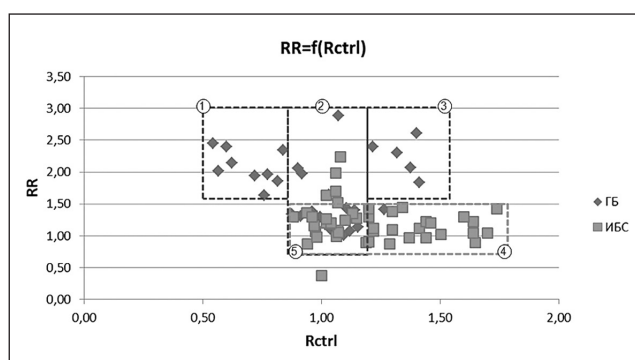
Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЗП — хроническое заболевание печени.

Таблица 4

**СООТНОШЕНИЕ КЛАСТЕРОВ И ИНТЕРВАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
И ЛОКАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА
ПО ДАННЫМ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНУСА**

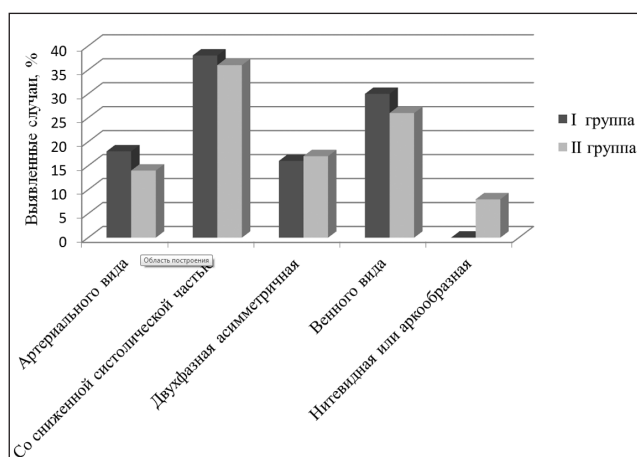
Кластер	Интервал по R_{Ctrl}	Интервал по RR	$P_{CPS}\%$	$P_{CNG}\%$	$LR = P_{CPS} : P_{CNG}$
1	0,5..0,9	1,5..3,0	5	50	1:10
2	0,9..1,2	1,5..3,0	10	25	1:2,5
3	1,2..1,5	1,5..3,0	15	10	1,5:1
4	1,2..1,5	0,9..1,5	40	10	4:1
5	0,9..1,2	0,9..1,5	30	5	6:1

Рисунок 2. Взаимозависимость эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока при проведении пробы с локальной ишемией у пациентов с сердечно-сосудистой патологией



Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 3. Виды гепатогамм по данным полигепатогамм в исследуемых группах



Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (I и II группы) и хроническими заболеваниями печени (III группа) установлена отрицательная связь между дисфункцией эндотелия (RHI) и выраженностью нарушений внутрипеченочной

микроциркуляции ($r = -0,35$, $p < 0,001$). Следовательно, выраженность нарушений внутрипеченочного кровотока сопровождается нарастанием эндотелиальной дисфункции.

Анализируя результаты исследований по методике ПАТ-М, мы рассматривали два показателя: индексы локальной (RR) и центральной (R_{Ctrl}) регуляции периферического кровотока. Данные показатели взаимозависимы, поэтому, сопоставив значения этих показателей в системе координат, можно выделить 5 кластеров. Каждый кластер был соотнесен с оценкой отношения правдоподобия LR (табл. 4).

Исходя из полученных нами данных анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока при проведении пробы с локальной ишемией и при построении $RR = f(R_{Ctrl})$, было выделено 5 кластеров группировок точек в системе координат (рис. 2).

Каждый кластер характеризует функцию эндотелия и компенсаторный резерв. Кластер 1 соответствует нормальной эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока на проводимую пробу с реактивной гиперемией, что свидетельствует об отсутствии дисфункции эндотелия. Кластер 2 соответствует нормальной эндотелий-зависимой регуляции периферического кровотока и нарушению эндотелий-независимой (минимальный вазоспазм, отсутствие реакции и минимальная вазодилатация на пробу), что характеризует минимальные нарушения функции эндотелия. Кластеры 3 и 4 соответствуют нарушению эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока (вазодилатация интактной руки на пробу) при нормальной или нарушенной эндотелий-зависимой регуляции, что указывает на нарушение функции эндотелия и снижение резервных возможностей организма. Кластер 5 соответствует нарушению эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции, что

характеризует выраженные нарушения функции эндотелия и снижение резервных возможностей организма. Наиболее неблагоприятные кластеры 3–5.

