



Учредители:
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
ООО «СП Минимакс»

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 18

2019

№ 3 (71)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

С. И. Андриевских, Г. Г. Хубулава
Микроваскулярная дисфункция миокарда
у больных с ишемической болезнью сердца
и способы ее коррекции

5

S. I. Andrievskikh, G. G. Khubulava
Microvascular dysfunction of myocardium
in patients with ischemic heart disease
and ways of its correction

М. М. Галагудза, Д. Л. Сонин, И. В. Александров
Гибернация миокарда: молекулярные механизмы,
клиническая значимость и методы диагностики

9

M. M. Galagudza, D. L. Sonin, I. V. Aleksandrov
Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical
significance and diagnostic methods

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Е. К. Гаврилов, Х. Л. Болотоков, Е. А. Бабинец
Морфометрические характеристики состоятельных
проксимальных клапанов большой подкожной
и бедренной вены *in vivo* по данным
ультразвукового ангиосканирования

16

E. K. Gavrilov, H. L. Bolotokov, E. A. Babinets
Morphometric characteristics of competent proximal
valves of the great saphenous vein and superficial
femoral vein *in vivo* according to ultrasound
angioscanning data

**А. А. Шилов, Н. А. Кочергин, В. И. Ганюков,
А. Н. Коков, К. А. Козырин, А. А. Короткевич,
О. Л. Барбараш**
Сопоставимость данных сцинтиграфии
с результатами коронарографии
после хирургической реваскуляризации миокарда

23

**A. A. Shilov, N. A. Kochergin, V. I. Ganyukov,
A. N. Kokov, K. A. Kozyrin, A. A. Korotkevich,
O. L. Barbarash**
Comparability of scintigraphy data with coronary
angiography after surgical myocardial revascularization

**Д. А. Старчик, К. Л. Козлов, А. Н. Шишкевич,
С. С. Михайлов, З. М. Абдуллаев, О. О. Воликов,
Е. И. Уманцев, Е. Ю. Бессонов**
Изучение особенностей бифуркационного
стентирования венечных артерий на анатомических
препаратах с помощью эпоксидной пластинации

29

**D. A. Starchik, K. L. Kozlov, A. N. Shishkevich,
S. S. Mikhailov, Z. M. Abdullaev, O. O. Volikov,
E. I. Umancev, E. J. Bessonov**
Morphological studies of stented coronary artery
bifurcations on anatomical preparations of the heart

**А. О. Маричев, С. В. Даценко, О. В. Дейнега,
Е. А. Кабакова, Е. С. Курскова, Д. М. Ташханов,
А. М. Радовский, Л. И. Карпова, Н. Р. Абуталимова,
В. К. Гребенник, А. Е. Баутин**
Этиологические факторы и клиническая значимость
метаболического ацидоза после операций
на сердце, выполненных в условиях искусственного
кровообращения

**А. В. Светликов, Г. Г. Хубулава, А. И. Ермаков,
Л. Б. Гайковая, В. С. Гуревич**
Динамика функциональной активности тромбоцитов
после эндопротезирования аневризм брюшной аорты

**Д. Ю. Романовский, А. М. Волков, А. В. Бирюков,
И. Р. Скибро, А. Г. Бутузов, А. И. Любимов,
В. В. Сизенко, Г. Г. Хубулава**
Оценка интенсивности тканевого дыхания в условиях
искусственного кровообращения на основании
морфологии эритроцитов

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**С. М. Минасян, Я. И. Полешенко, П. Ю. Шубина,
Е. С. Процак, Д. А. Дружининский, М. М. Галагудза,
И. С. Усков, Ю. В. Дмитриев**
Использование методики гетеротопической
трансплантации сердца крысы для исследования
кардиопротективной эффективности
кардиолегических растворов

**Е. Н. Глаголева, Д. Р. Файзуллина, Г. А. Плиско,
Е. Г. Сухорукова, Г. Ю. Юкина, Е. Р. Аравийская,
Е. В. Соколовский, Н. Н. Петрищев**
Оценка эффекта от комбинированного воздействия
местной противовоспалительной терапии (Ивермектин)
и импульсного лазера на красителе (595 нм)
на инициированное LL-37 розацеаподобное
воспаление у мышей

Информация о научных конференциях

И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев
Третья объединенная конференция Европейского
общества по микроциркуляции (ESM) и Европейской
организации сосудистой биологии (EVBO) и XII
конференция «Микроциркуляция и гемореология»

Правила для авторов

35 **A. O. Marichev, S. V. Datsenko, O. V. Deinega,
E. A. Kabakova, E. S. Kurskova, D. M. Tashkhanov,
A. M. Radovsky, L. I. Karpova, N. R. Abutalimova,
V. K. Grebennik, A. E. Bautin**
Etiological factors and clinical value of metabolic
acidosis after cardiac surgery with cardiopulmonary
bypass

44 **A. V. Svetlikov, G. G. Khubulava, A. I. Ermakov,
L. B. Gaikovaya, V. S. Gurevich**
Dynamics of platelets functional activity data in patients
after infrarenal aortic aneurysm stentgrafting

53 **D. Yu. Romanovskiy, A. M. Volkov, A. V. Biryukov,
I. R. Skibro, A. G. Butuzov, A. I. Lyubimov,
V. V. Sizenko, G. G. Khubulava**
Assessment of the tissue respiration intensity after
cardiopulmonary bypass by studying erythrocytes
morphology

Original articles (experimental investigations)

59 **S. M. Minasyan, Ya. I. Poleshenko, P. Yu. Shubina,
E. S. Protsak, D. A. Druzhininsky, M. M. Galagudza,
I. S. Uskov, Yu. V. Dmitriev**
The method of heterotopic rat heart transplantation for
investigation the cardioprotective efficacy
of cardioplegic solutions

68 **E. N. Glagoleva, D. R. Faizillina, G. A. Plisko,
E. G. Sukhorukova, G. Yu. Yukina, E. R. Araviiskaia,
E. V. Sokolovsky, N. N. Petrishchev**
Evaluation of the effect of the combined effects
of local anti-inflammatory therapy (Ivermectin)
and a pulsed dye laser (595 nm) on LL-37 induced
rosacea-like inflammation on mice

Information about scientific conferences

78 **I. A. Tikhomirova, A. V. Muravyov**
3rd Joint Meeting of the European Society
for Microcirculation (ESM) and the European Vascular
Biology Organization (EVBO) and XII Conference
«Microcirculation and Hemorheology»

81 Author guidelines

Regional hemodynamics and microcirculation

Editor-in-chief

N. N. Petrishchev (Saint-Petersburg, Russia).

Vice Editor

T. D. Vlasov (Saint-Petersburg, Russia).

Senior Associate Editor

S. N. Tultseva (Saint-Petersburg, Russia).

Associate Editors

V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia),

N. A. Bubnova (Saint-Petersburg, Russia),

M. M. Galagudza (Saint-Petersburg, Russia),

D. P. Dvoretzky (Saint-Petersburg, Russia),

A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),

G. G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia),

V. A. Tsyrlin (Saint-Petersburg, Russia),

E. V. Shlyakhto (Saint-Petersburg, Russia).

Editorial Board

V. V. Banin (Moscow, Russia),

E. R. Barantsevich (Saint-Petersburg, Russia),

N. A. Belyakov (Saint-Petersburg, Russia),

Jarle Vaage (Oslo, Norway),

A. Yu. Vasilyev (Moscow, Russia),

I. A. Vozniuk (Saint-Petersburg, Russia),

A. V. Gavrilenko (Moscow, Russia),

I. P. Dudanov (Petrozavodsk, Russia),

O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia)

V. I. Kozlov (Moscow, Russia),

V. B. Koshelev (Moscow, Russia),

A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),

V. E. Milyukov (Moscow, Russia),

K. M. Morozov (Moscow, Russia),

V. S. Nikiforov (Saint-Petersburg, Russia),

Axel Pries (Berlin, Germany),

Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal)

D. A. Starchik (Saint-Petersburg, Russia),

S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),

S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),

A. N. Shishkin (Saint-Petersburg, Russia)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. — главный редактор

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Власов Т. Д. — заместитель главного редактора

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — ответственный секретарь

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Амосов В. И. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),

чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),

чл.-корр. РАН, профессор Дворецкий Д. П. (Санкт-Петербург),

д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),

акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),

д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),

профессор Вааге Г. (Осло, Норвегия),

чл.-корр. РАН, профессор Васильев А. Ю. (Москва),

д. м. н., профессор Вознюк И. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Гавриленко А. В. (Москва),

чл.-корр. РАН, профессор Дуданов И. П. (Петрозаводск),

д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),

д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),

д. м. н., профессор Милюков В. Е. (Москва),

д. м. н., профессор Морозов К. М. (Москва),

д. м. н., профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),

профессор Прис А. (Берлин, Германия),

профессор Салдана Карлота (Лиссабон, Португалия),

д. м. н. Старчик Д. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Терновой С. К. (Москва),

чл.-корр. РАН, профессор Ткаченко С. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Шишкин А. Н. (Санкт-Петербург).

РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Издательство ООО «СП Минимакс»

197376, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 7

Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.

Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 23.08.2019 г.

Формат: А4

Печать офсетная

Тираж 1000

Заказ № 178

Дорогие читатели!



Вы держите в руках очередной номер журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция». Несмотря на колоссальные усилия всей медицинской общественности, заболевания сердечно-сосудистой системы, а особенно ишемическая болезнь сердца, продолжают оставаться основной причиной смертности во всем мире. Именно поэтому основным лейтмотивом этого номера является проблема патофизиологии и лечения ишемической болезни сердца. Заметной тенденцией последних лет стало увеличение числа больных с микроваскулярной дисфункцией миокарда, лечение которых представляет определенные трудности. Подходы в диагностике и лечении таких пациентов представлены в одном из обзоров. Важное значение для клинической практики имеет оценка жизнеспособности миокарда в условиях его гипоперфузии. Выявление жизнеспособного миокарда, но находящегося в условиях гибернации, позволяет спрогнозировать успех предстоящей реваскуляризации миокарда. Несмотря на значительный интерес к этой проблеме, механизмы гибернации миокарда и методы ее оценки изучены еще

недостаточно, и этой теме посвящен второй обзор предлагаемого вам номера журнала. Использование неинвазивных радионуклидных методов полезно не только для диагностики гибернированного миокарда, но и в оценке результатов реваскуляризации миокарда и принятии дальнейшего клинического решения, о чем говорится в статье А. А. Шилова и др. Одним из наиболее распространенных методов лечения ишемической болезни сердца является стентирование венечных артерий. Поражения крупных бифуркаций коронарных артерий является предметом дискуссий о выборе метода лечения – хирургического или эндоваскулярного. Анатомическое изучение стентирования подобных поражений на пластинированных препаратах стало предметом изучения для авторов во главе с Д. А. Старчиком.

Использование искусственного кровообращения для выполнения аортокоронарного шунтирования и других методов лечения значительно расширило возможности кардиохирургов, но вместе с этим появились и проблемы, связанные с этим методом лечения, о чем говорится в статьях А. О. Маричева и др., Д. Ю. Романовского и др.

Эндопротезирование аневризм аорты стало очень популярным в последнее десятилетие, но и этот метод лечения связан с определенными проблемами в послеоперационном периоде. А. В. Светликов и др. изучили изменения функциональной активности тромбоцитов после эндопротезирования аорты.

