

Конъюнктивальная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии: новый взгляд на «старый» метод

Н.В. Корнеева¹, Э.Н. Оттева², К.В. Жмеренецкий¹, М.А. Ковалева¹, Т.С. Паневин³

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35
²Postgraduate Institute for Public Health Workers 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Корнеева Наталья Вячеславовна, gladkova1982@mail.ru

Contacts: Natalia Korneeva, gladkova1982@mail.ru

Поступила 20.02.2021
Принята 02.07.2021

Изменения микроциркуляции (МЦ) при системной склеродермии (ССД) являются важным звеном патогенеза и морфогенеза: они определяют клиническую картину заболевания, тяжесть состояния больных и прогноз. Авторы оценивали информативность прямого метода изучения микроциркуляторных расстройств — конъюнктивальной биомикроскопии (КБМ). Использование усовершенствованного оборудования для проведения КБМ и соответствующего алгоритма обследования позволяет на современном этапе улучшить качество полученных данных, упростить и стандартизировать процедуру КБМ, выявлять и анализировать новые предикторы нарушений МЦ. Исследование корреляций изменений МЦ, выявленных при КБМ у больных ССД с клинической картиной болезни, может быть использовано для определения ограниченного набора наиболее значимых параметров МЦ, что позволит упростить анализ первичных данных КБМ и по-новому взглянуть на этот метод, переосмыслив его диагностические возможности при ССД. Поэтому целью данного исследования являлся поиск наиболее значимых для оценки статуса параметров МЦ, выявляемых у больных ССД при КБМ, и упрощение алгоритма данной процедуры.

Материалы и методы. У 48 пациентов с ССД (средний возраст — $51 \pm 1,7$ года) исследована МЦ с помощью КБМ. Связь выявленных изменений с клиническими проявлениями ССД оценивалась с помощью методов линейной корреляции Пирсона и нелинейной корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты. Кожный счет, активность заболевания, длительность ССД, кожного и сосудистого синдромов продемонстрировали статистически значимые линейные и нелинейные корреляционные связи с семью параметрами МЦ — значением артериоло-венулярного коэффициента (АВК), пятью параметрами, характеризующими плотность капилляров на бульбарной конъюнктиве, и средним диаметром капилляров.

Выводы. Использование ограниченного набора наиболее информативных показателей МЦ, включая АВК и количество капилляров в различных областях темпорального отдела бульбарной конъюнктивы, значительно упрощает интерпретацию данных КБМ, позволяя по-новому взглянуть на диагностические возможности «старого» метода при ССД. Перспективным направлением, по нашему мнению, является оценка динамики указанных параметров МЦ при ССД, а также изучение их связи с данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: системная склеродермия, конъюнктивальная биомикроскопия, корреляции, микроциркуляция

Для цитирования: Корнеева НВ, Оттева ЭН, Жмеренецкий КВ, Ковалева МА, Паневин ТС.

Конъюнктивальная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии: новый взгляд на «старый» метод. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):426–433.

CONJUNCTIVAL BIOMICROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A NEW LOOK AT THE “OLD” METHOD

Natalia V. Korneeva¹, Elvira N. Otteva², Konstantin V. Zhmerenetsky¹, Maria A. Kovaleva¹, Taras S. Panevin³

Microcirculatory (MC) disorders in systemic sclerosis (SS) are an important part of pathogenesis, morphogenesis, determine the clinical picture of the disease, the severity of the patient's condition and prognosis. The authors draw attention to a direct method for studying microcirculatory disorders — conjunctival biomicroscopy (CBM). The use of improved equipment for conducting CBM and the survey algorithm allows at the present stage to improve the quality of the data obtained, to simplify and standardize the CBM procedure, to record and analyze new MC predictors. The study of the correlations between MC changes identified in CBM in patients with SS, with the data of the clinical picture, will make it possible to determine a limited set of the most significant MC parameters, simplify the analysis of primary CBM data and take a fresh look at the CBM method, rethinking its diagnostic capabilities SS, which determined the aim of this study.

Materials and methods. In 48 patients suffering from SS (mean age 51 ± 1.7 years), MC was studied by the direct method — conjunctival biomicroscopy. Quantitative parameters of MC are compared with the clinical manifestations of SS by the methods of linear Pearson correlation and Spearman non-linear correlation. The critical value of the level of statistical significance in testing null hypotheses was taken to be 0.05.

Results. The main clinical manifestations of SS: the duration of the disease (months), skin count (points), the activity of the disease (points), the duration of skin syndrome (months) and the duration of vascular syndrome (months) showed statistically significant linear and non-linear correlation with seven MC parameters: the value of the arteriolo-to-venule ratio (AVR), five parameters characterizing the density of capillaries on the bulbar conjunctiva and the average diameter of capillaries.

