

УДК [616.24-005.755]:616-7

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15

В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ, В. И. АМОСОВ, Т. Д. ВЛАСОВ

Клинико-экспериментальные параллели в оценке микроциркуляторных дисфункций легких в торакальной радиологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 25.11.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

Резюме

Введение. Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) и тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) остаются наиболее часто встречаемыми и социально-значимыми заболеваниями легких. Нарушения кровообращения при этих патологиях играют важнейшую роль в развитии заболевания. Лучевые методы, такие как компьютерная томография/ангиография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), являются ведущими в распознавании изменений в паренхиме и сосудах легких. Многие вопросы могут успешно решаться в эксперименте. Основные лучевые методики, применяемые для исследования сосудистого русла при моделировании заболеваний легких у экспериментальных животных: микроангиография и перфузионная сцинтиграфия. **Цель** – показать возможности лучевых методов диагностики для выявления сосудистых нарушений при ХОБЛ и ТЭЛА в эксперименте и клинике. **Материал и методы.** Проведено клинико-экспериментальное сопоставление изменений кровообращения в легких при ХОБЛ и ТЭЛА по результатам перфузионной сцинтиграфии/ОФЭКТ у 55 крыс с моделированным ХОБЛ-подобным состоянием и 622 пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести, а также 58 крыс с моделированной ТЭЛА и 180 пациентов с ТЭЛА. **Результаты.** При моделировании заболеваний легких (ТЭЛА и ХОБЛ) были получены результаты, аналогичные изменениям кровообращения и структурным изменениям в паренхиме легких у пациентов с этими нозологиями. При ХОБЛ изменения в паренхиме легких коррелировали с нарушениями функциональных показателей (микроциркуляции, PaO_2 , PaCO_2 , ДСЛзд, DLco/VA, СДЛА), повышением уровня эндотелина-1 ($r=0,72$) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) ($r=0,79$). Анализ экспериментальных и клинических данных по ТЭЛА показал значимость выявления малых форм тромбоэмболии. **Выводы.** 1. Стойкие микроциркуляторные дисфункции в малом круге кровообращения играют важную роль в патогенезе хронической бронхообструктивной патологии. Уже через 7 дней в ишемизированном участке легочной ткани можно обнаружить начальные признаки эмфиземы, а к 60-му дню – типичные буллезные полости. 2. При хроническом течении малых форм тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии формируется локальная эмфизема. 3. На ранних стадиях формирования ХОБЛ формируются регионарные зоны эмфизематозной перестройки легочной ткани с превалированием вентиляционных дисфункций и зоны «компрессионной ишемии», где преобладают сосудистые нарушения. По мере прогрессирования патологического процесса фактор ишемии приобретает самостоятельное значение в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: микроциркуляция, радиология, эксперимент, тромбоэмболия, ХОБЛ

Для цитирования: Золотницкая В. П., Амосов В. И., Власов Т. Д. Клинико-экспериментальные параллели в оценке микроциркуляторных дисфункций легких в торакальной радиологии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):6–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15.

UDC [616.24-005.755]:616-7

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15

V. P. ZOLOTNITSKAYA, V. I. AMOSOV, T. D. VLASOV

Clinical and experimental parallels in the assessment of micro-circulatory dysfunctions of the lungs in thoracic radiology

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Received 25.11.23; accepted 27.12.23

Summary

Introduction. Chronic obstructive disease (COPD) and thromboembolism of the branches of the pulmonary artery or pulmonary embolism (PE) remain the most common and socially significant lung diseases. Circulatory disorders in these pathologies play a critical role in the development of the disease. Radiation techniques, such as computed tomography/angiography and single-photon emission computed tomography (SPECT), are the leading ones in recognizing changes in the lung parenchyma

and vessels. Many questions can be successfully solved experimentally. The main radiation techniques used to study the vascular bed when modeling lung diseases in experimental animals are microangiography and perfusion scintigraphy. *Purpose.* To show the capabilities of radiation diagnostic methods for identifying vascular disorders in COPD and PE in experiments and clinical manifestations. *Material and methods.* A clinical and experimental comparison of pulmonary circulation changes during COPD and PE was carried out based on the results of perfusion scintigraphy/SPECT in 55 rats with simulated COPD-like condition and 622 patients with COPD of varying severity, as well as 58 rats with simulated PE and 180 patients with PE. *Results.* When modelling lung diseases (PE and COPD), the results similar to blood circulation and structural changes in the lung parenchyma in patients with these nosologies were obtained. In COPD, changes in the lung parenchyma correlated with disturbances in functional indicators (microcirculation, PaO₂, PaCO₂, DSLzd, DLco/VA, SDPA) and increased levels of endothelin-1 ($r=0.72$) and endothelial growth factor (VEGF-A) ($r=0.79$). Analysis of experimental and clinical data on PE showed the importance of identifying minor forms of thromboembolism. *Conclusion.* 1. Persistent microcirculatory dysfunctions in the pulmonary circulation play an important role in the pathogenesis of chronic broncho-obstructive pathology. After just 7 days, initial signs of emphysema can be detected in the ischemic area of the lung tissue, and by the 60th day typical bullous cavities can be detected. 2. In the chronic course of minor forms of thromboembolism of small branches of the pulmonary artery, local emphysema is formed. 3. At the early stages of COPD formation, regional zones of emphysematous restructuring of the lung tissue with a predominance of ventilation dysfunctions and zones of «compressive ischemia» with prevailing vascular disorders are formed. As the pathological process progresses, the ischemia factor acquires independent significance in the pathogenesis of the disease.

Keywords: microcirculation, radiology, experiment, thromboembolism, COPD

For citation: Zolotnitskaya V. P., Amosov V. I., Vlasov T. D. Clinical and experimental parallels in the assessment of microcirculatory dysfunctions of the lungs in thoracic radiology. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):6–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-6-15.

Введение

Экспериментальной платформой для изучения механизмов развития и прогрессирования заболеваний легких, оценки эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств, определения новых направлений лечения, а также для проверки гипотез, определяющих развитие болезни, является моделирование различных патологических процессов в легких. Наибольший интерес для изучения в эксперименте на животных имеют тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Оба заболевания являются одними из самых распространенных социально значимых болезней органов грудной полости, с высоким риском инвалидизации и смертности [1–4]. Изучение артериоло-капиллярного русла легких остается сложным, вследствие анатомо-функциональных особенностей сосудистого русла, его разветвленности, особенностей развития анастомозов и трудной доступности для исследования. Патоморфологическое исследование предполагает комплексную оценку состояния легочной паренхимы, сердца и сосудов с поиском в них патологических нарушений и детальный макро- и микроскопический анализ самих изменений на разных сроках формирования заболеваний. Наряду с морфологическим, иммунологическим, цитологическим, иммуногистохимическим методами находят применение методы лучевой диагностики для оценки состояния паренхимы и сосудов легких.

Основные лучевые методики, применяемые для исследования сосудистого русла при моделировании заболеваний легких у экспериментальных животных: ангиопульмонография, микроангиография и перфузионная сцинтиграфия.