Варикозная болезнь является чуть ли не самым распространенным заболеванием сосудистой системы, а ультразвуковое исследование вен нижних конечностей вошло в стандарты обследования таких пациентов. Статья Е. К. Гаврилова и др. должна быть интересна не только клиницистам, но и анатомам, патофизиологам и другим специалистам, занимающимся изучением венозной гемодинамики.

Номер был бы неполным без экспериментальных работ, представленных в статьях С. М. Минасяна и др., Е. Н. Глаголевой и др.

Думаю, что интересные статьи, представленные в этом номере, будут полезны широкому кругу клиницистов и ученых, занимающихся проблемами патофизиологии регионарного кровообращения и лечением пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Желаю интересного и продуктивного чтения всем получателям журнала, а авторам и издателям его выражаю искреннюю благодарность.

Заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова, академик РАН, профессор *Г. Г. Хубулава*

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8

С. И. АНДРИЕВСКИХ¹, Г. Г. ХУБУЛАВА²

Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия

454003, Россия, г. Челябинск, пр. Героя России Родионова Е. Н., д. 2

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

e-mail: astas76@list.ru

Статья поступила в редакцию 11.04.19; принята к печати 12.07.19

Резюме

Современные успехи медикаментозного и хирургического лечения ишемической болезни сердца, к сожалению, не решают всего арсенала проблем, связанных с нарушением микроциркуляторной перфузии миокарда. Предложенные методы воздействия на микроваскулярную дисфункцию ишемизированного миокарда, к которым, в том числе, относятся клеточная кардиомиопластика и лазерная тунелизация миокарда, оказывают относительно непродолжительный позитивный эффект. Для более успешного применения этих современных подходов существенную роль играет повышение компенсаторно-репаративных возможностей у этих больных. Положительный результат лечения в таком случае может быть достигнут применением пред- и послеоперационной иммунокоррекции, поскольку все эти процессы носят иммунообусловленный характер.

Ключевые слова: микроваскулярная дисфункция, трансмиокардиальная лазерная тунелизация, иммунокоррекция

Для цитирования: Андриевских С. И., Хубулава Г. Г. Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(3): 5–8. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8.

UDC 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8

S. I. ANDRIEVSKIKH¹, G. G. KHUBULAVA²

Microvascular dysfunction of myocardium in patients with ischemic heart disease and ways of its correction

¹ Federal center for cardiovascular surgery, Russia, Chelyabinsk

2 Hero of Russia Rodionov E. N. street, Chelyabinsk, Russia, 454003

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg

6 Akademiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044

e-mail: astas76@list.ru

Received 11.04.19; accepted 12.07.19

Summary

Modern advances in the medical and surgical treatment of coronary heart disease (CHD), unfortunately, will not solve the entire arsenal of problems, associated with impaired microcirculatory myocardial perfusion. The proposed methods of influence on microvascular dysfunction of the ischemic myocardium, including cell cardiomyoplasty and laser myocardial tunneling, include a relatively short-lasting positive effect. For a more successful application of these modern approaches, an increase in the compensatory-reparative capabilities in these patients plays a significant role. A positive result of treatment, in this case, can be achieved by applying pre- and postoperative immunocorrection, since all these processes are immuno-conditioned.

Keywords: micro vascular dysfunction, transmyocardial laser revascularization, immune correction

For citation: Andrievskikh S. I., Khubulava G. G. Microvascular dysfunction of myocardium in patients with ischemic heart disease and ways of its correction. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019; 18(3): 5–8. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-5-8. (In Russ).

Хроническая сердечная недостаточность, субстратом которой является кардиосклероз, как наиболее частый исход ишемической болезни сердца по сей день является серьезнейшей социальной проблемой. Больше половины смертей приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), и эта доля, в отличие от западных стран, имеет тенденцию к росту [1].

Нужно отметить, что субстратом таких патологических состояний является не только поражение крупных магистральных артерий коронарной системы, но и дисфункция микрососудистой системы. Причем год от года тенденции к уменьшения микрососудистых и дистальных поражений сосудистой системы не наблюдается, а, скорее, наоборот [2].

Более того, именно выраженная микроваскулярная дисфункция является субстратом для развития тяжелых форм ишемической болезни сердца.

Патофизиологии микрососудистого русла при ИБС и развившейся сердечной недостаточности отводится очень важное значение в последние годы. Скажем, V. Murthy et al. [3] отметили, что ИБС – это спектр поражений коронарных артерий, не ограниченный обструктивными бляшками в эпикардиальных артериях, выявляемых при коронарографиях. Сюда входят и анатомические, и функциональные поражения малых коронарных сосудов, и это чрезвычайно важно понимать, поскольку эти сосуды контролируют объем и распределение крови в миокарде.

Известно, что сосудистое русло миокарда делится на сосудистую систему кондуктивного типа, к которому относят эпикардиальные артерии диаметром более 400 микрон. Артериолы и прекапилляры являются сосудами резистивного типа. За обеспечение адекватной перфузии миокарда отвечают резистивные сосуды – именно микроциркуляторное русло является основным местом регуляции коронарного кровотока [4].

Общая резистентность коронароартериального русла складывается из трех компонентов: резистентность эпикардиальных сосудов (первый уровень), мелких артерий и артериол (второй уровень) и сети интрамиокардиальных капилляров (третий уровень) [5]. Именно блокирование кровотока на втором и третьем уровнях имеет важнейшее значение в понимании механизмов, отвечающих за эффективность всех видов хирургического воздействия у пациентов с ИБС.

Одним из основных компонентов микроваскулярной недостаточности ишемизированного миокарда является дисфункция эндотелия. При данном состоянии происходит дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных, с одной стороны (оксид азота (NO_2), простациклина, тканевого активатора плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелина, супероксид-аниона, тромбосана A2, ингибитора тканевого активатора плазминогена) [6, 7].

По мере усугубления эндотелиальной дисфункции определяющей находкой как при стабильной, так и нестабильной стенокардии, будет вазоконстрикция. Как полагает M. Marzilli [8], микроциркуляторная дисфункция, выражающаяся главным образом в вазоконстрикции, – это основной патогенетический механизм ИБС и кардиомиопатий.

По наблюдениям J. M. Muller-Delp [9], у целого ряда пациентов увеличение кровотока по стенозированным эпикардиальным артериям с помощью коронарного шунтирования или стентирования возможно только при условии адекватной дилатации артериол и увеличении емкости коронароартериолярного русла. Таким образом, спазм и высокое сопротивление микрососудистого русла миокарда являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечных событий после прямых методов реваскуляризации миокарда [10, 11].

Распространенность дисфункции микроциркуляторного русла в группе пациентов с ИБС очень велика

и, по данным разных авторов, встречается в более чем 50 % случаев [3, 10]. Причем данная структурно-функциональная патология чаще встречается в женской популяции.

Таким образом, на сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что пациенты с микроциркуляторной дисфункцией имеют худшие исходы, чем без нее [12].

В этой связи является логичным поиск вариантов коррекции данной дисфункции терапевтическими и дополнительными хирургическими методами. И одним из таких перспективных и достаточно эффективных подходов в последние годы стало применение лазерного излучения именно для стимуляции локального ангиогенеза ишемизированного миокарда.

Применение различных типов лазеров для выполнения непрямого реваскуляризации миокарда в настоящее время получило достаточно широкое распространение. В научных центрах, где занимаются этой проблемой, накоплен достаточный опыт экспериментальных исследований и клинических наблюдений по оценке эффективности воздействия лазерного излучения на кровообращение миокарда при его хронической ишемии [4].

Вызывая денервацию и васкулогенез, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР) чаще рассматривается как адьюнктивная процедура при выполнении коронарного шунтирования при невозможности эффективно реваскуляризовать дистально пораженные коронарные бассейны [13]. Вазоплегия и, как следствие, дилатация микрососудистого русла способствуют поддержанию устойчивой проходимости шунтов, начиная с конечных этапов операции, тем самым улучшая перфузию и определяя быстрое восстановление сердечного индекса.

В то же время необходимо понимать, что лазерная тунелизация миокарда в некоторых случаях используется у тяжелой категории пациентов с высоким функциональным классом стенокардии, порой рефракторной к медикаментозной терапии, и содержит ряд потенциальных рисков, превышающих пользу от самой процедуры и требует крайне внимательного отбора пациентов с дальнейшей оптимизацией подходов [14].

В связи с этим наибольшую практическую значимость применение лазерной тунелизации получило не как изолированная процедура, а именно в комбинированном воздействии при операции коронарного шунтирования, в том числе и с использованием различных аутологических клеточных линий [15].

Безусловно, клеточная терапия в лечении хронической систолической дисфункции миокарда является весьма перспективным и современным направлением в решении столь злободневной проблемы [16]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты множества зарубежных и российских исследований, данный подход не находит повсеместного применения, что связано с необходимостью строгого соблюдения технического регламента консервации и предифференцировки клеточных линий, определенного канцерогенного потенциала некоторых из них, а также отсутствием стабильных отдаленных клинических успехов у данной категории пациентов [14].

Все вышесказанное делает еще более актуальной микроваскулярно-клеточную дисфункцию, происхо-

дующую при ишемической кардиомиопатии. Соответственно, подход к лечению данной патологии должен носить комплексный и порой персонифицированный характер [17].

Необходимо сказать, что все вышеупомянутые методы обращены именно к самой тяжелой категории пациентов с дистальными, диффузными формами поражения коронарных артерий и значимой постинфарктной глобальной и регионарной систолической дисфункцией левого желудочка. И не секрет, что данные патологические состояния являются индивидуальными отклонениями в течении стабильной ишемической болезни сердца на фоне снижения адаптационных свойств всего организма [18].

Значительное отягощающее влияние на прогрессирование клинического ухудшения у больных с ИБС и одновременное поражение магистральных и дистальных артерий коронарного русла оказывает сочетание атеросклероза с диабетической ангиопатией, вторичными васкулитами и прогрессирующей соединительно-тканной дисплазией [19, 20].

В настоящее время хорошо доказан взаимно отягощающий характер такого сочетания патологий и, ввиду их иммунообусловленности, проводятся широкие исследования иммунологических аспектов этих процессов, апробация в клинике целых направлений с использованием иммунологических средств в дополнение к базовым методам лечения [10, 21, 22].

В то же время, даже столь обнадеживающий комплексный подход решения данной проблемы не может решаться только техническими средствами и требует определенных терапевтических мероприятий в предоперационной подготовке пациентов с тяжелыми формами ишемической болезни сердца. В большинстве случаев развитие таких форм обусловлено взаимно отягощающим сочетанием этиопатогенетических факторов в современных проявлениях сердечно-сосудистого патоморфоза [23, 24]. В этом отношении существенное негативное влияние на макро-микроваскулярное русло и снижение компенсаторно-репаративных возможностей у пациентов с ИБС оказывает сочетание атеросклероза с метаболическим синдромом при сахарном диабете [26], прогрессирующей соединительно-тканной дисплазии [23], вторичными недифференцированными васкулитами [20, 26].

Существенную роль в повышении компенсаторно-репаративных возможностей у этих больных может играть иммунокоррекция. Использование в практике сердечно-сосудистого хирурга иммунологических подходов в дополнение к другим современным средствам, стабилизирующих патоморфоз у больных сердечно-сосудистого профиля, в том числе и при ИБС, вполне реален, эффективен и безопасен [27].