Conclusion. A limited set of the most informative MC signs in the form of AVR and the number of capillaries in various areas of the temporal section of the bulbar conjunctiva greatly simplify the interpretation of CBM data and allow a new look at the diagnostic capabilities of the “old” method in SS. A promising direction, in our opinion, is the further study of the indicated MC parameters and the identification of possible correlations with the data of laboratory, instrumental methods of research and assessment of the dynamics of the indicated MC parameters in case of SS.

Key words: systemic sclerosis, conjunctival biomicroscopy, correlations, microcirculation

For citation: Korneeva NV, Otteva EN, Zhmerenetsky KV, Kovaleva MA, Panevin TS. Conjunctival biomicroscopy in the diagnosis of microcirculatory disorders in systemic sclerosis: A new look at the “old” method. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):426–433 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-426-433

Системную склеродермию (ССД) можно рассматривать как универсальную модель прогрессирующей генерализованной васкулопатии и облитерирующей микроангиопатии. Микроциркуляторные нарушения при ССД выявляются и оцениваются с помощью прямого метода — капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ); другой не менее информативный метод исследования микрососудов — конъюнктивальная биомикроскопия (КБМ) — не получил широкого распространения в современной клинической практике. Так, анализ результатов поисковых запросов по прямым методам изучения микроциркуляции (МЦ) при ССД в базе данных MEDLINE с использованием инструмента PubMed Search Builder, куда были включены следующие сочетания терминов: «systemic sclerosis», «conjunctival biomicroscopy», «nailfold capillaroscopy», — показал 520 статей отечественных и зарубежных исследователей, в которых описывалось изучение различных аспектов МЦ при ССД с использованием КНЛ. Первые единичные публикации датировались 1953 г., но с 80-х гг. XX века наблюдается значительный рост числа работ по применению КНЛ в ревматологической практике и, в частности, при ССД. Происходит совершенствование капилляроскопического оборудования [1], разрабатываются подходы к методологии проведения процедуры КНЛ [1, 2] и анализу полученных результатов [3], классификационные критерии с использованием данных КНЛ [4], изучаются корреляции микроциркуляторной картины с активностью, длительностью заболевания, наличием висцеральной патологии [5–7], лабораторными предикторами [6–8] и генами [9]. Использование метода КБМ упоминается лишь в 6 работах, опубликованных только в отечественных журналах. Единичные работы датировались 1985–1990 гг. (5 статей), последняя статья в этом списке была опубликована после длительного перерыва, в 2014 году.

Широкий интерес к КНЛ при ССД обусловлен, во-первых, наличием в клинической картине ССД синдрома Рейно (СР) — эпизодов преходящей ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов; а во-вторых, возможностью наблюдать только один вид микрососудов (капилляров), что упрощает процедуру регистрации, распознавания и учета полученных данных в сравнении с КБМ. С другой стороны, учитывая системный характер заболевания, может представлять интерес исследование других составляющих микроциркуляторного русла (МЦР), например, артериол, венул, артериовенозных анастомозов, не доступных при КНЛ. Кроме того, изучение морфологии и количества капилляров, а также динамики этих показателей на других участках МЦР, не связанных с проявлениями СР, может способствовать уточнению целого ряда патогенетических аспектов ССД.

Эти диагностические возможности реализуются при КБМ, которая применяется в экспериментальных работах и в клинической практике (в общей терапии, кардиологии, нефрологии и эндокрино-

логии) на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (ДВГМУ) с 70-х гг. XX века. За это время оборудование для КБМ усовершенствовано [10], неоднократно модернизировались и оттачивались методология процедуры КБМ и подходы к учету, количественной и качественной оценке полученных данных [11]. А в последние годы за счет применения современных математических методов обработки результатов появилась возможность алгоритмизировать и упростить процедуру КБМ при различных заболеваниях и состояниях [12].

Интерес к КБМ продиктован ее преимуществами в сравнении с КНЛ: на результат не влияет температура окружающей среды, к которой крайне чувствительны дистальные дигитальные артериолы при ССД; СР не затрагивает конъюнктивальные микрососуды; появляется возможность проследить влияние не только вазоспастических, но и других механизмов на изменения резистивных сосудов. Кроме того, потеря концевых фаланг пальцев при ССД снижает в ряде случаев информативность КНЛ. Учитывая системный характер заболевания, большой интерес представляет оценка всех составляющих МЦР, а не только капилляров. Четкая количественная характеристика МЦР и МЦ, разработанная на кафедре факультетской терапии ДВГМУ позволяет проводить математические сопоставления с рядом клинических и лабораторно-инструментальных параметров при ССД, выявляя наиболее информативные из них.