Методика ангиопульмонографии в большей степени нашла свое применение в экспериментальных исследованиях по моделированию эмболии легочной артерии. Ей отводится ведущая роль в определении локализации тромбоемболов в крупных сосудах легких [5]. Для ангиографии используются различные контрастные препараты: водорастворимые (сергозин,

кардиотраст, верографин и т. д.), масляные (йодлипол, майодил), триомбраст, водная взвесь мелкодисперсного сульфата бария. Эти препараты выбираются в зависимости от поставленных целей исследования. Именно применение ангиопульмонографии позволило проследить эволюционные изменения крупных тромбоемболов и провести параллели между массивностью эмболии и развивающимися системными дисфункциями. G. Walter et al. (1968) [6] в эксперименте на десяти собаках проанализировали диагностические возможности обзорной рентгенографии, ангиопульмонографии и перфузионного сканирования при тромбоэмболии легочной артерии. Одним из основных выводов проведенного исследования было утверждение о неэффективности обзорной рентгенографии – «рентгенограмма легких не может служить основанием для диагноза и при любом подозрении на окклюзию легочных артерий должна выполняться ангиопульмонография и/или сканирование легких». Одновременно отмечена методическая недостаточность ангиопульмонографии в изучении поражения мелких сосудов и характера микроциркуляторных нарушений. Это побудило исследователей к разработке специального ангиографического подхода в работе, получившего название «микроангиография».

Микроангиографические исследования в настоящее время успешно применяются для изучения сердечно-сосудистой системы в условиях эксперимента. Этот метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет изучать прижизненное и посмертное состояние сосудистой системы в норме и при различных патологических состояниях [7]. Прижизненное введение контрастного вещества и применение антикоагулянтов позволяют обеспечить равномерное и тугое заполнение сосудов малого круга кровообращения, что весьма важно для интерпретации полученных данных. Наиболее оптимальными контрастными веществами для прижизненного заполнения сосудистой системы лабораторных животных являются микропак и серноокислый барий, стабилизированный карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ). Эти

вещества химически неактивны, не диффундируют через стенки сосудов.

Введение контрастного вещества в кровеносное русло животных необходимо производить при следующих условиях:

- введение контрастной взвеси производится только при общем глубоком наркозе животного;
- контрастные вещества обязательно должны подогреваться до температуры тела животного и вводиться при постоянном контролируемом давлении;
- для заполнения артериальной системы может быть использована любая артерия или брюшная аорта;
- при заполнении вен большого круга кровообращения также может быть использована любая вена, следует лишь учитывать запирающую роль венозных клапанов;
- перед заполнением сосудистой системы контрольной взвесью необходимо ввести гепарин.

Новый этап в изучении микроциркуляции был ознаменован разработкой радионуклидных методик исследования легких с использованием эмболизирующих радиофармпрепаратов. Способ был разработан в 1955 году и в реальную практику вошел в 60-е годы, благодаря работам G. V. Taplin et al. (1961–1966) [8]. G. Walter, D. J. Sabiston, W. G. Wolfe в своих работах по экспериментальному моделированию эмболии легочной артерии у собак [9, 10] продемонстрировали возможности перфузионной сцинтиграфии в выявлении нарушений микроциркуляции, установив полное выключение перфузии в легких с частичным снижением вентиляции при острой эмболии, с последующим восстановлением вентиляции через 48 часов, и сохраняющимся нарушением кровотока в течение месяца, тем самым показав значимость оценки нарушений перфузии при заболеваниях легких, объясняя это «альвеоло-вазкулярными» и «бронхо-вазкулярными» рефлексам.

Однако и до настоящего времени применение радионуклидных методов в большей степени носит поисковый характер и сцинтиграфия (сканирование) в основном используется для топической диагностики и сопоставления с другими (ангиографическими) методами [11, 12].

Цель работы – показать возможности лучевых методов диагностики для выявления сосудистых нарушений при ХОБЛ и ТЭЛА в эксперименте и клинике.

Материал и методы исследования

Для изучения кровообращения легких у крыс была разработана специальная радионуклидная методика на основе перфузионной сцинтиграфии с Tc-99m-макроагрегатами альбумина (Макротех, 99mTc) – радиофармпрепарат (РФП). Объектом исследования служили крысы-самцы линии Вистар, массой 180–200 г, разводки питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН. Исследования проводились в соответствии с приказом МЗСР РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Правила лабораторной практики». На проведение исследования было получено решение этического комитета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, № 12 от 22.11.2011 г.

Особенностью радионуклидной методики исследования мелких животных является необходимость введения малых объемов РФП. Животное в состоянии поверхностного наркоза (5 % раствор хлоралгидрата внутривентриально) фиксировали на специальном столике в положении на спине. Обнажали бедренную вену и с помощью инсулинового шприца медленно вводили РФП, объем 0,05–0,1 мл и активность 2–5 МБк. Перфузионную сцинтиграфию легких выполняли на гамма-камере Forte (*Philips*, США). Столик с животным ориентировали перед детектором гамма-камеры так, чтобы центр сцинтилляционного кристалла приходился на грудную клетку крысы. Сбор информации производили с набором 10 000 импульсов в матрице 256×256×1 в режиме увеличения изображения. Анализ сцинтиграмм осуществлялся визуально и с помощью компьютерной обработки, позволяющей оценить интенсивность кровообращения в каждом легком. Для оценки артериовенозного шунтирования сравнивали накопление РФП в легких и в большом круге кровообращения. Полученные количественные показатели, характеризующие интенсивность кровотока в легких в физиологическом состоянии, служили для расчета дефицита перфузии и сопоставления с данными, полученными при моделировании заболеваний легких: хронической обструктивной болезни (n=45) и тромбоза эмболии легочной артерии (n=40), 10 крыс составили контрольную группу.

Доступным рентгенологическим методом исследования сосудов легких у лабораторных животных является микроангиография. Наиболее оптимальным контрастным веществом является 20–50 % взвесь сульфата бария в воде с величиной частиц 1 мкм. С целью стабилизации контрастного вещества и более прочной фиксации в сосудах добавляли желатин и КМЦ. Раствор вводили в бедренную или подключичную вену крысы. Животное погибало в течение 3–5 секунд. Выделяли комплекс «сердце-легкие». Для того чтобы легкие оставались воздушными, их раздували до размеров, близких к физиологическому вдоху, путем введения шприцем воздуха в трахею, с последующей ее перевязкой. Рентгеновские снимки выполняли на малогабаритной импульсной микрофокусной рентгеновской установке РЕИС.И. (Россия). Увеличение 1:7,5. Напряжение – 30 кВ, сила тока – 98 мА, время экспозиции – 5 мин.

Стадийное формирование ХОБЛ у крыс воспроизводили с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (NO₂). Крыс помещали в камеру, смонтированную в вытяжном шкафу, которая соединялась шлангом с лабораторной установкой для получения диоксида азота, животных три раза в день подвергали 30-минутным экспозициям NO₂ с интервалом в 30 мин. Концентрация NO₂ определялась колориметрическим методом и составляла 30–40 мг/м³. Общее количество животных составило 36, из них крыс интактной группы – 5. По пять особей были выведены из опыта (путем цервикальной дислокации) после 15 и 30 дней воздействия диоксида азота для исследования реактивности легочных артерий и изучения развивающихся морфо-

логических изменений в легочной ткани на этапах формирования ХОБЛ. Оставшиеся крысы (n=21) на протяжении 60 дней подвергались воздействию NO₂. Перфузионную сцинтиграфию выполняли после 15, 30 и 60 дней воздействия NO₂.