На сегодняшний день нет сомнений в необходимости комплексного подхода в современном лечении ИБС у хирургических больных, и уже совершенно очевидно, что за проявлениями ИБС, кроме поражений эпикардиальных артерий, отвечают и микрососуды коронарного русла, коллективно контролирующие объем и распределение крови в миокарде.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что число больных с комбинированными

поражениями микроваскулярного русла миокарда прогрессивно увеличивается и проблема комплексной реваскуляризации в этих ситуациях далека от окончательного разрешения. По имеющимся на сегодняшний день данным, одним из перспективных направлений являются иммунокорректирующие воздействия и совершенствование методов лазерной туннелизации миокарда у этой тяжелой категории пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Вишневецкий А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демограф. обозрение. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 6–34. [Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic review. 2016;3(1):6–34. (In Russ.)].
2. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с. [Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. Moscow, Media Medica, 2008:324. (In Russ.)].
3. Murthy V, Naya M, Taqueti V et al. Effects of gender on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518–2527. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
4. Беришвили И. И. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация. Вторая жизнь: в 2 т. – М.: ГЕОС, 2016. [Berishvili II. Tranmyocardial laser revascularisation. Second life. In 2 volumes. Moscow, GEOS, 2016. (In Russ.)].
5. Kern MJ, Lerman A, Bech J-W et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on diagnostic and interventional cardiac catheterization, council on clinical cardiology. *Circulation*. 2006;114:1321–1341. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177276.
6. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Е. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100–104. [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FE. Endothelial dysfunction in heart failure: possibilities of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Cardiology. 2011;(5):100–104. (In Russ.)].
7. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Донаканян С. А. и др. Состояние NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока после интервенционного и хирургического лечения идиопатической формы фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2013. – № 3. – С. 136–143. [Bokeria LA, Bokeria OL, Donakyan SA et al. State of no-dependent autoregulation of tissular blood flow after interventional and surgical treatment of idiopathic atrial fibrillation. Annals of arrhythmology. 2013;(3):136–143. (In Russ.)]. Doi: 10.15275/annaritm.2013.3.3.
8. Marzilli M. Coronary microcirculation: the new frontier in coronary artery disease. *Heart Metab*. 2008;38:23–25.
9. Muller-Delp JM. The coronary microcirculation in health and disease. *ISRN Physiol*. 2013; Article ID: 238979:24. Doi: 10.1155/2013/238979.
10. Li T, Vabadarajan P, Rechenmacher S et al. Abstract 1206: Survival patterns in patients with coronary microvascular dysfunction. *Circulation*. 2008;118:10085–1086.

11. Kranenburg van M, Margo M, Thiele H et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014 Sep;7(9):930–939. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
12. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:2825–2832. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.
13. Беришвили И. И., Игнатьева Ю. В., Семенов М. Х. и др. Влияет ли трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация на результаты операций у больных ишемической болезнью сердца с диффузным атеросклеротическим поражением коронарных артерий? // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 52–61. [Berishvili II, Ignat'eva YuV, Semenov MKh, Khvichiya LE, Gusev PV, Vakhromeeva MN. Does transmyocardial laser revascularization influence the outcomes of surgery in patients with ischemic heart disease with diffuse coronary atherosclerosis? *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2013;14(6):52–61. (In Russ.)].
14. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015;2:CD003712. Doi: 10.1002/14651858.cd003712.pub3.
15. Чернявский А. М., Фомичев А. В., Чернявский М. А. и др. Сравнительная характеристика эффективности методов непрямой реваскуляризации миокарда в хирургии ишемической болезни сердца // Патология кровообращения и кардиохирург. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 15–20. [Chernyavsky AM, Fomichev AV, Chernyavsky MA, Bondar VYu, Sergeevichev DS. Comparative characteristics of the effectiveness of the methods of indirect myocardial revascularization in surgery of coronary heart disease. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2013;17(1):15–20. (In Russ.)]. Doi: 1681-3472-2013-1-15-20.
16. Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Кравчук В. Н. и др. Направления клеточной терапии в лечении сердечной недостаточности // Вестн. Рос. военно-мед. акад. – 2016. – № 2 (54). – С. 223–229. [Khubulava GG, Kozlov KL, Kravchuk VN, Shishkevich AN, Mikhailov SS, Lukjanov NG. Directions of cell therapy in the treatment of heart failure. *Messenger of Russian military medical academy*. 2016;2(54):223–229. (In Russ.)].
17. Андриевских И. А., Лукин О. П., Погорелов Д. Е. Нестабильный патоморфоз, иммунокоррекция и профилактика осложнений в сердечно-сосудистой хирургии // Клиническая физиология кровообращения. – 2012. – № 4. – С. 19–24. [Andrievskikh IA, Lukin OP, Pogorelov DE. Unstable patomorfosis, immune correction and complication prophylactic in cardio-vascular surgery. *Clinical Physiology of Circulation*. 2012;(4):19–24. (In Russ.)].
18. Horvath KA, Greene R, Belkind N et al. Left ventricular functional improvement after transmyocardial laser revascularization. *Ann. Thorac. Surg*. 1998;66:721–725. Doi: 10.1016/s0003-4975(98)00735-8.
19. Вторушина В. В., Сотникова Н. Ю., Горожанина Т. З. Состояние иммунной системы новорожденных детей с дисплазией соединительной ткани сердца // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 377–378. [Vtorushina VV, Sotnicova NYu, Goroganina TZ. The state of the immune system of newborns with connective tissue dysplasia of the heart. *Medical immunology*. 2004;6(3–5):377–378. (In Russ.)].
20. Насонов Е. Л., Бектова Т. В. Рекомендации по лечению системных васкулитов. URL: <http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec24.pdf> (дата обращения 04.08.2016). [Nasonov EL, Bektova TV. Recommendations for the treatment of systemic vasculitis. (In Russ.). Available at: <http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec24.pdf> (accessed 04.08.2016).].
21. Баранов А. А. Рекомендации по ведению больных васкулитами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Соврем. ревматология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 5–9. [Baranov AA. Management recommendations for patients with vacuities (Based on recommendations of European anti reumatological League). *Modern Rheumatology J*. 2009;3(2):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2009-531.
22. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. – М.: Мир, 2008. – 135 с. [Tsinkernagel R. *Fundamentals of immunology*. Moscow, Mir, 2008:135. (In Russ.)].
23. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК. – М., 2012. – 78 с. [Inherited connective tissue disorders. Russian recommendations RSCO. Moscow, 2012:78. (In Russ.)].
24. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с. [Serov VV, Shekhter AB. *Connective tissue (functional morphology and general pathology)*. Moscow, Medicine, 1981:312. (In Russ.)].
25. Стрижаков Л. А., Моисеев С. В., Коган Е. А. и др. Факторы риска атеросклероза и клинико-морфологические сопоставления при системных васкулитах // Научно-практ. ревматология. – 2012. – № 4. – С. 18–23. [Strizhakov LA, Moiseyev SV, Kogan EA et al. Risk factors for atherosclerosis and clinical and morphological comparisons with systemic vasculitis. *Rheumatology Science & Practice*. 2012;(4):18–23. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-1106.
26. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтера, 2004. – 440 с. [Nasonov EL. *Antiphospholipid syndrome*. Moscow, Littera, 2004:440. (In Russ.)].
27. Байракова Ю. В., Григорьев А. М., Баздырев Е. Д. и др. Роль субклинического воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после коронарного шунтирования // Ишем. болезнь сердца. – 2013. – № 3. – С. 18–22. [Bairakova AM, Grigoriev AM, Bazdyrev ED et al. The role of subclinic inflammation in development of cardiovascular complications in CABG patients. *Ischemic heart disease*. 2013;(3):18–22. (In Russ.)].

Информация об авторах:

Андриевских Станислав Игоревич – канд. мед. наук, зав. кардиохирургическим отделением № 1 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: astas76@list.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник 1-й кафедры хирургии усовершенствования врачей имени академика П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

Author information

Andrievskikh Stanislav I. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiac Surgery Department № 1, Federal Centre of cardiovascular surgery, Chelyabinsk, e-mail: astas76@list.ru.

Khubulava Gennadii G. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the 1st Department of Surgery of the Advanced Medical School named after Academician P. A. Kupriyanov Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15

М. М. ГАЛАГУДЗА, Д. Л. СОНИН, И. В. АЛЕКСАНДРОВ

Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.19; принята к печати 19.07.19

Резюме

Гибернация миокарда – стойкое угнетение сократимости жизнеспособного миокарда левого желудочка, возникающее вследствие его гипоперфузии. Важнейшим проявлением гибернации является сохранение жизнеспособности миокарда на тканевом уровне. В основе этого явления лежат три основных механизма: 1) метаболическая адаптация миокарда, проявляющаяся усиленным захватом глюкозы; 2) активация генетической программы выживания кардиомиоцитов; 3) программируемая клеточная гибель, т. е. аутофагия и апоптоз кардиомиоцитов. Методы диагностики жизнеспособного миокарда включают стресс-эхокардиографию с добутамином, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда, позитронно-эмиссионную томографию, магнитно-резонансную томографию и электромеханическое картирование. В клиническом аспекте наличие и объем жизнеспособного миокарда учитываются при решении вопроса о реваскуляризации у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий без вовлечения передней нисходящей артерии, а также у больных со значительным снижением глобальной сократительной функции миокарда, когда оперативное вмешательство может привести к увеличению фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: гибернация миокарда, жизнеспособный дисфункцирующий миокард, ишемическая болезнь сердца, гипоперфузия, реваскуляризация миокарда

Для цитирования: Галагудза М. М., Сонин Д. Л., Александров И. В. Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):9–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15.

UDC 616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15

М. М. GALAGUDZA, D. L. SONIN, I. V. ALEKSANDROV

Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods

Almazov National Medical Research Centre, Russia, St. Petersburg
2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341
e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 17.05.19; accepted 19.07.19

Summary

Myocardial hibernation is a persistent inhibition of contractility of the viable myocardium of the left ventricle, resulting from its hypoperfusion. The most important manifestation of hibernation is the preservation of the viability of the myocardial tissue. This phenomenon is based on three main mechanisms: 1) myocardial metabolic adaptation, manifested by enhanced glucose uptake; 2) activation of the cardiomyocyte death gene program; 3) programmed cell death, i. e. autophagy and apoptosis of cardiomyocytes. Methods for diagnosing viable myocardium include dobutamine stress echocardiography, single photon emission computed tomography of the myocardium, positron emission tomography, magnetic resonance imaging and electromechanical mapping. In the clinical aspect, the presence and volume of viable myocardium are taken into account when addressing the issue of revascularization in patients with one- and two-vessel coronary artery disease without involvement of the anterior descending artery, as well as in patients with a significant decrease in the global myocardial contractile function, when surgery can lead to an increase in the left ventricular ejection fraction.

Keywords: myocardial hibernation, viable dysfunctional myocardium, ischemic heart disease, hypoperfusion, myocardial revascularization

For citation: Galagudza M. M., Sonin D. L., Aleksandrov I. V. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(3):9–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15. (In Russ.).

Введение

Гибернация миокарда – стойкое угнетение сократимости жизнеспособного миокарда левого желудочка (ЛЖ), возникающее вследствие его гипоперфузии.