Цель исследования — поиск наиболее значимых для оценки статуса параметров микроциркуляции, выявляемых у больных системной склеродермией при конъюнктивальной биомикроскопии, и упрощение алгоритма данной процедуры.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 48 пациентов с ССД, средний возраст составил $51 \pm 1,7$ года (здесь и далее: $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего); соотношение женщин и мужчин — 46:2. Диагноз ССД верифицирован согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 2013 г. [13]. Средняя длительность заболевания составила $68,7 \pm 10$ мес. Подострое течение отмечено у 6 (12,5%) пациентов, хроническое — у 42 (87,5%). Для оценки выраженности уплотнения кожи использовался модифицированный кожный счет по G. Rodnan [14], который составлял в среднем $8,1 \pm 0,6$. У 16 больных была лимитированная (лССД), у 15 — диффузная (дССД) форма ССД, у 17 — перекрестный синдром (у 5 из них симптоматика ССД сочеталась со смешанным заболеванием соединительной ткани, у 8 — с ревматоидным артритом, у 2 — с системной красной волчанкой, у 1 — с дерматомиозитом, у 1 — с синдромом Шегрена). Активность заболевания оценивали по индексу активности [15, 16], который составлял в среднем $2,2 \pm 0,2$.

Сосудистый синдром (СР), представленный дигитальными язвочками и рубчиками, выявлен у 47 (98%), поражение кожи — у 100%, общие симптомы — у 14 (29,2%), поражение суставов — у 34 (70,8%), поражение легких — у 23 (47,9%) пациентов. Длительность этих изменений составляла в среднем $118,1 \pm 17,3$, $68,6 \pm 10$, $29,2 \pm 6,9$, $46,3 \pm 10,3$ и $22,2 \pm 4,0$ мес. соответственно.

Критериями исключения были: жалобы на сухость, зуд, жжение и покраснение глаз; травмы, установленные ранее заболевания и перенесенные операции на глазах; использование любых глазных капель, назальных сосудосуживающих капель и спреев; отказ пациента.

Всем проводили исследование МЦ с использованием смонтированной на кафедре факультетской терапии ДВГМУ установки для проведения КБМ, которая была многократно модифицирована. Сейчас она состоит из щелевой лампы ЦЛ-2Б, цифровой видеокамеры Panasonic NV-GS500, неподвижно фиксированной к одному из окуляров лампы, и персонального компьютера. Последовательно просматривали и записывали видеоизображение темпоральных отделов бульбарной конъюнктивы левого, а затем правого глаза. Из записанного видеоизображения, имеющего 96-кратное увеличение (оптика щелевой лампы — 8 крат, видеокамера — 12 крат), получали микрофотографии, имеющие аналогичное увеличение, и по ним осуществляли морфометрию микрососудов с помощью экранной линейки Universal Desktop Ruler (AVPSoft, Россия), которую предварительно калибровали под нужный масштаб, используя объект-микрометр с ценой деления 10 мкм; результаты получали в мкм. Производили подсчет среднего диаметра микрососудов, артериоло-венулярного коэффициента (АВК), количества капилляров на 1 мм^2 изучаемой

поверхности бульбарной конъюнктивы. Измерения делали в зоне угла глаза, центральной, переходной и перилимбальной областях темпорального отдела, определяли среднюю плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы. Оценивали полуколичественным способом степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) в артериолах, венах и капиллярах (всего 4 степени) [17]. Количественные показатели МЦ заносят в базу данных.

С помощью корреляционного анализа оценивалась связь параметров МЦ с количественными показателями, характеризующими клиническую картину ССД. Статистический анализ данных выполнен в центре «БИОСТАТИСТИКА» с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для оценки парных корреляционных связей использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена [18].

Результаты

Первоначально был проведен корреляционный анализ микроциркуляторных признаков, которые оценивались при КБМ, и числовых значений, характеризующих клинические проявления ССД по всему массиву данных ($n=48$). Результаты представлены в таблице 1.

Только четыре клинических параметра имели корреляционные связи с изменениями в МЦ при ССД. Это длительность заболевания, кожный счет, длительность кожного синдрома и коэффициент активности заболевания. В основном выраженность клинических проявлений имела статистически значимые средней силы отрицательные

Таблица 1. Связь клинических параметров с данными КБМ по всей группе пациентов с ССД ($n=48$)

Клинический параметр	Данные КБМ	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Длительность заболевания (мес.)	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы	—	−0,29247	$p_2=0,0437$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	—	−0,37142	$p_2=0,0093$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	—	−0,39451	$p_2=0,0055$
Кожный счет (баллы)	АВК	−0,37540	—	$p_1=0,0093$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	0,29004	−0,3749	$p_1=0,0455$ $p_2=0,0087$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	−0,28583	−0,33611	$p_1=0,0489$ $p_2=0,0195$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	−0,32361	−0,39248	$p_1=0,0249$ $p_2=0,0058$
	АВК	−0,37849	−0,36152	$p_1=0,0087$ $p_2=0,0125$
	средний диаметр артериол (мкм)	—	−0,32513	$p_2=0,0293$
Коэффициент активности (баллы)	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	−0,31393	−0,32908	$p_1=0,0298$ $p_2=0,0224$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	—	−0,29838	$p_2=0,0394$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	−0,28953	−0,28686	$p_1=0,0459$ $p_2=0,0481$
	степень ВСАЭ в венах	0,30498	0,35504	$p_1=0,035$ $p_2=0,0133$
Длительность кожного синдрома (мес.)	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	—	−0,37425	$p_2=0,0088$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	—	−0,39924	$p_2=0,0049$