Для моделирования разных форм ТЭЛА использовали тромбоемболы из аутокрови крыс, размером от 0,2 до 1,2 мм, пропуская их через иглы с соответствующим внутренним диаметром. Животных обследовали в острую фазу эмболии, на 7-й и 40-й день. Сцинтиграммы оценивали визуально и количественно с расчетом перфузионного дефицита кровотока. Для подтверждения данных сцинтиграфии и определения точной локализации тромбоемболов проводили микроангиографическое исследование легких.

Клиническая часть исследования состояла в ренгено-радиологическом обследовании пациентов с ХОБЛ разной степени выраженности (n=622) и пациентов с ТЭЛА с разным уровнем обтурации ветвей легочной артерии (n=180). Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 (*General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd*, США). Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких проводилась на двухдетекторной гамма-камере Forte (*Philips*, США). Обследование пациентов проводилось по стандартным методикам исследования с соблюдением требований радиационной безопасности.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи стандартных пакетов IBM SPSS Statistics для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения количественных показателей в выборке проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении применялась параметрическая статистика: среднее (M) и стандартное отклонение (SD).

Корреляционный анализ для сопоставления количественных переменных между собой проводился с использованием коэффициента Спирмена при отклонении, отличающемся от нормального. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В экспериментальном исследовании по данным перфузионной сцинтиграфии (рис. 1, а) были установлены основные закономерности кровообращения в малом круге, в том числе капиллярного: регионарная асимметричность перфузии между правым и левым легкими, обусловленная анатомо-морфологическими особенностями строения органов дыхания у крыс (рис. 1, б); отсутствие четкой сегментарной организации в ветвлении легочных артерий с наличием большого числа мелких ветвей, отходящих от долевого стволов; отсутствие артериовенозного шунтирования крови в легких в норме; относительное преобладание перфузионной функции в нижних отделах обоих легких над верхними. Следующей особенностью сцинтиграфического образа является отсутствие выраженной тени от сердца и крупных сосудов. Такая особенность обусловлена наличием добавочной доли, расположенной центрально на поверхности сердца. В норме у крыс сброс крови по

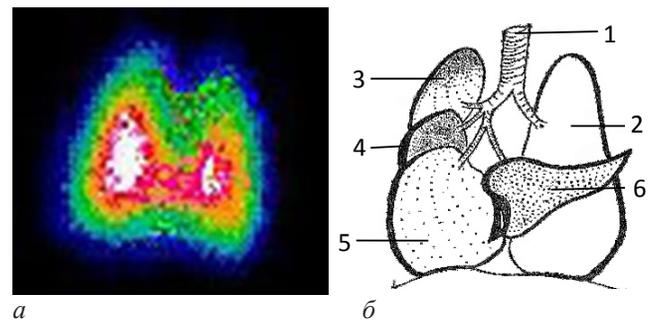


Рис. 1. Радиологическое исследование легких у крыс: а – сцинтиграмма легких крысы в норме; б – схема строения легких крысы: 1 – трахея, 2 – левое легкое, состоящее из одной доли, 3 – верхушечная доля правого легкого, 4 – сердечная доля, 5 – диафрагматическая доля, 6 – добавочная доля правого легкого
Fig. 1. Radiological examination of the lungs in rats: а – scintigram of normal rat lungs; б – diagram of the rat lung structure: 1 – trachea, 2 – left lung consisting of one lobe, 3 – apical lobe of the right lung, 4 – cardiac lobe, 5 – diaphragmatic lobe, 6 – accessory lobe of the right lung

артериовенозным шунтам отсутствует или составляет менее 2 % от общей введенной активности.

Левое легкое и, соответственно, левая легочная артерия имеют относительно упрощенную организацию и не совсем четкое деление долевого артерии на сегментарные ветви. От левой главной ветви отходят пары мелких артерий, анатомически характерные для субсегментарных. Правое легкое, 4-долевое, имеет достаточно сложную организацию и, соответственно, особое ветвление легочной артерии. Первой от ствола отходит артерия к верхушечной доле, имеющей 3 сегментарные ветви. Дальше отходит артерия к сердечной доле, имеющая (не всегда отчетливо выраженные) 2 сегментарные ветви. Сразу вслед за ней отходит длинным извитым стволом ветвь к добавочной доле, не имеющая отчетливого сегментарного строения. Диафрагматическая доля питается наиболее крупной легочной артерией с достаточно отчетливым ветвлением на 4 сегментарных ветви.

При моделировании ХОБЛ через 15 дней ингаляционного воздействия NO₂ у всех крыс выявлены диффузные нарушения микроциркуляции и локальные сегментарные изменения кровотока преимущественно в верхних отделах легких (рис. 2, а). Через 30 дней диффузные нарушения перфузии носили существенно более выраженный характер, а локальные изменения затрагивали не только легочные сегменты, но и добавочную, верхушечную, диафрагмальную доли правого легкого (рис. 2, в). У 29 % крыс выявлен сброс крови по шунтам в большой круг кровообращения (рис. 2, б). Через 60 дней преобладали значительные диффузные и локальные нарушения легочной перфузии (рис. 2, з).

По результатам перфузионной сцинтиграфии ухудшение функционального состояния сосудистого русла легких происходит уже на ранней стадии формирования ХОБЛ, увеличиваясь к 30-му дню и сопровождаясь эффектом артериовенозного шунтирования крови в легких. В последующие 30 дней нарушения перфузии продолжали нарастать с преобладанием значительных диффузных и локальных изменений (рис. 2, д).

Аналогичные результаты изменений функциональных показателей (микроциркуляции, PaO₂, PaCO₂,