Термин «гибернация» заимствован из зоологии и обозначает адаптивное снижение потребления энергии в условиях сниженного ее поступления. Впервые этот термин в отношении миокарда был применен

G. A. Diamond et al. в 1978 г. [1]. Феномен гибернации миокарда, в отличие от других постишемических состояний миокарда (станнирования, no-reflow и др.), первоначально был обнаружен в клинических условиях, а не являлся экспериментальной находкой. В 1985 г. американский исследователь S. Rahimtoola [2], проанализировав результаты реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), обнаружил, что у ряда больных выявляемая сократительная дисфункция ЛЖ имеет обратимый характер и исчезает после успешной реваскуляризации. По этим результатам был сделан вывод о том, что такая сократительная дисфункция не является проявлением необратимого ишемического повреждения миокарда, а представляет собой адаптивное угнетение сократимости в ответ на снижение кровотока с сохранением жизнеспособности миокарда. Как следствие, при гибернации нет характерного для ишемии дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его кровоснабжения. Таким образом, снижение кровотока в гибернирующем миокарде не может расцениваться как состояние ишемии. В данном случае правильнее говорить не об ишемии, а о гипоперфузии миокарда. С другой стороны, не исключено, что процесс перехода миокарда в «спящее» состояние в результате ограничения коронарного кровотока включает кратковременную инициальную фазу ишемизации [3]. Восстановление полноценного кровоснабжения участка миокарда, находящегося в состоянии гибернации, приводит к полному восстановлению его сократимости. Важно, что это должно происходить своевременно, т. е. до наступления необратимых изменений в ультраструктуре сократительного аппарата кардиомиоцитов, закономерно возникающих при длительной гибернации.

Несмотря на значительный интерес к данной проблеме, механизмы гибернации миокарда изучены недостаточно. Гибернация миокарда возникает в двух вариантах – остром (краткосрочном) и хроническом.

Механизмы краткосрочной и хронической гибернации

В экспериментальных условиях краткосрочная гибернация возникает в случае, когда степень снижения притока крови составляет не более 75 %. Таким образом, при сохранении 25 % объема притекающей крови кардиомиоциты могут сохранить жизнеспособность и не погибнуть в течение достаточно длительного времени при условии сокращения их метаболических потребностей, прежде всего, из-за снижения сократимости миокарда в участке с ограниченной коронарной перфузией. В качестве возможных механизмов снижения сократимости миокарда при острой ишемии рассматривают нарушение захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом, снижение чувствительности миофибрилл к Ca^{2+} и накопление неорганического фосфата [3]. Каждый из перечисленных механизмов отчасти объясняет ограничение сократительной активности миокарда при снижении притока крови. Таким образом, снижение сократимости миокарда, индуцированное острой ишемией, можно рассматривать как адаптивную реакцию,

направленную на сохранение жизнеспособности миокарда в условиях ограничения притока крови [4].

Хроническая гипоперфузия также приводит к гибернации миокарда [5]. Этот вариант гибернации был описан первым, и именно он чаще всего наблюдается у больных ИБС. В кардиомиоцитах хронически гибернирующего миокарда выявляются следующие характерные ультраструктурные изменения.

1. Уменьшение содержания белков цитоскелета и сократительного аппарата [6–8]. В то же время проявления миолиза с потерей более 10 % миофибрилл в миоците были обнаружены на модели гибернации у свиней не только в зоне гипоперфузии, но и в соседних участках миокарда с нормальным кровоснабжением [9].

2. Повышение содержания гликогена [6]. Зерна гликогена преимущественно локализуются на месте утраченных миофибрилл, в особенности в перинуклеарной области [10].

3. Появление признаков дедифференцировки кардиомиоцитов (эмбрионального фенотипа клеток). Так, иммуноцитохимическими методами выявили в кардиомиоцитах человека, полученных из зон гибернации, отсутствие экспрессии ядерных белков ламинов А и С [11]. При этом экспрессия ламина В2 в гибернирующих кардиомиоцитах была повышенной, что характерно для эмбриональных мышечных клеток. Дополнительными признаками эмбрионального фенотипа гибернирующих кардиомиоцитов являются дисперсия ядерного гетерохроматина и особый характер внутриклеточного распределения белка тайтина [12].

4. Увеличение числа митохондрий с изменением их формы и ультраструктуры. В частности, отмечается уменьшение числа зон контактов между внутренней и наружной мембраной митохондрий, а также уменьшение числа крист [3].

5. Нарушения межклеточной коммуникации, а именно – уменьшение экспрессии коннексина 43 в области вставочных дисков, что приводит к нарушению процесса распространения импульса и электро-механической дисфункции [13].

Все эти изменения могут быть частично обратимыми и не приводят к наиболее тяжелому последствию ишемии – некрозу. Существенные изменения при хронической гибернации миокарда наблюдаются и в интерстиции. В частности, происходит увеличение интерстициальных пространств с накоплением в них коллагена I и III типов, а также фибронектина [14] и тенацина [15]. Кроме того, в интерстиции увеличивается число виментинпозитивных клеток, т. е. фибробластов и эндотелиоцитов. Фиброз интерстиция некоторыми авторами трактуется как исход воспалительных изменений в гибернирующем миокарде. Так, в зонах гибернации было обнаружено повышенное число мононуклеарных лейкоцитов [16].

Важнейшим проявлением гибернации является сохранение жизнеспособности миокарда на тканевом уровне. В основе этого явления лежат три основных механизма: 1) метаболическая адаптация миокарда, проявляющаяся усиленным захватом глюкозы; 2) активация генетической программы выживания кардиомиоцитов; 3) программируемая клеточная гибель, т. е. аутофагия и апоптоз кардиомиоцитов.

Захват глюкозы в зоне гибернирующего миокарда существенно выше, чем в зонах нормальной перфузии [17], причем интенсивность поглощения глюкозы гибернирующими кардиомиоцитами дополнительно усиливается после инотропной стимуляции. Отражением повышенного захвата глюкозы является усиленное накопление гликогена в кардиомиоцитах. Более того, гибернирующий миокард претерпевает метаболическую перестройку, в соответствии с которой глюкоза становится основным источником энергии [18]. Предполагается, что такой метаболический паттерн наиболее целесообразен в условиях значительной гипоперфузии, поскольку обеспечивает более эффективное образование энергии в условиях дефицита кислорода [19].

Последние исследования проливают свет на некоторые особенности геномного ответа, возникающего в гибернирующем миокарде. На модели гибернации миокарда у свиней были получены данные об усилении экспрессии генов белка теплового шока 70, ингибитора апоптоза, фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [18]. Все перечисленные белки обладают выраженными цитопротективными свойствами, поэтому их активация в гибернирующем миокарде объясняет его парадоксальную устойчивость к ишемии. Позднее были получены данные об усилении экспрессии вышеперечисленных генов и гена транспортера глюкозы 1 (GLUT1) в гибернирующем миокарде пациентов, которым выполнялась операция аортокоронарного шунтирования. Эти результаты являются блестящим подтверждением гипотезы об активации кардиопротективной генетической программы в гибернирующем миокарде. Также показано, что состояние гибернации с характерными морфологическими и функциональными изменениями в сердце может быть индуцировано у крыс с коронароокклюзионным инфарктом миокарда путем локальной гиперэкспрессии в миокарде фактора пигментного эпителия после лентивирусной трансфекции гена *PEDF* [20].

Интересные данные об особенностях геномного ответа при гибернации были получены у мышей с использованием битрансгенной генетической системы, позволяющей произвольно и обратимо выключать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [21]. В этом случае гибернация являлась следствием обусловленного дефицитом VEGF обратимого уменьшения плотности микрососудов миокарда и гипоксии. Анализ проводился через 6 недель после блокады VEGF на трех уровнях, а именно – мРНК (транскриптом), белок (протеом) и метаболиты (метаболизм), и позволил выявить две фазы процесса – инициальную и стабильную [22]. Фаза инициации характеризовалась гипоксией миокарда и значительным усилением экспрессии КАТФ-каналов и GLUT1, тогда как в стабильной фазе выраженность гипоксии и экспрессии GLUT1 снижалась. Помимо этих изменений, результаты анализа транскриптома и протеома гибернирующего миокарда подтвердили факт повышения экспрессии ферментов гликолитического пути и угнетения экспрессии ферментов, участвующих в β -окислении ЖК и окислительном фосфорилировании. Важной находкой посттрансляционного этапа анализа стало то, что в гибернирующем

миокарде снижается фосфорилирование легкой цепи миозина 2 и тропонина I, несмотря на отсутствие изменений их экспрессии.

Одним из механизмов, участвующих в развитии гибернации миокарда, является аутофагия – усиление деградации белков и органелл кардиомиоцитов в лизосомах [23]. В литературе имеются данные [18], что аутофагия может способствовать поддержанию жизнеспособности гибернирующего миокарда за счет удаления нефункционирующих клеток и перераспределения пула аминокислот в пользу клеток, сохраняющих метаболическую активность. Интенсивность апоптоза кардиомиоцитов при гибернации также усиливается [8, 24]. Более того, у пациентов с ИБС и наличием гибернации интенсивность апоптоза кардиомиоцитов, выраженная в виде апоптотического индекса, обратно коррелирует с фракцией изгнания через 1 год после реваскуляризации миокарда [25].

Функциональные нарушения в гибернирующем миокарде включают нарушения симпатической иннервации, что проявляется в виде повышенного риска внезапной сердечной смерти у пациентов с гибернацией [26]. У животных с гибернацией миокарда в сердце обнаружено нарушение обратного захвата норадреналина [27], снижение инотропного ответа на пресинаптическую и постсинаптическую симпатическую стимуляцию [28], причем имеющиеся нарушения симпатической иннервации сохраняются в течение длительного времени после реваскуляризации миокарда [29].

Взаимосвязь стanniрования и гибернации

Хотя стanniрование миокарда исходно было описано как краткосрочный феномен, теоретически возможно существование «хронического» варианта угнетенной сократимости. С клинической точки зрения, принципиальное значение имеет вопрос о том, могут ли повторные короткие эпизоды стanniрования приводить к возникновению хронической формы гибернации. Экспериментальные работы свидетельствуют о том, что эффекты многочисленных повторных эпизодов ишемии-реперфузии на сократимость могут кумулироваться и вызывать состояние, близкое по проявлениям к гибернации [30]. Различие между хронической формой гибернации и эффектами повторного многократного стanniрования состоит в отсутствии при стanniровании дефицита кровотока в миокарде, в то время как при гибернации отмечается стойкое ограничение кровотока (таблица). При этом следует иметь в виду, что феномены стanniрования и гибернации могут сосуществовать у одного и того же больного [31].

Клиническая значимость гибернации миокарда

Наибольшее значение в клинике имеет хроническая гибернация миокарда, которая может возникать при стабильной и нестабильной стенокардии [33], инфаркте миокарда [34], хронической сердечной недостаточности ишемического генеза [35] и аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочной артерии [36].

Реальная распространенность гибернации миокарда у пациентов с ИБС неизвестна, и это во многом связано с отсутствием единых общепринятых подхо-

Сравнительная характеристика краткосрочной гибернации и станнирования (по [32])

Comparative characteristics of short-term hibernation and stanning (by [32])		
Признак	Гибернация	Станнирование
Сократимость в ответ на инотропную стимуляцию	↑ затем ↓↓	↑ затем N (↓)
Кровоток в покое	↓	Норма
Резерв коронарного кровотока	↓↓↓	↓
Восстановление сократимости	↑↑ после реваскуляризации	↑↑ спонтанно
Примечание: ↑ – увеличение показателя; ↓ – снижение показателя; число стрелок пропорционально степени увеличения (снижения).		