Примечание: КБМ — конъюнктивальная биомикроскопия; p_1 — статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Пирсона; p_2 — статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Спирмена; АВК — артериоло-венулярный коэффициент; ВСАЭ — внутрисосудистая агрегация эритроцитов

корреляционные связи с плотностью капилляров в различных зонах бульбарной конъюнктивы. Значения, характеризующие среднюю плотность капилляров в зоне перилимба и по всем зонам в целом (средняя плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы), оказались наиболее информативными и были связаны со всеми четырьмя клиническими проявлениями. Индекс активности заболевания продемонстрировал отрицательные статистически значимые корреляционные связи средней силы с АВК ($r=-0,37849$) и средним диаметром артериол ($r=-0,32513$), а также положительную связь со степенью ВСАЭ в венах ($r=0,35504$), что закономерно отражает выраженность эндотелиальной дисфункции при повышении активности заболевания.

Не выявлены корреляционные взаимосвязи изменений МЦ с возрастом пациентов, длительностью сосудистого и легочного синдромов.

Для исключения влияния на МЦ больных ССД других ревматических заболеваний на втором этапе было решено исключить из корреляционного анализа пациентов, имеющих перекрестный синдром. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, при анализе пациентов с ССД без перекрестного синдрома возросла сила корреляционных связей и их статистическая значимость. Кроме того, расширился спектр МЦ-параметров, участвующих в этих связях. Новый признак — длительность сосудистого синдрома — продемонстрировал статистически значимую отрицательную среднюю силу корреляционную связь с количеством капилляров в центральной зоне бульбарной конъюнктивы ($r=-0,36992$).

Для демонстрации выявленных закономерностей на рисунках 1 и 2 приводим микрофотографии фрагментов МЦР конъюнктивы пациентов с различной длительностью и активностью ССД.

Обсуждение результатов

На заре освоения метода КБМ установки, используемые исследователями, имели малое оптическое разрешение, что соответствовало техническим возможностям тех лет. В 1980-х годах в качестве регистрирующего устройства в установках для КБМ применяли зеркальные фотокамеры [11], получение четкого изображения

Таблица 2. Связь клинических параметров с данными КБМ при диффузной и лимитированной форме заболевания ($n=31$)

Клинический параметр	Данные КБМ	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Длительность заболевания (мес.)	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	—	–0,44346	$p_2=0,0125$
	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы	–0,59464	–0,59843	$p_1=0,0006$ $p_2=0,0004$
	средняя плотность капилляров в переходной зоне бульбоконъюнктивы	—	–0,37662	$p_2=0,0368$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,42716	–0,49727	$p_1=0,0165$ $p_2=0,0044$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,50494	–0,62629	$p_1=0,0038$ $p_2=0,0002$
Кожный счет (баллы)	АВК	–0,37914	—	$p_1=0,0388$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	—	–0,43371	$p_2=0,0148$
	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы	–0,40867	–0,40122	$p_1=0,0225$ $p_2=0,0253$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,38556	–0,39535	$p_1=0,0322$ $p_2=0,0277$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,41266	–0,43828	$p_1=0,021$ $p_2=0,0137$
Коэффициент активности (баллы)	АВК	–0,41176	—	$p_1=0,0238$
	средний диаметр капилляров (мкм)	—	–0,37879	$p_2=0,0356$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	–0,41256	–0,39864	$p_1=0,0211$ $p_2=0,0263$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,45454	–0,46004	$p_1=0,0102$ $p_2=0,0092$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,46827	–0,41239	$p_1=0,0079$ $p_2=0,0211$
Длительность кожного синдрома (мес.)	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	—	–0,44346	$p_2=0,0125$
	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы	–0,57981	–0,59843	$p_1=0,0038$ $p_2=0,0004$
	средняя плотность капилляров в переходной зоне бульбоконъюнктивы	—	–0,37662	$p_2=0,0368$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,42716	–0,49727	$p_1=0,0165$ $p_2=0,0044$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,50497	–0,62629	$p_1=0,0038$ $p_2=0,0002$
Длительность сосудистого синдрома (мес.)	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы	—	–0,36992	$p_2=0,0442$

Примечание: КБМ — конъюнктивальная биомикроскопия; p_1 — статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Пирсона; p_2 — статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Спирмена; АВК — артериоло-веноулярный коэффициент