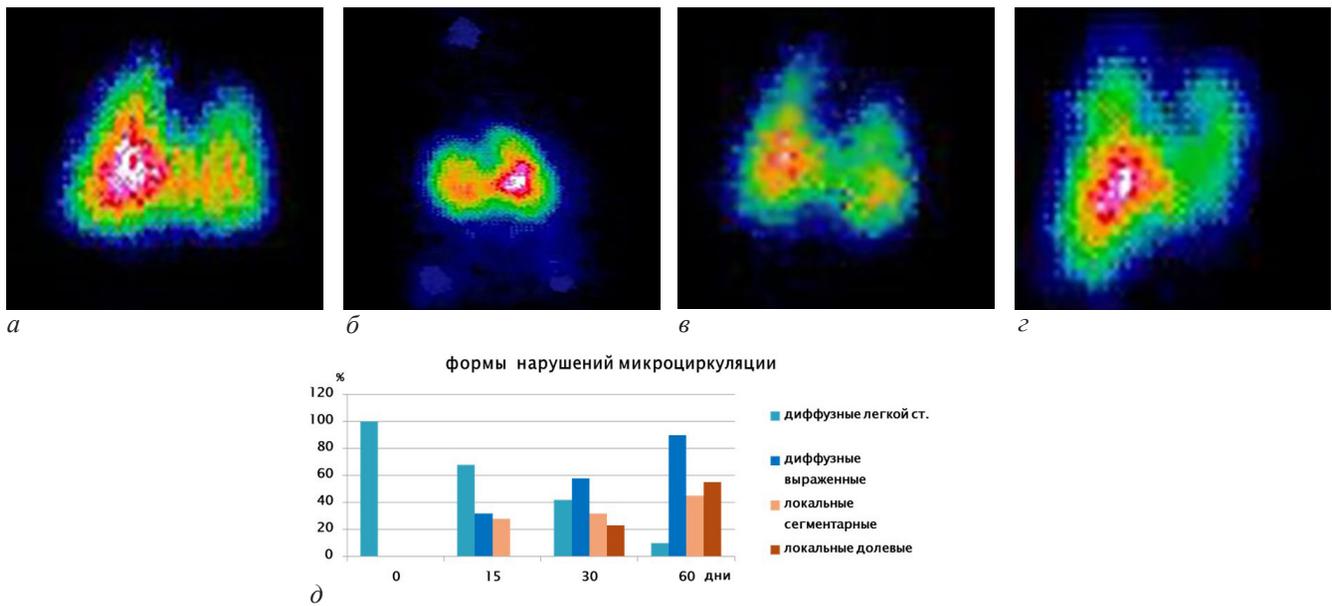


Рис. 2. Сцинтиграммы легких крыс после 15 (а), 30 (б) и 60 дней (в) ингаляционного воздействия диоксида азота и гистограмма выявляемых нарушений микроциркуляции в легких на разных сроках формирования ХОБЛ-подобного состояния: а – определяются диффузные нарушения микроциркуляции и субсегментарные дефекты перфузии в верхних отделах левого легкого; б – отрицательная динамика, определяются как диффузные, так и локальные нарушения кровотока, регистрируется сброс крови «справа-налево» по шунтам с фиксацией радиофармпрепарата в головном мозге и почках и т. д.; в – отрицательная динамика, выявлены значительные диффузные и локальные (сегментарные и долевые) нарушения легочной перфузии; г – через 60 дней, значительные диффузные и локальные нарушения легочной перфузии; д – гистограмма, отражающая уровень нарушений микроциркуляции на этапах формирования ХОБЛ-подобного состояния

Fig. 2. Scintigrams of rat lungs after 15 (a), 30 (b) and 60 days (c) of inhalation exposure to nitrogen dioxide and histogram of detected microcirculation disorders in lungs at different stages of COPD-like state formation: a – diffuse microcirculation disorders and subsegmental perfusion defects are determined in the upper parts of the left lung; b – negative dynamics, both diffuse and local blood flow disturbances are determined, the «right to left» blood discharge through shunts with fixation of the radiopharmaceutical in the brain and kidneys, etc. is recorded; c – negative dynamics, significant diffuse and local (segmental and lobar) disturbances of pulmonary perfusion were revealed; g – after 60 days, significant diffuse and local impairments of pulmonary perfusion; d – histogram reflecting the level of microcirculation disorders at the stages of COPD-like state formation

Изменение перфузии, газообмена и давления в легочной артерии при развитии ХОБЛ

Changes in perfusion, gas exchange and pulmonary artery pressure in the development of COPD

Стадия ХОБЛ	Показатель					
	Дефицит перфузии N<10 %	PaO ₂ 80–100 мм рт. ст.	PaCO ₂ 35–45 мм рт. ст.	ДСЛзд 81–140 % Д	DLco/VA>80 %Д	СДЛА 20–25 мм рт. ст.
I	-16,8±1,4	76,9±3,6	35,1±1,2	79,9±3,2	81,1±1,9	27,3±2,9
II	-27,6±3,1	65,4±3,9	36,3±2,4	66,7±4,2	58,4±4,3	33,2±1,5
III	-56,4±4,3	58,4±2,9	40,4±2,7	53,2±7,6	34,2±4,2	37,8±2,6
IV	-67,2±7,3	46,8±3,7	45,1±3,3	28,2±5,4	25,2±6,3	43,6±4,5

ДСЛзд, DLco/VA, СДЛА) выявлены у пациентов с ХОБЛ. Уже на самом раннем этапе формирования ХОБЛ при наличии минимальных структурных изменений паренхимы легких определяются изменения микроциркуляции, снижается PaO₂ (76,9±3,6, в норме 80–100 мм рт. ст.) и PaCO₂ имеет тенденцию к снижению (35,1±1,2 мм рт. ст., в норме 35–45 мм рт. ст.), что может свидетельствовать о начальных проявлениях дыхательной недостаточности, преимущественно перфузионного типа, по мере развития патологического процесса увеличиваются нарушения перфузии (рис. 3) и все перечисленные показатели (таблица).

Снижение микроциркуляции коррелировало с повышением показателей эндотелина-1 (r=0,72) и фактора роста эндотелия (VEGF-A) (r=0,79).

При моделировании ТЭЛА получены данные по нарушениям кровообращения, аналогичные результатам, выявляемым у пациентов с этой патологией.

При экспериментальном моделировании массивной ТЭЛА из 16 наблюдений у 6 животных подтверждена тромбоэмболия ствола легочной артерии, а у 10 животных эмболы локализовались в главных и долевых артериях. При обтурации ствола легочной артерии всегда наступала практически мгновенная смерть от резких гемодинамических нарушений, приводящих к развитию острого легочного сердца с последующей полной поперечной блокадой, фибрилляцией и остановкой сердца. Другими словами, при этой форме эмболии ведущим является кардиальный синдром, при котором в компенсаторный процесс не успевают включиться такие важные защитные механизмы, как перераспределение кровотока в сосудах легких и артериовенозное шунтирование.

В проведенных наблюдениях, непосредственно после эмболии ствола легочной артерии, вводили внутривенно вслед за эмболом радиофармпрепарат.

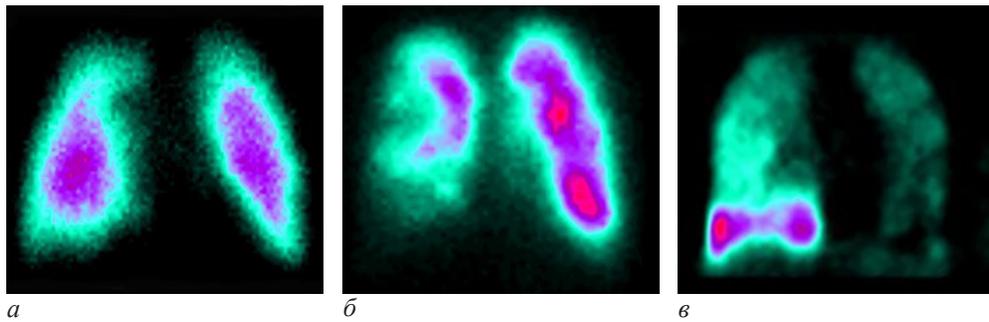


Рис. 3. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов на этапах формирования ХОБЛ: *а* – начальная стадия. Микроциркуляция снижена в верхних отделах, в плащевой зоне легких; *б* – этап среднетяжелого течения заболевания. Появляются локальные зоны редуции кровотока сегментарного и субсегментарного уровня; *в* – крайне-тяжелое течение заболевания. Значительные изменения микроциркуляции. Перфузия остается относительно сохранной в нижней доле правого легкого