дов к диагностике гибернирующего и станнированного миокарда. Однако выполненные к настоящему времени работы показывают, что от 22 до 57 % дисфункцирующих сегментов ЛЖ улучшают показатели сократимости после коронарного шунтирования [37]. Кроме того, более половины пациентов с тяжелым поражением ЛЖ (фракция выброса менее 35 %) имеют клинически значимое улучшение функции ЛЖ после реваскуляризации [38]. Среднемасштабные исследования встречаемости гибернации у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ ишемического генеза показали, что гибернация имеет место у 27–59 % пациентов [39–41]. Эти данные подтверждают достаточно высокую встречаемость гибернации миокарда у больных ИБС. Значительная вариабельность данных может объясняться различными методами визуализации гибернирующего миокарда, гетерогенностью исследованных популяций пациентов и разными критериями диагностики гибернации.

В клиническом аспекте наличие и объем жизнеспособного миокарда учитывается при решении вопроса о реваскуляризации у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий без вовлечения передней нисходящей артерии, а также у больных со значительным снижением глобальной сократительной функции миокарда, когда оперативное вмешательство может привести к увеличению фракции выброса ЛЖ.

Методы оценки жизнеспособности миокарда

Феномены гибернации и станнирования в клинической практике зачастую трудно различить, в связи с чем широкое распространение получил термин «жизнеспособный дисфункцирующий миокард». Оценка жизнеспособности миокарда необходима для предсказания восстановления сократительной функции после реваскуляризации миокарда [42, 43]. Для оценки жизнеспособности миокарда используются следующие основные инструментальные методы.

Стресс-эхокардиография. Метод применяется для выявления инотропного резерва миокарда. Несмотря на значительную дисфункцию в покое, обратимо поврежденный миокард, в отличие от некротизированного, сохраняет способность к временному улучшению сократимости под действием катехоламинов и/или кальция. Важным условием для этого является наличие достаточного резерва коронарного кровотока. Наиболее часто используется стресс-эхокардиография с добутином [44]. Добутин представляет собой синтетическое производное изопrenalina с быстрым

наступлением эффекта и коротким временем полужизни, составляющим 2,5 мин. В процессе теста оценивается динамика сократимости миокарда в ответ на внутривенное введение добутина в возрастающих дозах. На жизнеспособность дисфункцирующего миокарда указывают следующие варианты ответа на введение добутина, из которых первые два наиболее специфичны [45]:

1) «двухфазный ответ» – улучшение сократимости дисфункцирующих сегментов миокарда при введении малых доз добутина (5–10 мкг/кг · мин) с последующим ее ухудшением в результате ишемии миокарда, индуцированной введением больших доз препарата;

2) ухудшение в зоне исходных нарушений регионарной сократимости без предшествующего улучшения;

3) улучшение сократимости без последующего ухудшения.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда. Для захвата тканью «перфузионного» изотопа необходима не только нормальная перфузия, но также структурная целостность клеточной мембраны [46]. Особую ценность для оценки жизнеспособности миокарда имеет проведение ОФЭКТ с использованием стресс-тестов. В этом случае выявление стресс-индуцированного перфузионного дефекта, который уменьшается или полностью исчезает в покое, свидетельствует о наличии жизнеспособности миокарда. Используется ОФЭКТ со следующими изотопами:

1) таллий-201 (^{201}Tl). В норме активный транспорт ^{201}Tl через клеточную мембрану осуществляется с помощью K^+/Na^+ -АТФазы. При этом активно в клетку поступает около 60 % изотопа, а остальные 40 % транспортируются пассивно по электрохимическому градиенту. Захват более 50 % ^{201}Tl говорит о жизнеспособности миокарда [47]. На жизнеспособность участков миокарда со стресс-индуцированной гипоперфузией указывает феномен «замывания дефекта», когда при повторном сканировании увеличивается захват радиофармпрепарата (РФП) за счет его перераспределения, либо когда дефект перфузии уменьшается после дополнительного введения изотопа («реинъекции») через несколько часов после выполнения нагрузочного теста;

2) технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Широко используются два препарата, содержащих изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. При этом проводится сравнение захвата изотопа в нормальных зонах и в зонах нарушения локальной сократимости. В случае захвата в зоне нарушений локальной сократимости имеются

основания предполагать наличие жизнеспособности. Использование РФП, содержащих ^{99m}Tc , имеет ряд преимуществ перед РФП на основе ^{201}Tl . В частности, меченные ^{99m}Tc РФП подвергаются меньшему тканевому перераспределению после введения и обеспечивают получение более четких изображений, так как из-за меньшего периода полураспада позволяют применять дозы с более высокой фотонной энергией.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Метод позволяет в процессе одного исследования оценить состояние коронарной перфузии и метаболизма миокарда [48]. ПЭТ справедливо считается «золотым стандартом» диагностики жизнеспособности миокарда. Для оценки перфузии используются аммоний с радиоактивным азотом (^{13}N) или радиоактивный рубидий (^{82}Rb), а для оценки метаболизма – жирная кислота (ЖК), меченная изотопом йода (^{123}I), или ^{18}F -фтордезоксиглюкоза ($^{18}\text{ФДГ}$) [49]. Гибернирующий миокард в качестве субстрата использует преимущественно глюкозу, а не ЖК [50]. Патогномичным признаком гибернации является сочетание сниженного захвата участком миокарда перфузионного агента и повышенного захвата $^{18}\text{ФДГ}$ [51]. Состояние коронарной перфузии гибернирующих сегментов миокарда в покое по сравнению с интактным миокардом неоднократно обсуждалось в литературе. Несмотря на очевидную теоретическую предпосылку о гипоперфузии гибернирующего миокарда, анализ имеющихся источников, проведенный в работе [52], показывает, что в большинстве исследований коронарный кровоток в покое достоверно не отличается между гибернирующим и интактным миокардом. В исследованиях, показавших снижение коронарного кровотока при гибернации, степень снижения невелика и колеблется от 20 до 30 %. В то же время дефицит коронарного резерва в гибернирующих сегментах по сравнению с удаленными интактными сегментами был зафиксирован во всех без исключения работах. При станнировании, так же, как и в норме, захват миокардом ^{13}N -аммония и $^{18}\text{ФДГ}$ происходит в равной степени.

Меченные радиоактивным йодом (^{123}I) жирные кислоты (иодифенилпентадекановая кислота (ИФПДК) и β -метилиодифенил-пентадекановая кислота (МИФПДК)) используются в комбинации с перфузионным изотопом, например, ^{99m}Tc -сестамиби. Жизнеспособный гибернирующий миокард по первому перфузионному скану при этом демонстрирует сниженный захват ИФПДК и МИФПДК на фоне относительно сохранного кровотока. На повторных перфузионных сканах в участках гибернации наблюдается замедление выведения ЖК за счет замедления β -окисления и включения ацил-КоА в состав триглицеридов и фосфолипидов.

Разработка сканеров, позволяющих совместить выполнение ПЭТ с компьютерной томографией сердца, дает уникальную возможность одновременной оценки наличия стеноза коронарных артерий, состояния перфузии миокарда и его метаболизма [53]. Подобные гибридные технологии в ближайшем будущем могут занять лидирующие позиции среди методов выявления жизнеспособного миокарда [54, 55].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Этот метод позволяет определить конечно-диастолическую

толщину стенки ЛЖ, степень ее систолического утолщения, а также оценить силу резонансного сигнала при использовании парамагнитных контрастов, что используется для выявления жизнеспособности миокарда по наличию инотропного резерва и сохраненной микроциркуляции [56].

Контрастная эхокардиография (ЭхоКГ). Метод основан на применении в качестве контраста акустически активных, наполненных газом микропузырьков, находящихся во внутрисосудистом пространстве [57]. После достижения постоянной концентрации микропузырьков в коронарном русле происходит их быстрое разрушение с помощью высокоинтенсивного внешнего ультразвукового импульса. Скорость последующего нарастания яркости контраста и гомогенность возникающего сигнала в различных сегментах сердца позволяют выявить регионарные особенности тканевого кровотока в миокарде [58]. Жизнеспособный миокард характеризуется сохраненным и однородным кровотоком, тогда как участки некроза и рубцовой ткани демонстрируют сниженный кровоток [59]. Контрастная ЭхоКГ имеет достаточно высокую чувствительность в плане выявления жизнеспособного миокарда, но при этом характеризуется невысокой специфичностью. Хороший результат дает сочетание оценки перфузии миокарда с помощью контрастной ЭхоКГ и инотропного резерва по данным стресс-ЭхоКГ. В работе [60] показано, что ОФЭКТ миокарда с использованием ^{99m}Tc -сестамиби уступает контрастной ЭхоКГ в плане выявления участков гибернации миокарда у пациентов с ИБС.

Электромеханическое картирование (система NOGA). Жизнеспособность миокарда устанавливается по сохраненной электрической активности в участках с нарушенной кинетикой, что выявляется в процессе зондирования сердца с применением зондов-электродов и графически отражается на картах с трехмерной реконструкцией [61]. В настоящее время этот метод стал достаточно широко применяться в клинической практике.

Наряду с инструментальными методами диагностики жизнеспособного миокарда, в последние годы предпринимаются попытки выявить циркулирующие в крови биомаркеры, уровень которых коррелирует с объемом зон гибернации. В частности, в работе [62] было показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза отмечается корреляция между уровнем высокочувствительного тропонина Т, а также N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида и наличием зон гибернации, равно как и их объемом.