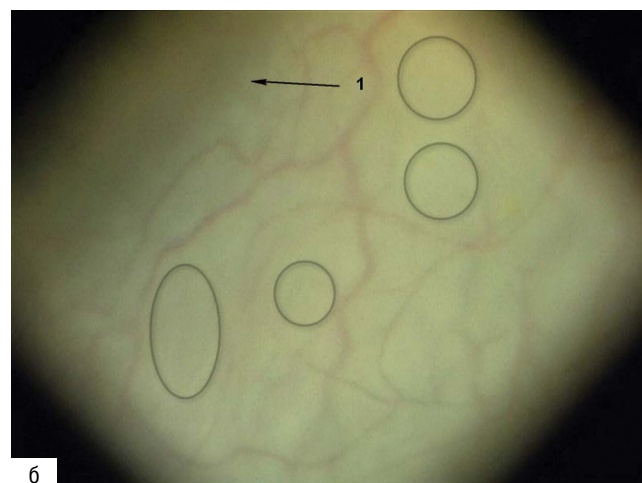
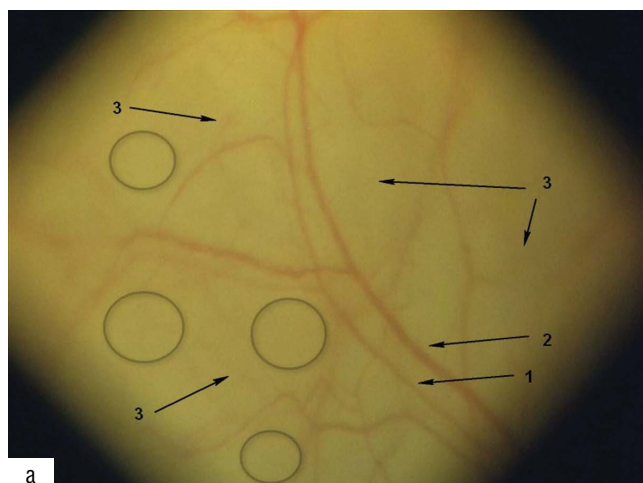


Рис. 1. Микрофотографии участков бульбарной конъюнктивы (увеличение 96×). Пациентка П., 51 год, страдает диффузной формой ССД в течение 10 мес.; кожный счет – 7 баллов, коэффициент активности – 1 балл, длительность сосудистого синдрома – 10 мес., длительность кожного синдрома – 10 мес. **а** – центральная область темпоральной части бульбарной конъюнктивы, отчетливо визуализируется сосудистая пара: 1 – артериола; 2 – венула; АВК составляет 1:3–1:4; визуализируются суженные капилляры (3); окружностями обозначены небольшие аваскулярные участки. **б** – перилимбальная область (низ) темпоральной части бульбарной конъюнктивы. 1 – лимб и начало радужной оболочки (левый глаз); визуализируются перилимбальные сосуды; окружностями обозначены аваскулярные участки

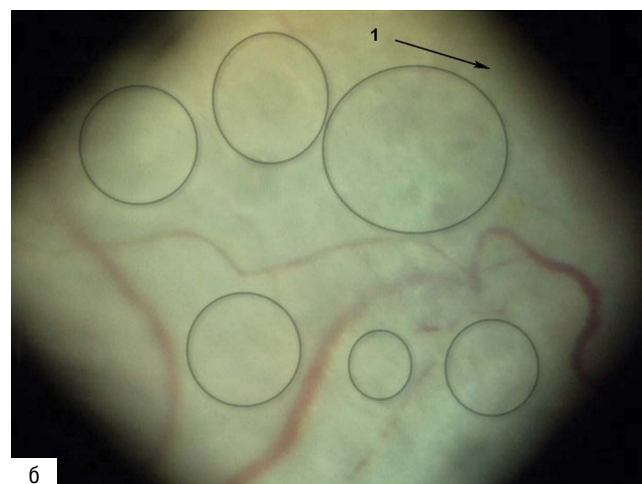
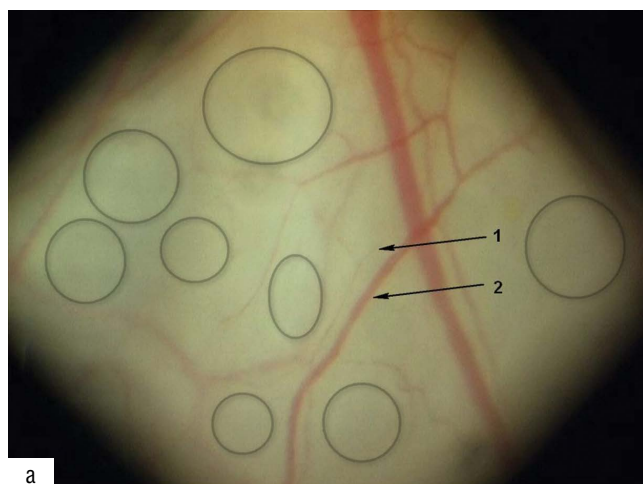
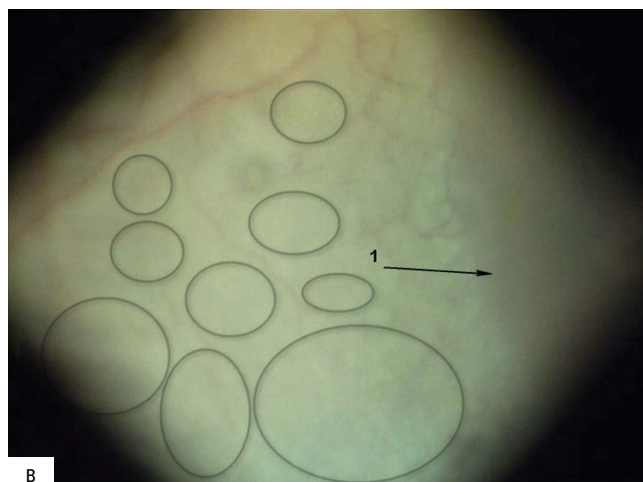