Fig. 3. Changes in lung microcirculation in patients at the stages of COPD formation: *a* – initial stage. Microcirculation is reduced in the upper sections, in the mantle zone of the lungs; *б* – stage of moderate course of the disease. Local zones of blood flow reduction at the segmental and subsegmental levels appear; *в* – extremely severe course of the disease. Significant changes in microcirculation. Perfusion remains relatively intact in the lower lobe of the right lung

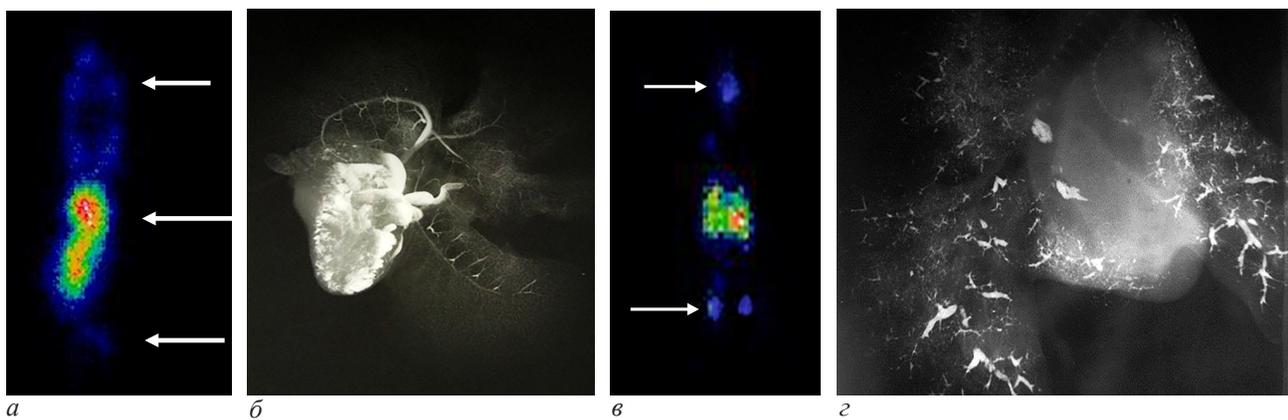


Рис. 4. Сцинтиграммы и микро рентгеинограммы легких крыс с моделированной массивной ТЭЛА: *а* – сцинтиграмма тромбоземболии ствола легочной артерии; *б* – микро рентгеинограмма комплекса сердце–легкие крысы, локализация основной массы контрастного препарата в патологически расширенных полостях правых отделов сердца; *в* – сцинтиграмма крысы, выявлено шунтирование крови (накопление РФП помимо легких в области головы и почек); *г* – микро рентгеинограмма комплекса сердце–легкие крысы, выявлены множественные тромбоземболы в ветвях легочной артерии

Fig. 4. Scintigrams and microradiographs of the rat lungs with simulated massive PE: *a* – scintigram of thromboembolism of the pulmonary artery trunk; *б* – micro-radiogram of the rat heart-lung complex, localization of the main mass of contrast substance in the pathologically dilated cavities of the right parts of the heart; *в* – scintigram of the rat, blood shunting was revealed (in addition to the lungs, there is accumulation of radiopharmaceuticals in the head and kidneys); *г* – micro-radiogram of the rat heart-lung complex, multiple thromboemboli were detected in the branches of the pulmonary artery

Однако это всегда встречало затруднение вследствие резкого повышения центрального венозного давления и начинающегося кровотечения из перфорированной вены. В 4 случаях из 6, когда препарат удалось ввести до наступления смерти и выполнить перфузионную сцинтиграфию, полученные данные были однотипны и характеризовались: отсутствием сцинтиграфического изображения легких (рис. 4, *а*); локализацией основной массы препарата в патологически расширенных полостях правых отделов сердца (рис. 4, *б*); визуализацией крупных вен большого круга кровообращения (преимущественно нижней и частично верхней полой вены).

При локализации эмболов в главных и долевых ветвях легочной артерии из 10 наблюдений мгновенная смерть наступила лишь в одном случае (10%). Большинство животных, несмотря на выраженные гемодинамические нарушения, продолжали жить: 6 крыс – в течение суток, остальные перенесли эмболию и находились в удовлетворительном состоянии к седьмому дню. Имел место разной степени выраженности сброс крови по шунтам в большой

круг кровообращения – от 8,3% до 31,2% (рис. 4, *в*), при выполнении микро рентгенографии выявлялись множественные тромбы.

Одним из важнейших механизмов регуляции органной и системной гемодинамики в острую фазу эмболии является артериовенозное шунтирование крови в легких (право-левый шунт). Другим важным регулирующим механизмом была регионарная гиперперфузия, включающая в себя коллатеральное кровообращение и открытие резервной артериоло-капиллярной сети в неэмболизированных участках легких. Эффекты гиперперфузии и коллатерального кровотока развивались постепенно, приводя к компенсаторному усилению микроциркуляции в легких (рис. 5).

При эмболии с локализацией множественных тромбов в мелких артериях и артериолах системные гемодинамические и кардиальные нарушения могут быть незначительны, а ведущей является легочная симптоматика, требующая специальной дифференциальной диагностики ТЭЛА с другими болезнями органов дыхания. Это особая патофизиологическая

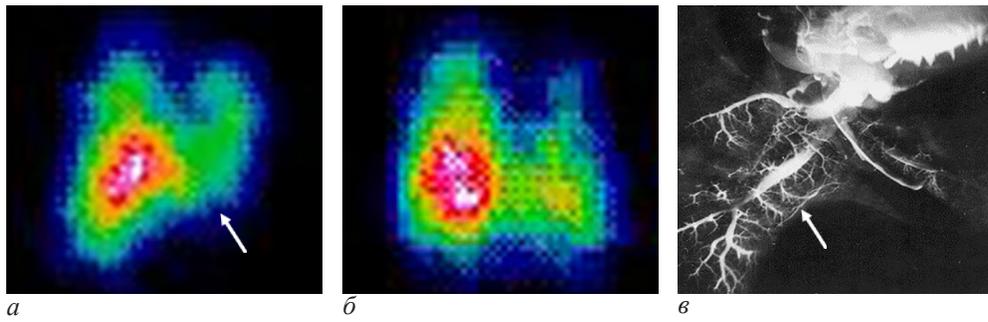


Рис. 5. Рентгено-радиологическое наблюдение крысы с моделированной ТЭЛА: *a* – скintiграмма легких крысы, выполненная после введения тромбоземболов, определяются зоны редуции кровотока и значительного его снижения; *б* – скintiграмма легких крысы, выполненная на 7-й день эксперимента. Выявлены зоны гиперперфузии, отмечается некоторая тенденция к восстановлению микроциркуляции; *в* – микрорентгенограмма комплекса сердце–легкие крысы. Отмечается богатое артериальное кровообращение диафрагматической доли с «пышным» ветвлением легочных артерий, даже с открытием коллатеральных анастомозов между артериями субсегментов (указано стрелкой)