При детальном анализе результатов исследования по методике ПГГ-М у пациентов I и II групп рассматривались исходные гепатограммы по данным ПГГ (рис. 3). Следует отметить, что в левой доле печени были выявлены более выраженные нарушения внутрипеченочного кровотока. Возможно, это связано с ее меньшим объемом в сравнении с правой долей и лучшей визуализацией. Гепатограммы со сниженной систолической частью и гепатограммы венного вида встречались чаще как при гипертонической болезни, так и при ишемической болезни сердца, в то же время нитевидная или аркообразная форма кривой, характеризующая выраженные нарушения внутрипеченочного кровотока, встречалась только во II группе. Таким образом, нарушения внутрипеченочного кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией выявлялись уже на ранних стадиях заболевания, что позволяет рассматривать печень как орган-мишень.

Обсуждение

Предлагаемые к применению модифицированные методики ПАТ и ПГГ потребовали от нас более тщательного подхода к разработке гемодинамической модели интерпретации наблюдаемых пульсаций кровенаполнения. В основе предлагаемой модели установлены правила, которые не всегда очевидны, но за ними стоят достаточно наглядные и доказательно обоснованные представления о гемодинамических фазах кровенаполнения артерий и вен, соответствующих известным фазам сердечного цикла. Интерпретации кривых пульсации кровенаполнения основываются на общих представлениях о том, что:

1. Движение крови на любом участке замкнутой сети кровеносных сосудов обеспечивается перепадом гемодинамического давления на этом участке (разность давления крови в начале и в конце сосуда, в области притока и оттока крови к исследуемой части тела).

2. Кровоток (объемная скорость, расход или минутный объем крови (МОК)) пропорционален имеющемуся перепаду давления и гемодинамическому сопротивлению рассматриваемого участка сосудистой сети. Гемодинамическое сопротивление зависит от размера сосудов (от площади проходного сечения и длины каждого из них), от линейной скорости движения крови по сосудам и от реологических свойств крови.

3. Кровенаполнение тканей (объем крови, находящейся в кровеносных сосудах) определяется соотношением (балансом) притока и оттока крови

на рассматриваемом участке сосудистой сети. При равенстве притока и оттока кровенаполнение остается неизменным (каким бы ни был кровоток). Если преобладает приток, то кровенаполнение растет, если преобладает отток, кровенаполнение снижается.

4. Стенки сосудов уравнивают давление заключенной в них крови за счет двух дополняющих друг друга сил. Это сила упругости эластически растягиваемых стенок сосуда и сила тонического напряжения мышечных волокон, сжимающая стенки сосуда или сдерживающая их чрезмерное растяжение. Активным (энергозатратным) является только тоническое напряжение мышечных волокон сердца. Энергия, затрачиваемая на эластическое растяжение стенок сосуда, запасается (как потенциальная энергия растянутой пружины) и возвращается обратно при эластическом сжатии сосуда (как при сжатии растянутой ранее пружины).

5. Перепад давления в большом и малом круге кровообращения создается в основном за счет активного сокращения (сistolы) желудочков сердца и предсердий, а поддерживается за счет пассивного сжатия ранее растянутых эластических элементов стенок аорты, магистральных артерий и тех же предсердий, и желудочков сердца.

Таким образом, исходя из общих представлений, на уровне капиллярного кровотока существуют возможности регулирования кровотока путем изменений общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и, если этого недостаточно, за счет компенсаторных изменений АД (АДср). Изменение ОПСС происходит за счет напряжения (вазоконстрикции) и расслабления (вазодилатации) резистивных сосудов мышечного типа. Изменение АДср — за счет резервов регуляции насосной функции сердца (изгнания крови из левого желудочка сердца и возврата крови в правое предсердие).

При любом значении ОПСС насосная функция сердца должна поддерживать перепад давления между магистральными артериями и центральными венами, достаточный для обеспечения требуемого капиллярного кровотока (для обеспечения должного минутного объема крови — МОКд).

В первом приближении указанные показатели центральной гемодинамики связаны простым соотношением $ОПСС \approx АДср / МОК$ [мм рт. ст. / (л/мин)]. При этом требуемый перепад между средним АД (АДср) и центральным венозным давлением (ЦВД) составит $(АДср - ЦВД) = МОКд \times ОПСС$. Чрезмерно высокое ОПСС, наблюдаемое, например, при атеросклеротическом сужении кровеносных сосудов, компенсируется за счет повышения АД.

Таким образом, опираясь на тесную регуляторную взаимосвязь микроциркуляции, ее можно пред-

ставить в виде единой системы регуляции периферического кровообращения. Модель единой системы регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока) включает различные механизмы нейрогуморального характера. В частности, это местные, локальные специфические механизмы, и неспецифические, центральные. Но и те, и другие замыкаются на два обозначенных выше рабочих звена — на резервы изменения периферического сопротивления и, при необходимости, изменения насосной функции сердца.