Заключение

S. Rahimtoola [33] назвал миокард в состоянии гибернации «умным сердцем», образно подчеркнув важное адаптивное значение этого состояния. Однако структурно-функциональные изменения миокарда при гибернации, особенно в условиях длительной выраженной гипоперфузии, не позволяют однозначно отнести этот феномен к механизмам адаптации, поскольку снижение сократимости клеток возникает параллельно с их повреждением и остановить процесс гибели кардиомиоцитов может только своевременная реваскуляризация.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 17-04-02061 «МикроРНК-223-5p и -3p – зависимые механизмы некроптоза в миокарде сердечного аллографта при трансплантации донорского сердца».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J*. 1978;95(2):204–209.
2. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*. 1985;72(6 Pt 2):V123–V135.
3. Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1055–1085.
4. Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. – СПб.: НП-Принт, 2013. – 399 с. [Shlyakhto EV, Petrishchev NN, Galagudza MM et al. Cardioprotection: Fundamental and Clinical Aspects. SPb, NP-Print, 2013:399. (In Russ.)].
5. Heusch G. Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(6):H1439–H1446. Doi: 10.1152/ajpheart.00139.2019.
6. Maes A, Flameng W, Nuyts J et al. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation*. 1994;90(2):735–745.
7. Schwarz ER, Schaper J, Dahl vom J et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1577–1585.
8. Elsässer A, Schlepper M, Klövekorn WP et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*. 1997;96(9):2920–2931.
9. Thomas SA, Fallavollita JA, Suzuki G et al. Dissociation of regional adaptations to ischemia and global myolysis in an accelerated Swine model of chronic hibernating myocardium. *Circ Res*. 2002;91(10):970–977.
10. Berry GJ, Masek M. The pathology of hibernating myocardium. *Nucl Med Commun*. 2002;23(4):303–309.
11. Ausma J, Eys van GJ, Broers JL et al. Nuclear lamin expression in chronic hibernating myocardium in man. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(6):1297–1305.
12. Ausma J, Furst D, Thone F et al. Molecular changes of titin in left ventricular dysfunction as a result of chronic hibernation. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(5):1203–1212.
13. Shvedova M, Anfinogenova Y, Popov SV, Atochin DN. Connexins and Nitric Oxide Inside and Outside Mitochondria: Significance for Cardiac Protection and Adaptation. *Front Physiol*. 2018;9:479. Doi: 10.3389/fphys.2018.00479.
14. Ausma J, Cleutjens J, Thone F et al. Chronic hibernating myocardium: interstitial changes. *Mol Cell Biochem*. 1995;147(1–2):35–42.
15. Frangogiannis NG, Shimon S, Chang SM et al. Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1468–1474.
16. Frangogiannis NG, Shimon S, Chang SM et al. Evidence for an active inflammatory process in the hibernating human myocardium. *Am J Pathol*. 2002;160(4):1425–1433.
17. Maki M, Luotolahti M, Nuutila P et al. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation*. 1996;93(9):1658–1666.
18. Depre C, Vatner SF. Mechanisms of cell survival in myocardial hibernation. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15(3):101–110.
19. Depre C, Taegtmeyer H. Metabolic aspects of programmed cell survival and cell death in the heart. *Cardiovasc Res*. 2000;45(3):538–548.
20. Yuan Y, Huang B, Miao H et al. A «Hibernating-Like» Viable State Induced by Lentiviral Vector-Mediated Pigment Epithelium-Derived Factor Overexpression in Rat Acute Ischemic Myocardium. *Hum Gene Ther*. 2019;30(6):762–776. Doi: 10.1089/hum.2018.186.
21. May D, Gilon D, Djonov V et al. Transgenic system for conditional induction and rescue of chronic myocardial hibernation provides insights into genomic programs of hibernation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(1):282–287.
22. Mayr M, May D, Gordon O et al. Metabolic homeostasis is maintained in myocardial hibernation by adaptive changes in the transcriptome and proteome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(6):982–990. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.010.
23. Yan L, Sadoshima J, Vatner DE, Vatner SF. Autophagy in ischemic preconditioning and hibernating myocardium. *Autophagy*. 2009;5(5):709–712.
24. Elsässer A, Vogt AM, Nef H et al. Human hibernating myocardium is jeopardized by apoptotic and autophagic cell death. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2191–2199.
25. Angelini A, Maiolino G, La Canna G et al. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):377–383.
26. Canty JM Jr, Suzuki G, Banas MD et al. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ Res*. 2004;94(8):1142–1149.
27. Luisi AJ Jr, Fallavollita JA, Suzuki G, Canty JM Jr. Spatial inhomogeneity of sympathetic nerve function in hibernating myocardium. *Circulation*. 2002;106(7):779–781.
28. Ovchinnikov V, Suzuki G, Canty JM Jr, Fallavollita JA. Blunted functional responses to pre- and postjunctional sympathetic stimulation in hibernating myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1719–H1728.
29. Fallavollita JA, Banas MD, Suzuki G et al. 11C-metahydroxyephedrine defects persist despite functional improvement in hibernating myocardium. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(1):85–96. Doi: 10.1007/s12350-009-9164-z.
30. Camici PG, Rimoldi O. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients. *Cardiol Rev*. 1999;7(1):39–43.
31. Галагудза М. М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость // Бюл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 2. – С. 5–11. [Galagudza MM. Myocardial stunning: mechanisms and clinical implications. Bulletin FTsKE im. V. A. Almazova. 2011;(2):5–11. (In Russ.)].
32. Redwood SR, Ferrari R, Marber MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart*. 1998;80(3):218–222.
33. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989;117(1):211–221.
34. Montalescot G, Faraggi M, Drobinski G et al. Myocardial viability in patients with Q wave myocardial infarction and no residual ischemia. *Circulation*. 1992;86(1):47–55.
35. Dutka DP, Camici PG. Hibernation and congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2003;8(2):167–173.
36. Shivalkar B, Borgers M, Daenen W et al. ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion? *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):772–778.
37. Westaby S. Coronary revascularization in ischemic cardiomyopathy. *Surg Clin North Am*. 2004;84(1):179–199.
38. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785–795.

39. Auerbach MA, Schoder H, Hoh C et al. Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99(22):2921–2926.
40. Schinkel AF, Bax JJ, Sozzi FB et al. Prevalence of myocardial viability assessed by single photon emission computed tomography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart*. 2002;88(2):125–130.
41. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):14–21.
42. Löffler AI, Kramer CM. Myocardial Viability Testing to Guide Coronary Revascularization. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(3):355–365. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.03.005.
43. Ker WDS, Nunes THP, Nacif MS, Mesquita CT. Practical Implications of Myocardial Viability Studies. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):278–288. Doi: 10.5935/abc.20180051.
44. Cullen MW, Pellikka PA. Recent advances in stress echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(5):379–384. Doi: 10.1097/HCO.0b013e328349035b.
45. Нифонтов Е. М., Казарин В. В., Рыжкова Д. В. и др. Прогностическое значение жизнеспособности дисфункционального миокарда, выявляемой при проведении стресс-эхокардиографических тестов // *Артер. гипертензия*. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 28–31. [Nifontov EM, Kazarin VV, Ryzhkova DV et al. The Prognostic Value of the Viability of a Dysfunctioning Myocardium Detected During Stress-echocardiographic Tests. *Arterialnaya gipertenziya*. 2001;7(1):28–31. (In Russ.)].
46. Schinkel AF, Valkema R, Geleijnse ML et al. Single-photon emission computed tomography for assessment of myocardial viability. *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl G):G115–G122.
47. Petrasinovic Z, Ostojic M, Beleslin B et al. Prognostic value of myocardial viability determined by a 201Tl SPECT study in patients with previous myocardial infarction and mild-to-moderate myocardial dysfunction. *Nucl Med Commun*. 2003;24(2):175–181.
48. Рыжкова Д. В., Нифонтов Е. М., Тютин Л. А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // *Артер. гипертензия*. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 200–211. [Ryzhkova DV, Nifontov EM, Tyutin LA. Positron Emission Tomography Application for Myocardial Blood Flow and Coronary Flow Reserve Measurement in Patients with Cardiovascular Pathology. *Arterialnaya gipertenziya*. 2006;12(3):200–211. (In Russ.)].
49. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):1–15. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.065.
50. Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D et al. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(2):336–347.
51. Mpanya D, Tsabedze N, Libhaber C et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessing myocardial viability in a tertiary academic centre in Johannesburg, South Africa: a pilot study. *Cardiovasc J Afr*. 2019;30:1–5. Doi: 10.5830/CVJA-2019-029.
52. Camici PG, Rimoldi OE. Myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium. *Cardiovasc Res*. 2003;57(2):302–311.
53. Blankstein R, Di Carli MF. Integration of coronary anatomy and myocardial perfusion imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(4):226–236. Doi: 10.1038/nrcardio.2010.15.
54. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2100–2108. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr057.
55. Ryan MJ, Perera D. Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown? *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(4):214–223. Doi: 10.1007/s11897-018-0396-6.
56. Siebelink HM, Lamb HJ. Magnetic resonance imaging for myocardial viability. *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl G):G107–G114.
57. Elhendy A, Porter TR. Assessment of myocardial perfusion with real-time myocardial contrast echocardiography: methodology and clinical applications. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(5):582–590.
58. Hayat SA, Senior R. Contrast echocardiography for the assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(5):473–478.
59. Fernandes DR, Tsutsui JM, Bocchi EA et al. Qualitative and quantitative real time myocardial contrast echocardiography for detecting hibernating myocardium. *Echocardiography*. 2011;28(3):342–349. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01317.x.
60. Chelliah RK, Hickman M, Kinsey C et al. Myocardial contrast echocardiography versus single photon emission computed tomography for assessment of hibernating myocardium in ischemic cardiomyopathy: preliminary qualitative and quantitative results. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):840–847. Doi: 10.1016/j.echo.2010.06.004.
61. Gyöngyösi M, Dib N. Diagnostic and prognostic value of 3D NOGA mapping in ischemic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(7):393–404. Doi: 10.1038/nrcardio.2011.64.
62. Zelt JGE, Liu PP, Erthal F et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients with Ischemic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1478–1488. Doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.012.

Информация об авторах

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Сонин Дмитрий Леонидович – канд. мед. наук, заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Александров Илья Вадимович – младший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: aleksandrov_iv@almazovcentre.ru.

Authors information

Galagudza Mikhail M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Corresponding Member, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Sonin Dmitry L. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Aleksandrov Ilia V. – Junior Researcher at the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: aleksandrov_iv@almazovcentre.ru.

УДК 611-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-16-22

Е. К. ГАВРИЛОВ, Х. Л. БОЛОТОКОВ, Е. А. БАБИНЕЦ

Морфометрические характеристики состоятельных проксимальных клапанов большой подкожной и бедренной вены *in vivo* по данным ультразвукового ангиосканирования

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.04.19; принята к печати 12.07.19

Резюме

Введение. Представляется актуальным изучение ультразвуковой анатомии и физиологии проксимальных клапанных сегментов поверхностной бедренной вены (ПБВ) и большой подкожной вены (БПВ) для разработки эффективных реконструктивных оперативных вмешательств на клапанах при хронических заболеваниях вен.

Цель исследования – изучить ультразвуковую анатомию венозной стенки, размеры и форму проксимальных клапанов БПВ и ПБВ в норме в покое и при проведении функциональной пробы Вальсальвы.

Материал и методы. Исследования проксимального клапана ПБВ произведены в 144 нижних конечностях у 115 человек (средний возраст – 51,1 года, 60 женщин и 55 мужчин), проксимальных клапанов БПВ – в 82 нижних конечностях 67 человек (средний возраст – 45,1 года, 33 женщины и 34 мужчины). Производилось продольное и поперечное ультразвуковое сканирование бифуркации бедренной вены и зоны сафенофemorального соустья, визуализировались структуры проксимальных клапанов ПБВ и БПВ, уточнялась форма клапана и выполнялись измерения диаметра вен на уровне клапанов у основания створок (диаметр входа), в месте максимальной эктазии (диаметр эктазии), у верхней границы клапана (диаметр выхода), а также измерения длины клапана (длина до эктазии, общая длина клапана). О степени надклапанной эктазии судили, вычисляя изменение относительного венозного диаметра (ИОВД).

Результаты. Средний диаметр ПБВ на уровне нижней границы ее первого клапана составил $10,01 \pm 1,44$ мм. Средний диаметр БПВ на уровне максимальной надклапанной эктазии ее первого клапана составил $13,1 \pm 2$ мм. Среднее значение показателя ИОВД для ПБВ составило $31 \pm 10,4$ %. Увеличение диаметра вены в зоне надклапанной эктазии до 20 % соответствовало веретенообразной форме клапана, более 20 % – булабовидной форме, что отмечено у большинства обследованных. Показатель ИОВД ПБВ на пробе Вальсальвы составил $38,2 \pm 12,4$ %. Средний диаметр большой подкожной вены на уровне нижней границы ее первого клапана составил $6,07 \pm 1,25$ мм. Средний диаметр БПВ на уровне максимальной надклапанной эктазии остиального клапана составил $9,44 \pm 1,69$ мм. Среднее ИОВД БПВ составило 58 ± 24 %.

Вывод. Естественной формой проксимальных клапанов ПБВ и БПВ является булабовидная с наличием значимой надклапанной эктазии, что отмечалось у большинства обследуемых в покое и у всех при проведении функциональной пробы Вальсальвы.

Ключевые слова: ультразвуковое ангиосканирование, венозный клапан, большая подкожная вена, поверхностная бедренная вена

Для цитирования: Гаврилов Е. К., Болоток Х. Л., Бабинец Е. А. Морфометрические характеристики состоятельных проксимальных клапанов большой подкожной и бедренной вены *in vivo* по данным ультразвукового ангиосканирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(3): 16–22. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-16-22.