Fig. 5. X-ray radiological observation of a rat with simulated PE: *a* – scintigram of the rat lungs, performed after the administration of thromboemboli, zones of blood flow reduction and its significant decrease are determined; *б* – scintigram of rat lungs, performed on the 7th day of the experiment. Zones of hyperperfusion have been identified, and there is some tendency to restore microcirculation; *в* – micro-radiogram of the heart–lung complex. There is a rich arterial circulation in the diaphragmatic lobe, with «lush» branching of the pulmonary arteries, even with the opening of collateral anastomoses between the arteries of the subsegments (indicated by the arrow)

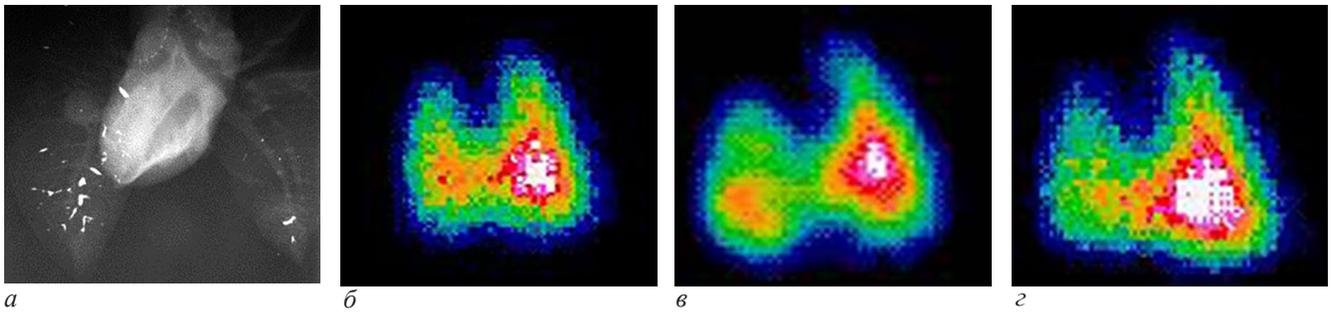


Рис. 6. Наблюдение крысы с моделированной ТЭЛА мелких ветвей: *a* – микрорентгенограмма комплекса сердце-легкие, рентгеноконтрастные тромбоземболы в просвете сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии; *б* – скintiграмма легких крысы, выполненная после введения тромбоземболов, определяются зоны редуции кровотока и значительного его снижения, расположенные преимущественно в правом легком; *в* – скintiграмма легких крысы, выполненная на 7-й день эксперимента. Выявлены зоны гипоперфузии, отмечается некоторая тенденция к снижению микроциркуляции в верхних отделах левого легкого; *г* – скintiграмма легких крысы, выполненная на 40-й день, определяются зоны редуции кровотока и значительного его снижения в правом легком

Fig. 6. Observing a rat with simulated PE of small branches: *a* – micro-radiogram of the heart-lung complex, the X-ray contrast thromboemboli in the lumen of the segmental and subsegmental branches of the pulmonary artery; *б* – scintigram of the rat lungs, performed after the administration of thromboemboli, zones of blood flow reduction and its significant decrease, located mainly in the right lung, are determined; *в* – scintigram of the rat lungs, performed on the 7th day of the experiment. Zones of hypoperfusion were identified, and there was a slight tendency towards a decrease in microcirculation in the upper parts of the left lung; *г* – scintigram of the rat lungs, performed on the 40th day, zones of blood flow reduction and its significant decrease in the right lung are determined

форма, часто именуемая как «душ» эмболов, многообразная в клинических проявлениях, обычно вторична, наблюдается при тромбофлебите, поражении сердца, имеет тенденцию к хронизации процесса и требует комплексной терапии как первичного поражения, так и самой эмболии.

Эта форма тромбоземболии была получена у 24 животных, 22 из них остались живы и были помещены в хронический опыт для наблюдения в динамике, контроль осуществлялся в острую фазу эмболии, на 7-й и 40-й день. У животных с тромбоземболами в ветвях легочной артерии сегментарного и субсегментарного уровня эмболов и гемодинамическими нарушениями всегда достоверно определялись дефекты перфузии в обоих легких, и диагноз эмболии не вызывал сомнений (рис. 6, *a*). Сохраняющиеся нарушения перфузии и их увеличение в некоторых участках легких на 7-й день и особенно на 40-й день свидетельствовали о развивающихся микроциркуляторных расстройствах в постэмболизированных лег-

ких. К 40-му дню в легочной паренхиме появляется резкая негетомогенность воздушности, что проявляется чередованием зон ателектазирования и постинфарктного пневмосклероза, с участками эмфизематозных вздутий (деструкции межальвеолярных перегородок и гиперинфляционное перерастяжение альвеол).

У пациентов с острой ТЭЛА при выполнении перфузионной скintiграфии легких/ОФЭКТ определяется характерная скintiграфическая картина в виде четко очерченных дефектов перфузии, треугольной формы, с расположением, соответствующим зоне пораженного сосуда (главная ветвь, доля, сегмент, субсегмент) (рис. 7). Нередко определяются множественные дефекты перфузии. Перфузионная скintiграфия легких/ОФЭКТ не позволяет установить точную локализацию тромбоземболов, поскольку она выявляет не сам пораженный сосуд, а зону, которую он кровоснабжает. Специфичность перфузионной скintiграфии легких существенно повышается при сопоставлении результатов с рентгенологическими/КТ

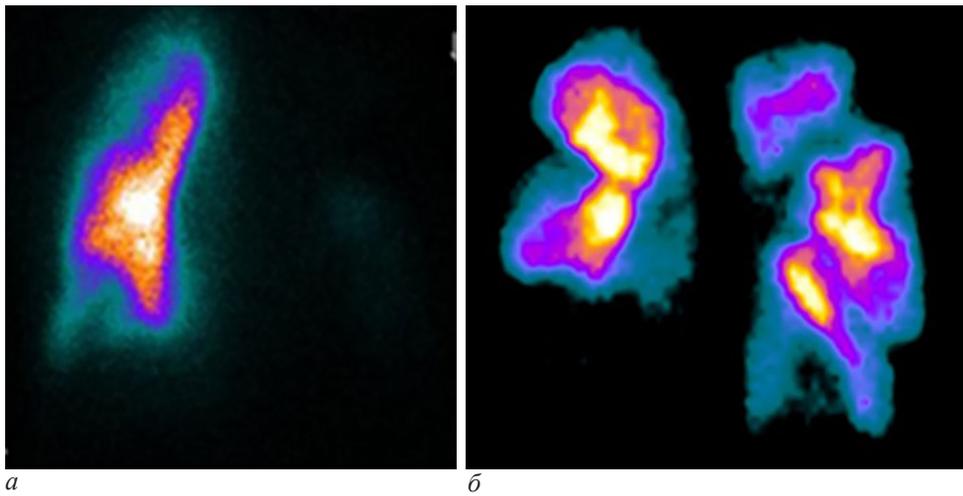


Рис. 7. Сцинтиграммы легких пациентов с поражением главной ветви левой легочной артерии и субсегментарных ветвей правого легкого (а), и множественными дефектами перфузии долевой, сегментарного и субсегментарного уровня в обоих легких (б)
 Fig. 7. Scintigrams of the patients' lungs with lesions of the main branch of the left pulmonary artery and subsegmental branches of the right lung (a), and numerous perfusion defects at the lobar, segmental and subsegmental levels in both lungs (b)