Рис. 2. Микрофотографии участков бульбарной конъюнктивы (увеличение 96×). Пациентка Г., 56 лет, страдает диффузной формой ССД в течение 84 мес.; кожный счет – 23 балла, коэффициент активности – 6 баллов, длительность сосудистого синдрома – 180 мес., длительность кожного синдрома – 84 мес. **а** – центральная область темпоральной части бульбарной конъюнктивы; отчетливо визуализируется сосудистая пара: 1 – артериола экстремально сужена; 2 – венула; АВК значительно уменьшен и составляет 1:9–1:10; капилляры не визуализируются; окружностями обозначены большие аваскулярные участки. **б** – перилимбальная область (средняя треть) темпоральной части бульбарной конъюнктивы (правый глаз): 1 – лимб и начало радужной оболочки; визуализируется небольшое количество перилимбальных сосудов; окружностями обозначены большие и протяженные аваскулярные участки. **в** – перилимбальная область (низ) темпоральной части бульбарной конъюнктивы (правый глаз): 1 – лимб и начало радужной оболочки; визуализируется небольшое количество перилимбальных сосудов; окружностями обозначены большие и протяженные аваскулярные участки



фрагментов МЦР требовало от исследователей большого мастерства. Обилие полученных данных, характеризующих различные составляющие МЦР, сложности учета, интерпретации и анализа результатов, привели к тому, что интерес к КБМ за рубежом быстро угас. В нашей стране для анализа данных КБМ были разработаны и традиционно применяются методики качественно-полуколичественной оценки: агрегация эритроцитов по В.Ф. Богоявленскому (1970), выделение сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых изменений или индексов по В.С. Волкову (1976) [11] и В.И. Козлову и соавт. (2006) [19]. Только в 2013 г. появилось унифицированное оборудование для КБМ, разработанное российской фирмой «Инженерные системы GIGATECH», — капилляроскоп ОКО (патент № 132699 от 22.04.2013) [20], — однако для большинства исследователей оно недоступно в виду дороговизны.

Учитывая системное вовлечение МЦР в патогенез ССД, отечественные ученые применяли КБМ в изучении роли нарушений МЦ в генезе склеродермической нефропатии [21], эффектов гемосорбции [22], гипербарической оксигенации [23], воздействия физических факторов [24], разных вариантов фармакотерапии нарушений МЦ при ССД [25]. Однако приведенные исследования были выполнены в 80–90-х гг. прошлого столетия на оборудовании, имеющим малое оптическое увеличение (35–50-кратное), не позволяющем визуализировать многие составляющие, которые доступны для изучения сегодня. Кроме того, результаты КБМ носили в основном описательный характер или оценивались полуколичественно. В публикации профессора Н.П. Шилкиной и соавт. (2014) [26], где приводятся данные крупного комплексного исследования системы МЦ и маркеров поражения сосудистой стенки при различных ревматических заболеваниях, результаты КБМ также носят описательный характер.

Настоящая работа принципиально отличается от приведенных выше использованием оборудования для КБМ, разработанного и усовершенствованного на кафедре факультетской терапии ДВГМУ и позволяющего визуализировать все составляющие МЦР за счет оптимального 96-кратного увеличения изображения микрососудов. За счет применения цифровой видеокамеры в качестве регистрирующего устройства изображения фрагментов МЦР конъюнктивы получают максимально четкими и контрастными. Следующее преимущество заключается в анализе данных КБМ, который проводился по методике, разработанной и применяющейся на кафедре факультетской терапии ДВГМУ с 1970-х гг., позволяющей получать четкие цифровые характеристики МЦР и МЦ [10, 11], избегая абстрактных индексов. Новым также явилось выделение дополнительных признаков для анализа параметров МЦ с учетом значения нарушений МЦ в патогенезе заболевания. Кроме общепринятых параметров (средний диаметр микрососудов, АВК), было предложено производить подсчет капилляров дифференцированно в каждой из четырех исследуемых зон темпорального отрезка бульбоконъюнктивы (угол глаза, центральная, переходная и перилимбальная области), а также рассчитывать усредненный показатель количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, объединяющий все четыре зоны («средняя плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы») [27]. Все полученные таким образом параметры имели

цифровые значения. Их связь с клиническими проявлениями ССД изучалась для выявления наиболее информативных показателей.