UDC 611-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-16-22

Е. К. GAVRILOV, H. L. BOLOTOKOV, E. A. BABINETS

Morphometric characteristics of competent proximal valves of the great saphenous vein and superficial femoral vein *in vivo* according to ultrasound angioscanning data

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg
6 Akademiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044
e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru

Received 11.04.19; accepted 12.07.19

Summary

Introduction. It seems relevant to study the ultrasound anatomy and physiology of the proximal valve segments of the superficial femoral vein (SFV) and the great saphenous vein (GSV) to develop effective reconstructive surgical interventions on venous valves in chronic vein diseases.

The aim of the survey was to study the ultrasound anatomy of the venous wall, the size and shape of the proximal SFV and GSV valves are normal at rest and during the functional test Valsalva.

Material and methods. Proximal valve SFV studies were performed in 144 lower limbs in 115 people (mean age 51.1 ± 14.4 years, 60 women and 55 men), proximal GSV valves studies - in 82 lower limbs in 67 persons (average age 45, 1 ± 13.3 years, 33 women, 34 men). A longitudinal and transverse ultrasound scanning of the femoral vein bifurcation and safenofemoral junction areas were performed, the structures of the proximal SFV and GSV valves were visualized, the valve shape was measured and the diameter of the veins was measured at the level valves at the base of the valves (inlet diameter), at the point of maximum ectasia (diameter of ectasia), at the upper border of the valve (diameter of the outlet), as well as measuring the length of the valve a (length to ectasia, the total length of the valve). The degree of ectasia over the valve was judged by calculating the relative venous diameter change (RVDC).

Results. the average diameter of the SFV at the level of the lower boundary of its first valve was 10.01 ± 1.44 mm. The average diameter of the SFV at the level of the maximum ectasia of its first valve was 13.1 ± 2 mm. The average value of the index of RVDC for SFV was $31\% \pm 10.4\%$. An increase in the diameter of the vein in the zone of supralvalvular ectasia up to 20% corresponded to the spindle-shaped valve, more than 20% - to the clavate form, which was noted in the majority of the examined. The change in the relative venous diameter of the SFV on the Valsalva test was $38.2\% \pm 12.4\%$. The average diameter of the GSV at the base of the first valves was 6.07 ± 1.25 mm. The average diameter of the GSV at the level of the maximum ectasia of the osteal valve was 9.44 ± 1.69 mm. The average RVDC for GSV was $58\% \pm 24\%$.

Conclusion. the natural form of proximal SFV and GSV valves is clavate with presence of the significant supralvalvular ectasia, which was noted in the majority of the subjects alone and in all during the performance of the Valsalva functional test.

Keywords: *ultrasound angioscanning, venous valve, great saphenous vein, superficial femoral vein*

For citation: Gavrilov E. K., Bolotokov H. L., Babinets E. A. Morphometric characteristics of competent proximal valves of the great saphenous vein and superficial femoral vein in vivo according to ultrasound angioscanning data. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(3):16–22. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-16-22. (In Russ.).

Введение

Функциональная состоятельность проксимальных клапанов большой подкожной вены (БПВ) играет ведущую роль в предотвращении патологических вертикальных рефлюксов, опасных развитием нисходящей формы варикозной болезни вен нижних конечностей. В свою очередь, первый клапан поверхностной бедренной вены (ПБВ), как известно, играет одну из ключевых ролей в предотвращении вертикальных рефлюксов по глубоким венам при их посттромботических изменениях и гипертензии подвздошно-бедренного сегмента [1]. Представляется актуальным изучение анатомии и физиологии проксимальных клапанов БПВ и ПБВ *in vivo*, при этом возможности современной ультразвуковой аппаратуры позволяют проводить полноценные морфометрические исследования проксимальных клапанов магистральных вен нижних конечностей в физиологических условиях. Актуальность изучения проксимальных клапанов магистральных вен нижних конечностей, в том числе, вызвана тем фактом, что вследствие своей высокой функциональной значимости данные клапанные структуры являются объектом большинства реконструктивных операций.

Целью исследования было изучить ультразвуковую анатомию венозной стенки, размеры и форму проксимальных клапанов БПВ и ПБВ в норме в покое и при проведении функциональной пробы Вальсальвы.

Материал и методы исследования

Исследования проксимального клапана ПБВ (поверхностной бедренной вены) произведены в 144 нижних конечностях у 115 человек (возраст – 17–81 лет, средний возраст – $51,1 \pm 14,4$ года, 60 женщин и 55 мужчин) на ультразвуковом аппарате Acuson Somnia, линейный датчик 8 LMhz. В общей группе обследованных был 41 пациент с поверхностной фор-

мой варикозной болезни (без клапанной несостоятельности глубоких вен) и 74 пациента без признаков патологии магистральных вен нижних конечностей.

Сходные исследования проксимальных клапанов БПВ (большой подкожной вены) выполнены в 82 нижних конечностях 67 человек по поводу различных жалоб со стороны ног, без признаков венозной патологии нижних конечностей. Возраст – 17–72 года (средний возраст – $45,1 \pm 13,3$ года), 33 женщины, 34 мужчины.

В ходе ультразвукового исследования венозной системы нижних конечностей, которое проводили в положении больного стоя с отведенной на 45° и ослабленной обследуемой конечностью, производили продольное и поперечное сканирование бифуркации бедренной вены и зоны сафенофеморального соустья, визуализировали структуры проксимальных клапанов ПБВ и БПВ, уточняли форму клапана (веретенообразная, булавовидная, воронкообразная) и выполнялись следующие измерения (рис. 1): *диаметр входа (a)* – диаметр бедренной/большой подкожной вены на уровне основания клапанных створок (что соответствует нижней границе клапана); *диаметр эктазии (b)* – максимальный диаметр бедренной/большой подкожной вены в зоне надклапанной эктазии; *длина до эктазии (c)* – расстояние между нижней границей клапана и зоной максимального диаметра бедренной/большой подкожной вены в зоне надклапанной эктазии; *длина клапана (d)* – расстояние между нижней и верхней границами клапана; *диаметр выхода (e)* – диаметр бедренной/большой подкожной вены у вершины надклапанной эктазии (что соответствует верхней границе клапана).

О степени надклапанной эктазии судили, вычисляя изменение относительного венозного диаметра (ИОВД) согласно С. Jeanneret et al. (2007) [1] как процент увеличения диаметра бедренной/большой

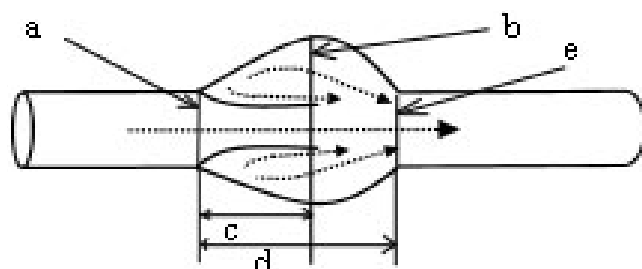


Рис. 1. Схема венозного клапана с направлением тока крови, схема производимых измерений клапана поверхностной бедренной вены (объяснения даны в тексте)

Fig. 1. Diagram of the venous valve with the direction of blood flow, diagram of the performed measurements of the superficial femoral vein valve (explained in the text)

подкожной вены в зоне надклапанной эктазии (показатель *b*) в сравнении с диаметром вены на уровне нижней границы клапана (показатель *a*):

$$\text{ИОВД } \% = (\text{диаметр эктазии} - \text{диаметр входа}) / \text{диаметр входа} \cdot 100.$$

Измерения венозной стенки и венозных клапанов у каждого обследуемого проводили при условии относительно четкой визуализации клапанных структур. При сомнениях в наличии створок клапанов в характерных локализациях (сафенофemorальное соустье, бифуркация бедренной вены), дабы не получить ложных сведений, измерения не производили.

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы Windows «Statistica», версия 6.1. С помощью описательных статистик для каждой переменной вычисляли среднее значение, 95 %-й доверительный интервал, стандартное отклонение. Мету линейной зависимости между переменными оценивали с помощью коэффициента Пирсона (*r*). Для выяснения статистического различия комплекса измерений у обследуемого в покое и при проведении пробы Вальсальвы использовали *t*-критерий для зависимых выборок. Стандартная проба Вальсальвы проводилась при форсированном выдохе пациента с регистрируемым сфигмоманометром давлением 30 мм рт. ст., достигаемым в течение первых 0,5 с и поддерживаемым, как минимум, 3 с. Все иссле-

дования регистрировали на фотобумаге принтеров УЗ-аппаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Сводные данные о полученных результатах измерений первого клапана ПБВ приведены в табл. 1.

Средний диаметр бедренной вены на уровне нижней границы ее первого клапана составил $10,01 \pm 1,44$ мм (здесь и далее приводятся значения $M \pm \delta$) при минимальном значении, равном 6,9 мм, и максимальном – 14,4. Среднее значение этого показателя в генеральной совокупности с надежностью 95 % будет принимать значение в интервале от 9,8 до 10,2 мм. В 50 % наблюдавшихся случаев диаметр входа оценивали в интервале от 9,0 до 10,8 мм, в 25 % – до 9,0 мм и в 25 % – более 10,8 мм. Распределение показателя – близкое к нормальному, поскольку его среднее арифметическое значение и мода близки по своему значению, а асимметрия и крутизна меньше 2 (по абсолютному значению), что говорит о симметричности кривой распределения. Средний диаметр бедренной вены на уровне максимальной надклапанной эктазии ее первого клапана составил $13,1 \pm 2$ мм при минимальном значении 8,7 мм, максимальном – 20,5 мм. Среднее значение этого показателя в генеральной совокупности с надежностью 95 % будет принимать значение в интервале от 12,8 до 13,4 мм. В 50 % наблюдавшихся случаев диаметр эктазии находился в интервале от 11,9 до 14 мм, в 25 % – до 11,9 мм и в 25 % – более 14 мм. Сходные вычисления для показателей длина до эктазии, длина клапана, диаметр выхода ПБВ показаны в табл. 1.

Среднее значение увеличения диаметра бедренной вены в зоне надклапанной эктазии в сравнении с диаметром вены на уровне нижней границы клапана, т. е. значение показателя ИОВД (изменение относительного венозного диаметра), составило $31 \pm 10,4$ %, при минимальном значении 7,4 %, максимальном значении 64,4 %. Таким образом, у некоторых обследованных диаметр поверхностной бедренной вены на протяжении лишь одного клапана может различаться

Таблица 1

Результаты произведенных измерений венозной стенки клапана ПБВ в 144 нижних конечностях

Table 1

The results of measurements of the venous wall of the SFV valve in the 144 lower limbs

Показатель	Среднее значение	95 %-й ДИ		Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Квартили		Ст. отклонение	Ст. ошибка	Асимметрия	Крутизна
		нижняя граница	верхняя граница				нижн. (25 %)	верхн. (75 %)				
Диаметр входа, мм	10,0	9,8	10,2	9,9	6,9	14,4	9,0	10,8	1,44	0,12	0,37	0,30
Диаметр эктазии, мм	13,1	12,8	13,4	13,1	8,7	20,5	11,9	14,0	2,00	0,16	0,82	1,99
Длина до эктазии, мм	7,8	7,5	8,0	7,6	5,2	12,1	6,6	8,6	1,49	0,12	0,67	0,11
Длина клапана, мм	15,1	14,6	15,6	14,8	6,5	24,2	13,0	17,0	3,17	0,26	0,47	0,42
Диаметр выхода, мм	11,4	11,1	11,7	11,1	7,2	17,5	10,1	12,5	1,86	0,15	0,84	1,12
ИОВД, %	31,0	29,3	32,7	30,4	7,4	64,4	23,2	38,5	10,4	0,9	0,32	-0,12

более чем на половину. Функциональная состоятельность клапана в большинстве случаев была связана с наличием умеренной надклапанной эктазии (рис. 2).