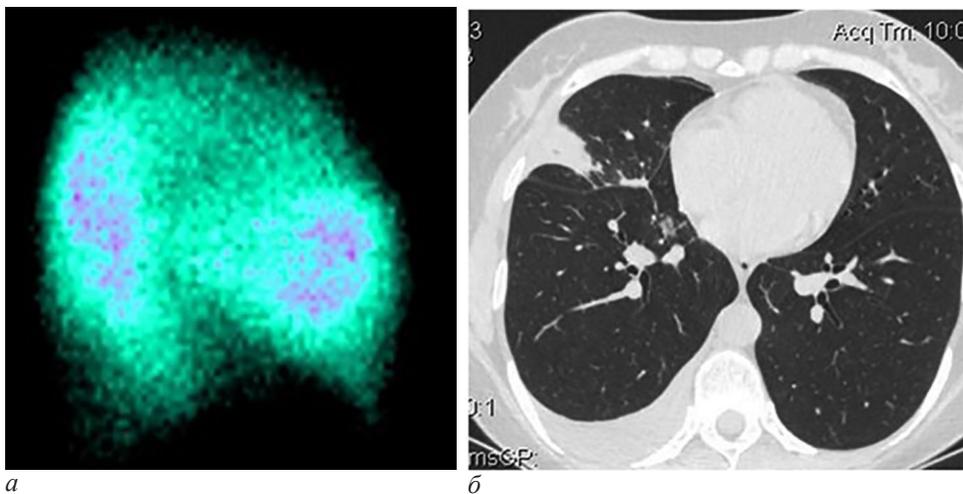


Рис. 8. Наблюдение пациента с ТЭЛА мелких ветвей, осложненной развитием инфаркт-пневмонии. На сцинтиграмме легкого в боковой проекции определяется треугольной формы дефект перфузии (а). На компьютерной томограмме выявлен участок консолидации клиновидной формы, широким основанием прилежащий к плевре, небольшое количество жидкости в плевральной полости (б)
 Fig. 8. Observing a patient with PE of small branches, complicated by the development of infarction-pneumonia. A lateral projection of the lung scintigram shows a triangular perfusion defect (a). A computed tomogram revealed a wedge-shaped area of consolidation, with a wide base adjacent to the pleura; a small amount of fluid in the pleural cavity (b)

данными. Наличие дефектов перфузии, не совпадающих по площади и локализации с изменениями на рентгенограмме, свидетельствует о наличии ТЭЛА.

При тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей степень окклюзии сосудистого русла не настолько велика, чтобы развилось острое легочное сердце, а расстройства гемодинамики в малом круге незначительны. Однако недооценка так называемых малых форм эмболии в клинической практике недопустима, ибо это есть пусковой момент к развитию сложных регионарных дисфункций легких, ведущих к хроническому течению заболевания.

В нашем исследовании у 88 пациентов (56,4 %) с ТЭЛА мелких ветвей (n=156) были выявлены признаки бронхоспазма. Развивающийся рефлекторный бронхоспазм у больных с ТЭЛА мелких ветвей утя-

желяет течение заболевания. Требуется его своевременная диагностика и лечебная коррекция. При хроническом течении заболевания возможно развитие эмфиземы, которая сначала может быть локальной, в ишемизированных сегментах, а со временем затрагивающей соседние участки легких. В этом случае тяжесть заболевания будет обусловлена не самой эмболией как таковой, а развитием стойкого бронхообструктивного синдрома.

Кроме этого, осложнением течения ТЭЛА мелких ветвей является инфаркт легкого. Хотя он и не относится к числу обязательных осложнений, мы наблюдали его у 26 пациентов (16,6 %) (рис. 8). Паренхима легких имеет три источника доставки кислорода: ветви легочной артерии, бронхиальные артерии и дыхательные пути. При отсутствии сердечных и легочных

заболеваний инфаркт-пневмония развивается редко. У больных с недостаточностью работы левого желудочка происходит повышение давления в системе легочной артерии (давление заклинивания), снижение кровотока по бронхиальным артериям, результатом чего и является развитие инфаркта легкого.

Нередко инфаркт легкого сочетается с плевральным выпотом, что в нашем случае было выявлено у 14 пациентов из 42 с этим осложнением. Плевральный выпот обычно возникает у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии, сопровождается появлением боли над зоной поражения, кашлем, кровохарканьем. Наличие плеврита у пациента с ТЭЛА не является благоприятным фактором, так как влечет за собой более длительный процесс восстановления пациента и развитие участков необратимых изменений (спаек) в наддиафрагмальной области, что в последующем будет влиять на биомеханику дыхания.

Моделирование (как искусственное воспроизведение биологических процессов) в современной науке приобрело самостоятельное значение, представляя собой основу для изучения различных сторон патогенеза заболеваний у человека, помогая решать спорные диагностические вопросы.

Проведенные экспериментальные исследования и анализ клинических данных позволяют заключить, что тромбоэмболия мелких ветвей является пусковым механизмом для развития достаточно специфических функциональных и морфологических изменений в системе органов внешнего дыхания. Именно эти изменения, которые в рабочем порядке можно обозначить как «постэмболическая болезнь» легких, определяют характер развивающихся микроциркуляторных дисфункций. Этот факт, с одной стороны, объясняется развитием как морфологических изменений в паренхиме легких (локальный пневмосклероз, ателектазирование, эмфизема), приводящих к расстройствам капиллярного кровотока в мелких постэмболизированных участках легких, а с другой стороны, функциональным перераспределением микроциркуляции с относительной гиперперфузией относительно сохраненных зон. В работах [13–15] показано, что тромбоэмболия ветвей легочной артерии является не только частым осложнением ХОБЛ, но и провоцирует развитие в постэмболизированном участке легких эмфизематозных изменений. Кроме этого, ХОБЛ и ТЭЛА нередко имеют схожие симптомы в виде кашля, одышки, а иногда и сухих хрипов, которые встречаются у 10–30 % пациентов с ТЭЛА [16, 17]. Множественная тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии приводит к системным гемодинамическим и кардиальным нарушениям, которые могут быть совсем незначительны, а на первый план выходит легочно-плевральный синдром, который проявляется постепенно и ведет к хроническому течению заболевания в постэмболизированном легком, что делает актуальной проблему лечения малых форм ТЭЛА [18, 19]. Присоединяющиеся расстройства биомеханики дыхания тоже накладывают отпечаток на тяжесть болезни. Например, у пациентов с ХОБЛ отклонение показателей биомеханики дыха-

ния и инспираторно-эксираторной компьютерной томографии высокого разрешения являются ранними признаками нарушения бронхиальной проходимости, и степень его повышения соответствует нарастанию клинических проявлений ХОБЛ [20].