Из 25 количественных характеристик МЦР и МЦ, полученных при первоначальном анализе микрофотографий фрагментов бульбарной конъюнктивы, клинически информативными, т. е. связанными с клиническими проявлениями ССД, оказались только 7. Длительность заболевания, его активность, кожный счет и длительность кожного синдрома отрицательно коррелировали с количеством капилляров на бульбарной конъюнктиве. Наиболее информативными признаками были средняя плотность капилляров в зоне перилимбы и средняя плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы.

АВК рассчитывается как частное от деления среднего диаметра артериол на средний диаметр венул и в норме равен 0,5–0,6. У пациентов с ССД он уменьшался в среднем до $0,44 \pm 0,02$ (по данным предыдущих исследований) [27] за счет значительного уменьшения среднего диаметра артериол, демонстрируя системную вазоспастическую реакцию, составляющую одно из основных звеньев патогенеза. В настоящем исследовании отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция АВК с кожным счетом и коэффициентом активности заболевания.

Интересной является отрицательная средней силы взаимосвязь длительности сосудистого синдрома со средней плотностью капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы при отсутствии связей с АВК и средним диаметром артериол, что может указывать на различные механизмы формирования сосудистого синдрома и уменьшения АВК и диаметра артериол. Проведение КБМ с измерением АВК и среднего диаметра артериол проводилось нами на участках, не связанных с СР, и демонстрировало реализацию длительно протекающих процессов патоморфогенеза сосудистой патологии.