Первое звено соотносится с сохранностью функции и с достаточной выработкой различных эндотелиальных вазоактивных веществ. В первую очередь — вазоконстрикторов и вазодилататоров. Второе звено соотносится с сохранностью нагнетательной и возвратной способностью сердца. Значительная утрата резервов насосной функции сердца оценивается как его систолическая или более ранняя диастолическая недостаточность. Начальные нарушения единой системы регуляции периферического кровообращения проявляются на уровне эндотелий-зависимой дилатации прекапилляров. В случае неэффективности эндотелий-зависимой дилатации прекапилляров в процесс включаются центральные неспецифические механизмы.

Следовательно, диагностика ранней, специфической, эндотелий-зависимой дилатации прекапилляров может иметь диагностическое значение. Но эти ранние нарушения довольно трудно выявить при использовании дорогостоящей визуализирующей аппаратуры, в то же время они могут хорошо проявляться в виде изменения формы некоторых кривых кровенаполнения сосудов и тканей организма. Таким образом, исходя из указанных представлений, крайне перспективными в оценке регуляторной функции эндотелия могут оказаться предлагаемые нами модифицированные методы диагностики ПГГ и ПАТ.

Кроме того, разработанная версия модифицированной методики периферического артериального тонуса (ПАТ-М) позволяет не только существенно расширить область применения известного метода и многократно снизить исследования за счет отказа от дорогостоящих одноразовых чипированных датчиков и заменой их на многоразовые электроды. Указанные преимущества методики ПАТ-М обеспечиваются за счет:

1. Анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой регуляции периферического кровотока в ответ на провокационную пробу, оцениваемую по относительному изменению амплитуды пульсаций кровенаполнения пальцев в каждой из рук (в подвергаемой воздействию и в интактной, не подвергаемой окклюзии).

2. Введения нового индекса оценки результатов теста: расчет показателя эндотелий-независимой вазодилатации на провокационную пробу с локальной ишемией, оцениваемого на интактной руке, не подвергаемой окклюзии, R_{Ctrl} .

3. Проведения исследования без использования дорогостоящих одноразовых датчиков.

4. Существующей технической возможностью проведения исследований по методикам ПАТ-М и ПГГ-М в рамках единого аппаратно-программного комплекса.

На наш взгляд, клиническое значение может иметь не только оценка эндотелий-независимой вазодилатации, но и ее преобладающая направленность. Она может характеризоваться либо дилатацией сосудов резистивного типа при использовании резервов насосной функции сердца, либо повышением общего периферического сопротивления. При сопоставлении данных эндотелий-независимой вазодилатации и нарушений внутрипеченочной гемодинамики выявлено, что в I группе при $R_{Ctrl} > 0,9$ преобладали больные с нарушениями притока и оттока в синусоидах печени. Поэтому оценка гемодинамики печени очень важна у больных сердечно-сосудистой патологией и позволяет рассматривать печень как орган-мишень, где уже на самых ранних этапах нарушений гемодинамики выявляются диагностически значимые изменения внутрипеченочного кровотока.

Следует отметить, что клиническое значение может иметь не только оценка эндотелий-независимой вазодилатации, но и ее преобладающая направленность. Она может характеризоваться либо дилатацией сосудов резистивного типа при использовании резервов насосной функции сердца, либо повышением общего периферического сопротивления. При сопоставлении данных эндотелий-независимой вазодилатации и нарушений внутрипеченочной гемодинамики выявлено, что в I группе при $R_{Ctrl} > 0,9$ преобладали больные с нарушениями притока и оттока в синусоидах печени.

Выводы

1. Единая система регуляции периферического кровообращения (капиллярного кровотока) включает местные, локальные специфические механизмы и неспецифические, центральные механизмы. Местные, локальные специфические механизмы соотносятся с выработкой различных вазоактивных веществ и с сохранностью функции эндотелия. При снижении локальных специфических механизмов в процесс включаются центральные механизмы, обеспечиваемые сохраненной нагнетательной и возвратной способностью сердца.

2. Модифицированные методики периферического артериального тонуса и ПГГ позволяют оценить локальные и центральные механизмы регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла у больных с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями печени.