Резюмируя полученные результаты экспериментальных и клинических исследований можно утверждать, что экспериментальная модель позволяет выделить и проанализировать отдельные грани болезни. Однако биологические модели, как бы ни были близки к патологии человека, не в состоянии сформировать все стороны заболевания и достичь тождественности.

Выводы

1. Методика перфузионной сцинтиграфии может эффективно применяться для исследования нарушений кровообращения в легких у мелких лабораторных животных при моделировании заболеваний.

2. Стойкие микроциркуляторные дисфункции в малом круге кровообращения играют важную роль в патогенезе хронической бронхообструктивной патологии. Уже через 7 дней в ишемизированном участке легочной ткани можно обнаружить начальные признаки эмфиземы, а к 60-му дню – типичные буллезные полости.

3. При хроническом течении малых форм тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии формируется локальная эмфизема.

4. На ранних стадиях формирования ХОБЛ формируются регионарные зоны эмфизематозной перестройки легочной ткани с превалированием вентиляционных дисфункций и зоны «компрессионной ишемии», где преобладают сосудистые нарушения. По мере прогрессирования патологического процесса фактор ишемии приобретает самостоятельное значение в патогенезе заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Yip KP, Stockley RA, Sapey E. Catching “Early” COPD – The Diagnostic Conundrum. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:957-968. Doi: 10.2147/COPD.S296842.
2. Burny PG, Patel J, Newson R, Minelli S, Nagavy M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1239-1247. Doi: 10.1183/09031936.00142414.
3. Lu HH, Zeng HH, Chen Y. Chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective. *Chronic Dis Transl Med.* 2021;7(2):79-87. Doi: 10.1016/j.cdtm.2021.02.003.
4. Верткин А.Л., Грицанчук А.М. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат // *Архивъ внутр. мед.* – 2014. – № 1. – С. 33–39. [Vertkin AL, Gritsanchuk AM. Pulmonary embolism: an epidemic that everyone is silent about. *Archive of Internal Medicine.* 2014;(1):33-39. (In Russ.)]. Doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-33-39.
5. Галкин В.В., Борисова Н.К., Хроменков В.И. Ангиопульмонография и сканирование легких при экспериментальной легочной тромбоэмболии // *Эксперим. хир. и анестезиол.* – 1972. – Т. 1. – С. 23–24. [Galkin VV, Borisova NK, Khromenkov VI. Angiopulmonography and lung scanning in

experimental pulmonary thromboembolism. *Experim Surg Anesthesiol.* 1972;1:23-24. (In Russ.).

6. Walter G, Wolfe WG, David G et al. A study of changes in the roentgenogram of the chest in experimental pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet.* 1968;127(3):492-498.

7. Jandik J, Endrys J, Rehulova E et al. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Card Vasc.* 1993;27(6):1076-1083. Doi: 10.1093/cvr/27.6.1076.

8. Taplin GV, Johnson DE, Dore EK, Kaplan HS. Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin: experimental basis and initial clinical trials. *Health Phys.* 1964;10:1219-1227. Doi: 10.1097/00004032-196412000-00043.

9. Wolfe WG, Sabiston DC. Pulmonary embolism. *Anesthesiology.* 1969;30(2):252. Doi: 10.1097/00000542-196902000-00031.

10. Sabiston DJ, Wolfe WG. Experimental and clinical observations on the natural history of pulmonary embolism. *Ann Surg.* 1968;168(1):1-15. Doi: 10.1097/00000658-196807000-00001.

11. Лецинская О.В. / Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерно-томографической ангиопульмонографией, в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / Лецинская О.В., Кудряшова Н.Е., Мигунова Е.В. и др. // Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения: материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с междунар. участием (Москва, 19–20 октября 2018 г.). – М.: МОО НПО ВММ, 2018. – С. 179–180. [Leshchinskaya OV, Kudryashova NE, Migunova EV, Kungurtsev EV, Nikitina OV, Sinyakova OG, Nefedova GA, Kokov ML. Perfusion single-photon emission computed tomography combined with computed tomographic angiopulmonography in the diagnosis of pulmonary embolism. In the collection. *The role of emergency hospitals and research institutes in reducing preventable mortality among the population. Proceedings of the 4th Congress of Emergency Medicine Physicians with international participation (Moscow, 19–20 October 2018).* Moscow, 2018:179-180. (In Russ.)].

12. Завадовский К.В., Гуля М.О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: возможности радионуклидных методов диагностики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 17–23. [Zavadovsky KV, Gulya MO. Chronic postembolic pulmonary embolism: the role of radionuclide imaging. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(1):17-23. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-17-23.

13. Лукина О.В. Лучевая диагностика тромбоэмболии легких у больных с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 65–70. [Lukina OV. Radiologic diagnosis of pulmonary embolism in patients with emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2013;12(1):65-70. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-1-65-70.

14. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of

Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2016; 151(3):544-554. Doi: 10.1016/j.chest.2016.07.034.

15. Bertoletti L, Couturaud F, Sanchez O, Jimenez D. Pulmonary Embolism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(8):809-815. Doi: 10.1055/s-0042-1756190.

16. Yang R, Liu G, Deng S. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2021; 7(3):149-156. Doi: 10.1016/j.cdtm.2021.04.001.

17. Bertoletti L, Coutureau F, Sanchez O, Jimenez D. Pulmonary embolism and chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(8):809-815. Doi: 10.1055/s-0042-1756190.

18. Jackson K, Aujayeb A. Pleural effusion in pulmonary embolism: a single center experience. *Treatment.* 2020;12(12):e11942. Doi: 10.7759/cureus.11942.

19. Прогнозирование и лечение тромбоэмболии легочной артерии / Бабушкина Г., Губаева А., Якупова Д., Пилушин В. // Врач. – 2019. – Т. 30, № 9. – С. 45–47. [Babushkina G, Gubaeva A, Yakupova D, Pilyushin V. Prediction and treatment of pulmonary embolism. *Doctor.* 2019;30(9):45-47. (In Russ.)]. Doi: 10.29296/25877305-2019-09-08.

20. Эккардт Э.В. Значение биомеханики дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике бронхообструктивного синдрома // Бюлл. Сиб. Мед. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 106–109. [Eckardt EV. The importance of respiratory biomechanics and high-resolution computed tomography in the diagnosis of broncho-obstructive syndrome. *Bull Sib Med.* 2010;9(3):106-109. (In Russ.)]. Doi: 10.20538/1682-0363-2010-3-106-109.

Информация об авторах

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник НКЦ лучевой диагностики и лучевой терапии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры рентгенологии и радиационной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1888-277X.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Zolotnitskaya Valentina P. – MD, Professor, Head, Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Amosov Viktor I. – PhD, Professor, Head of radiology and radiation medicine department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1888-277X.

Vlasov Timur D. – MD, Professor, Head, Department of Pathological Physiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.