Выводы

Таким образом, у пациентов с ССД состояние микрососудов конъюнктивы, отражая системное развитие и прогрессирование облитерирующей микроангиопатии, коррелирует с основными клиническими проявлениями заболевания. Перспективным направлением, по нашему мнению, является дальнейшее изучение указанных параметров МЦ и выявление возможных корреляций с данными лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценка динамики указанных параметров МЦ при ССД. Подобные исследования позволят упростить процедуру учета и анализа данных КБМ и по-новому взглянуть на диагностические возможности этого метода.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102458
- Mazzotti NG, Bredemeier M, Brenol CV, Xavier RM, Cestari TF. Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):135-141. doi: 10.1111/ced.12254
- Dinsdale G, Moore T, O'Leary N, Berks M, Roberts C, Manning J, et al. Quantitative outcome measures for systemic sclerosis-related microangiopathy – Reliability of image acquisition in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res.* 2017;113:56-59. doi: 10.1016/j.mvr.2017.05.003
- Boulon C, Aïouaz S, Blaise S, Mangin M, Decamps-Le Chevoir J, Senet P, et al. Correlation between capillaroscopic classifications and severity in systemic sclerosis: Results from SCLEROCAP study at inclusion. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(119(4)):63-68.
- Soulaidopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitas GD, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):787-795. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.019
- Пенин ИН, Маслянский АЛ, Новикова АН, Иливанова ЕП, Конради АО, Мазуров ВИ. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии. *Трансляционная медицина.* 2016;3(2):54-60. [Penin IN, Maslyanskiy AL, Novikova AN, Ilivanova EP, Konradi AO, Mazurov VI. Features of microvasculature damage in systemic sclerosis. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2016;3(2):54-60 (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-54-60
- Markus IM, Meijjs J, de Boer B, Bakker JA, Schippers HPC, Schouffoer AA, et al. Predicting cardio-pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: Complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology.* 2017;56(7):1081-1088. doi: 10.1093/rheumatology/kew402
- Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Черкасова МВ. Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):569-573. [Aleksperov RT, Ananyeva LP, Cherkasova MV. Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):569-573 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-569-573]
- Seguro Paula F, Ferreira IA, Amaral MC, Delgado Alves J. Systemic sclerosis-related changes on nailfold videocapillaroscopy in genetic and metabolic myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1911-1912. doi: 10.1093/rheumatology/kew249
- Сиротин БЗ, Жмеренецкий КВ. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Хабаровск;2009. [Sirotnin BZ, Zhmerenetsky KV. Microcirculation in cardiovascular diseases. Khabarovsk;2009 (In Russ.)].
- Корнеева НВ, Леонов ВП, Жмеренецкий КВ. Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа. Хабаровск;2020. [Korneeva NV, Leonov VP, Zhmerenetsky KV. Conjunctival biomicroscopy: Methodology of analysis. Khabarovsk;2020 (In Russ.)].
- Корнеева НВ. Упрощенный алгоритм видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых людей, прекративших курение, полученный с помощью метода логистической регрессии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016;15(4):75-81. [Korneeva NV. The simplified algorithm of the video biomicroscopy of a bulbar conjunctiva in the young quitted smoking subjects by means of the logistic regression method. *Regionalnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional blood circulation and microcirculation.* 2016;15(4):75-81 (In Russ.)].
- ACR/EULAR classification criteria for scleroderma. London:BMJ Publishing Group Ltd;2013.
- Brennan P, Silman A, Black C, UK Scleroderma StudyGroup. Reliability of skin score measures in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1992;31:457-460. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. *Ann Rheumatol Dis.* 2001;60:592-598.
- Minier T, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity Index and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2010;49(6):1133-1145.
- Жмеренецкий КВ, Кузьмин ИН, Сиротин БЗ, Каплиева ЕВ, Сиротина ЗВ. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов (sludge-phenomen) в сосудах микроциркуляторного русла подростков с лабильной артериальной гипертензией. *Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Материалы XII Международного конгресса (29–31 мая 2013 г.).* Хабаровск;2013:137-138. [Zhmerenetsky KV, Kuzmin IN, Sirotnin BZ, Kaplieva EV, Sirotnina ZV. Intervascular aggregation of erythrocytes (sludge-phenomenon) in the vessels of microvasculature in adolescents with labile hypertension. *Evidence-based medicine – the foundation of modern healthcare: Proceedings of the XII International Congress (May 29–31, 2013).* Khabarovsk;2013:137-138 (In Russ.)].
- Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.:Практическая Медицина;2011. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Moscow:Prakticheskaya meditsina;2011 (In Russ.)]. doi: 10.1097/00006205-199705000-00022
- Козлов ВИ. Капилляроскопия в клинической практике. М.:Практическая медицина;2015. [Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice. Moscow:Prakticheskaya meditsina;2015 (In Russ.)].
- Хейло ТС, Кузнецов МИ, Гуденко СА, Кузнецов АП. Офтальмологический капилляроскоп: Патент № 132699 Рос. Федерация; МПК А61В 3/00. № 2013118451/14; заявл. 22.04.2013; опубл. 27.09.2013. [Kheilo TS, Kuznetsov MI, Gudenko SA, Kuznetsov AP. Ophthalmic capillaroscope: Patent N 132699 of the Russian Federation. 2013 (In Russ.)].
- Аникина НВ, Гусева НГ, Мач ЭС. Нарушения микроциркуляции в генезе склеродермической нефропатии. *Терапевтический архив.* 1986;58(8):62-65. [Anikina NV, Guseva NG, Mach ES. Microcirculatory disorders in the genesis of sclerodermic nephropathy. *Terapevticheskii arkhiv.* 1986;58(8):62-65 (In Russ.)].
- Вильянский МП, Алексеев ВИ, Пухов АГ, Лилеева МА, Верховский СЮ. Гемосорбция в комплексном лечении ревматических заболеваний. *Терапевтический архив.* 1985;57(8):27-30. [Vilyanskiy MP, Alekseev VI, Pukhov AG, Lileeva MA, Verkhovskiy SYu. Hemosorption in the complex treatment of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 1985;57(8):27-30 (In Russ.)].
- Макеева НП, Балахонова НП, Куракина ЛВ, Камшилина ЛС. Микроциркуляция у пациентов с системной склеродермией во время лечения с использованием гипербарической оксигенации. *Клиническая медицина.* 1989;67(6):107-109. [Makeeva NP, Balakhonova NP, Kurakina LV, Kamshilina LS. Microcirculation in patients with systemic scleroderma during treatment using hyperbaric oxygenation. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 1989;67(6):107-109 (In Russ.)].
- Попик ГС, Рябова ТВ, Мартыновцев ЛВ, Колесникова ТВ. Физические факторы в патогенетической терапии склеродермии детей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 1990;(4):46-48. [Popik GS, Ryabova TV, Martynovets LV, Kolesnikova TV. Physical factors in the pathogenetic therapy of children with scleroderma. *Voprosy*

- kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 1990;(4):46-48 (In Russ.)).
25. Гусева НГ, Полтырев АС, Алексеев ВИ, Аникина НВ, Щербаков АБ. Коррекция нарушений микроциркуляции при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 1985;57(8):20-23. [Guseva NG, Poltyrev AS, Alekseev VI, Anikina NV, Shcherbakov AB. Correction of microcirculatory disorders in rheumatic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1985;57(8):20-23 (In Russ.)].
 26. Шилкина НП, Бутусова СВ, Дряженкова ИВ. Система микроциркуляции, маркеры поражения сосудистой стенки и систематичность процесса при ревматических заболеваниях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):27-34. [Shilkina NP, Butusova SV, Driazhenkova IV. System of microcirculation, markers of vascular wall damage and systematicity of the process in rheumatic diseases. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(1):27-34 (In Russ.)].
 27. Корнеева НВ, Оттева ЭН, Ковалева МА, Жмеренецкий КВ. Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы: возможности метода в оценке микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(2):43-50. [Korneeva NV, Otteva EN, Kovaleva MA, Zhmerenetsky KV. Biomicroscopy of the bulbar conjunctiva: The possibilities of the method in assessing microcirculatory disorders in systemic sclerosis. *Regionarnoye krovoobrazhenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020;19(2):43-50 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-43-50

Корнеева Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>

Оттева Э.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

Жмеренецкий К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6790-3146>

Ковалева М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-1919>

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>