3. Выявлена взаимосвязь между нарушениями функции эндотелия и внутрипеченочной микроциркуляцией, что позволяет рассматривать печень как орган-мишень, в котором у больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью выявляются диагностически значимые изменения гемодинамики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Reklou A, Lazaridis A, Nikolaidou B, Kadiltzoglou P, Doumas M. Macro and microcirculation damage and incident hypertension: predictors of progression? *J Hypertens*. 2014;32(5):1154.
2. Паршаков А. А., Зубарева Н. А., Мизева И. А., Подтаев С. Ю. Состояние микроциркуляции и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции после медикаментозного лечения и хирургической коррекции кровотока у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(1):35–46. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46 [Parshakov AA, Zubareva NA, Mizeva IA, Podtaev SYu. Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease. *Reg Blood Circ Microcirc*. 2020;19(1):35–46. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46 In Russian].
3. Zhang X, Sun D, Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Coneh-Gould L et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx — a vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.026
4. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Ермолова Т. В., Манасян С. Г. и др. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине. Медицинский академический журнал. 2017;17(1):7–23. doi:10.17816/MAJ1717-23 [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, Ermolov SU, Ermolova TV, Manasyan SG et al. Role and methods of endothelial estimation dysfunction in the practical medicine. *Med Acad J*. 2017;17(1):7–23. doi:10.17816/MAJ1717-23. In Russian].
5. EndoPAT 2000 Device User Manual. Itamar Medical, Ltd., 2017. 100 p.
6. Манасян А. Г., Добкес А. Л., Манасян С. Г., Ермолов С. Ю., Сердюков С. В., Болдueva С. А. и др. Исследование регуляции периферического кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015;7(2):52–63. [Manasyan AG, Dobkes AL, Manasyan SG, Ermolov SYu, Serdyukov SV, Boldueva SA et al. Study the regulation of peripheral blood flow in patients with cardiovascular disorders. *Herald Northwestern State Medical University n. a. I. I. Mechnikov*. 2015;7(2):52–62. In Russian].
7. Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Добкес А. Л. Полигепатопатология. Гемодинамика. Гепатит. СПб.: Элби-СПб, 2007. 324 с. [Ermolov SYu, Dobkes AL, Shabrov AV. Polyhepatopathy. Hemodynamics. Hepatitis. St Petersburg: ELBI-SPb; 2007. In Russian].
8. Клинические рекомендации МЗ РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2016. [Clinical Guidelines of the MHRF “Stable ischemic heart disease”, 2016. In Russian].
9. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита, 2015. [EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. 2015. In Russian].
10. Патент № 2372022 РФ, МПК А61В 5/00. Способ и устройство для оценки гемодинамики печени. Ермолов С. Ю., Добкес А. Л.; заявитель и патентообладатель Ермолов Сергей Юрьевич (RU), Добкес Александр Львович (RU) — № 2007121133/14; заявл. 05.06.2007; опубл. 10.11.2009. [Patent No. 2372022 RF, IPC A61B 5/00. Method and device for assessing liver hemodynamics. Ermolov SYu, Dobkes AL; applicant and patentee Ermolov Sergey Yurievich (RU), Dobkes Alexander Lvovich (RU) — No. 2007121133/14; declared 06/05/2007; publ. 10.11.2009. In Russian].
11. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ et al. American Society of Echocardiography Recommendations for use of echocardiography in clinical trials: a report from the American Society of echocardiography’s guidelines and standards committee and the task force on echocardiography in clinical trials. *J Am Soc of Echocardiogr*. 2004;17(10):1086–1119. doi:10.1016/S 0894-7317(04)00675-3
12. Реброва О. В. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova OV. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. M.: Media Sphere, 2002. 312 p. In Russian].
13. Добкес А. Л., Ермолов С. Ю., Сердюков С. В. Математическая статистика в доказательной медицине: пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021. 280 с. [Dobkes AL, Ermolov SYu, Serdyukov SV. Mathematical statistics in evidence-based medicine: manual for doctors. SPb.: SZGMU named after I. I. Mechnikov, 2021. 280 p. In Russian].
14. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*. 1997;100:2923–2930.

Информация об авторах

Манасян Софья Григорьевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7769-4069, e-mail: sestr4ki@yandex.ru;

Ермолов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7053-1478, e-mail: s.j.ermolov@mail.ru;

Апресян Анна Григорьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0637-9384, e-mail: asestr4ki@yandex.ru;

Арутюнян Анна Врежевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3571-5992, e-mail: aaav80@mail.ru.

Author information

Sofiya G. Manasyan, MD, Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-7769-4069, e-mail: sestr4ki@yandex.ru;

Sergey Yu. Ermolov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-7053-1478, e-mail: s.j.ermolov@mail.ru;

Anna G. Apresyan, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics North-West State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, ORCID: 0000-0003-0637-9384, e-mail: asestr4ki@yandex.ru;

Anna V. Arutyunyan, MD, PhD, Associate Professor, Head, Educational Part of the Department, Pathology Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-3571-5992, e-mail: aaav80@mail.ru.