Слаженная работа всех структур клапана по предотвращению обратного кровотока предусматривает поддержание определенной формы вены в этой зоне. Незначительное увеличение диаметра вены (до 10 %) в зоне надклапанной эктазии было отмечено всего лишь в 2 случаях (1,4 %), увеличение диаметра до 20 % – в 23 случаях (16 %). Тогда как у большинства обследованных (121 конечность, 84 %) происходит значимое увеличение диаметра вены в зоне надклапанной эктазии. Увеличение диаметра вены в зоне надклапанной эктазии до 20 % соответствовало веретенообразной форме клапана, более 20 % – булабовидной форме. Таким образом, у большинства обследованных проксимальный клапан ПБВ в покое имел булабовидную форму с наличием выраженной надклапанной эктазии.

Оценка связи изучаемых показателей клапана поверхностной бедренной вены проведена с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Коэффициент, как известно, определяет степень, с какой значения двух переменных «пропорциональны» друг другу. Сильная положительная статистически значимая ($r>0,7$; $p<0,01$) связь оказалась у показателей диаметра входа с диаметром эктазии ($r=0,86$) и диаметром выхода ($r=0,71$), у диаметра эктазии с диаметром выхода ($r=0,79$) и у длины до эктазии с длиной клапана ($r=0,85$).

Таким образом, по данным наших исследований, диаметры клапана поверхностной бедренной вены на уровнях его нижней границы, надклапанной эктазии и верхней границы общая длина клапана и длина от крепления клапанных створок до места эктазии венозной стенки – взаимозависимые и пропорциональные друг другу величины.

Полученные результаты подтвердились при тех же измерениях при проведении пробы Вальсальвы у 44 пациентов (44 нижние конечности) (табл. 2).

Во время пробы Вальсальвы отмечается естественный обратный кровоток, и венозный клапан начинает активно противодействовать его продолжению ниже себя. По данным наших исследований,

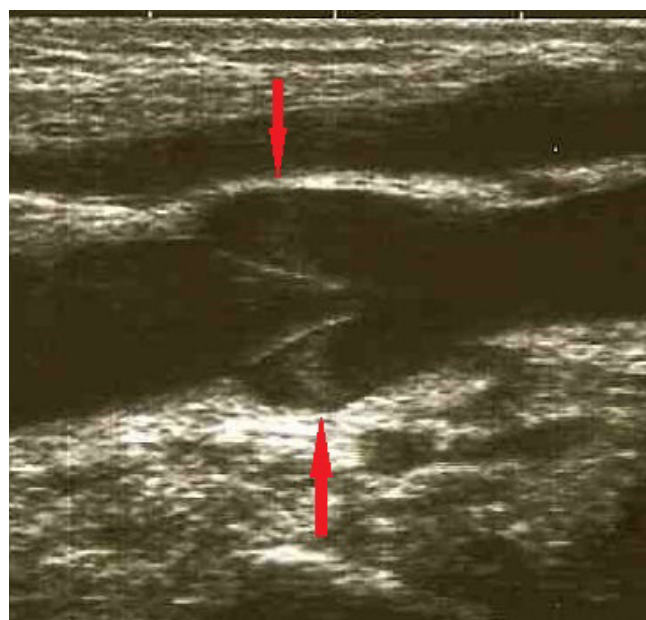


Рис. 2. Сканограмма венозного клапана бедренной вены (красной стрелкой указан участок венозной стенки в области надклапанной эктазии)

Fig. 2. A scan of the venous valve of the femoral vein (the red arrow indicates the area of the venous wall in the area of the valve ectasia)

диаметр вены во время этого маневра увеличивается, и закрытие створок сопровождается либо развитием, либо усугублением булабовидной формы клапана. Клапанные синусы заполняются кровью, смыкая створки и прижимая их друг к другу. При статистическом анализе измерений клапана ПБВ в покое и на пробе Вальсальвы в 44 нижних конечностях выявлены наиболее значимые различия в показателях диаметра эктазии и ИОВД. Во время пробы Вальсальвы средний диаметр бедренной вены на уровне максимальной надклапанной эктазии ее первого клапана составил $14 \pm 1,86$ мм, тогда как в покое был на уровне $13,1 \pm 2$ мм. Показатель изменения относительного венозного диаметра на пробе Вальсальвы составил $38,2 \pm 12,4$ % в сравнении с покоем – $31 \pm 10,4$ %. Таким образом, увеличение диаметра

Таблица 2

Результаты измерений клапана ПБВ на пробе Вальсальвы в 44 нижних конечностях

Table 2

The results of measurements of the valve SFV on a Valsalva maneuver in 44 lower limbs

Показатель	Среднее значение	95 %-й ДИ		Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Квартили		Ст. отклонение	Ст. ошибка	Асимметрия	Крутизна
		нижняя граница	верхняя граница				нижн. (25 %)	верхн. (75 %)				
Диаметр входа, мм	10,2	9,8	10,6	10,1	7,6	13,7	9,2	11,1	1,41	0,22	0,30	-0,18
Диаметр эктазии, мм	14,0	13,5	14,6	14,2	10,7	19,2	12,8	15,2	1,86	0,28	0,27	0,18
Длина до эктазии, мм	7,6	7,3	7,9	7,6	5,2	9,7	7,1	8,2	1,01	0,16	-0,31	0,03
Длина клапана, мм	15,1	14,3	15,8	15,0	9,0	19,5	14,2	16,6	2,06	0,36	-0,68	1,56
Диаметр выхода, мм	12,2	11,5	12,9	12,0	9,0	17,7	10,1	13,8	2,24	0,35	0,46	-0,51
ИОВД, %	38,2	34,4	42,1	36,2	13,1	63,0	31,4	47,2	12,4	1,9	0,10	-0,42

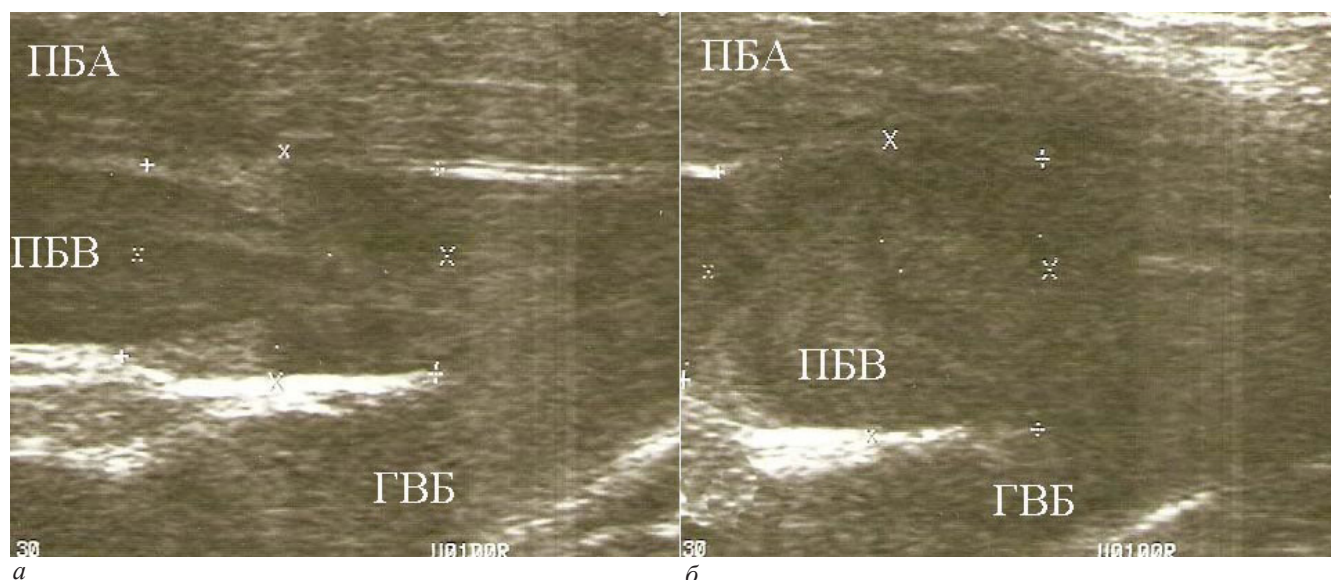


Рис. 3. Сканогамма клапана поверхностной бедренной вены в покое (а) и на пробе Вальсальвы (б) у обследованного К., 54 лет: ПБА – поверхностная бедренная артерия; ПБВ – поверхностная бедренная вена на уровне первого клапана; ГВБ – глубокая вена бедра

Fig. 3. Scan of the superficial femoral vein valve at rest (a) and on the Valsalva maneuver (b) in examined K, 54 years old: ПБА – superficial femoral artery; ПБВ – superficial femoral vein at the level of the first valve; ГВБ – deep femoral vein

бедренной вены на уровне надклапанной эктазии в сравнении с величиной на уровне нижней границы первого клапана происходило при проведении пробы Вальсальвы в среднем на 7,2 %. Появление или увеличение надклапанной эктазии было отмечено у всех 44 обследуемых человек при проведении данной функциональной пробы (рис. 3).

При анализе морфометрических характеристик клапанов поверхностной бедренной вены у пациентов разного пола были найдены статистически значимые различия ($p < 0,05$) при измерениях показателей диаметра входа ($9,7 \pm 1,38$ мм у женщин, $10,3 \pm 1,45$ мм у мужчин), ИОВД в покое ($34,1 \pm 10,8$ % у женщин, $27,3 \pm 8,6$ % у мужчин), ИОВД на фоне пробы Вальсальвы ($41,9 \pm 12$ % у женщин, $33,4 \pm 11,8$ % у мужчин) (рис. 4).

И если более меньший диаметр входа клапана ПБВ можно объяснить известными конституциональными особенностями женщин в сравнении с мужчинами, то большие значения ИОВД в покое и на фоне пробы Вальсальвы у лиц женского пола, очевидно, демонстрируют большую гемодинамическую нагрузку на

венозные стенки и клапаны у женщин, что, в свою очередь, соответствует известной большей предрасположенности женщин к заболеваниям вен, вероятно, вследствие особенностей гормонального статуса.

Высокая степень функциональности проксимальных клапанов подкожных вен была отмечена нами при проведении сходных ультразвуковых исследований остиальных и преостиальных клапанов большой подкожной вены у 82 пациентов без патологии венозной системы нижних конечностей. Полученные результаты отражены в табл. 3.

Средний диаметр большой подкожной вены на уровне нижней границы ее первого клапана составил $6,07 \pm 1,25$ мм. Средний диаметр БПВ на уровне максимальной надклапанной эктазии остиального клапана составил $9,44 \pm 1,69$ мм. Среднее значение увеличения диаметра большой подкожной вены в зоне надклапанной эктазии в сравнении с диаметром вены на уровне нижней границы клапана (ИОВД) составило 58 ± 24 %, при минимальном значении 20 %, максимальном значении 140 %. При проведении пробы Вальсальвы уве-

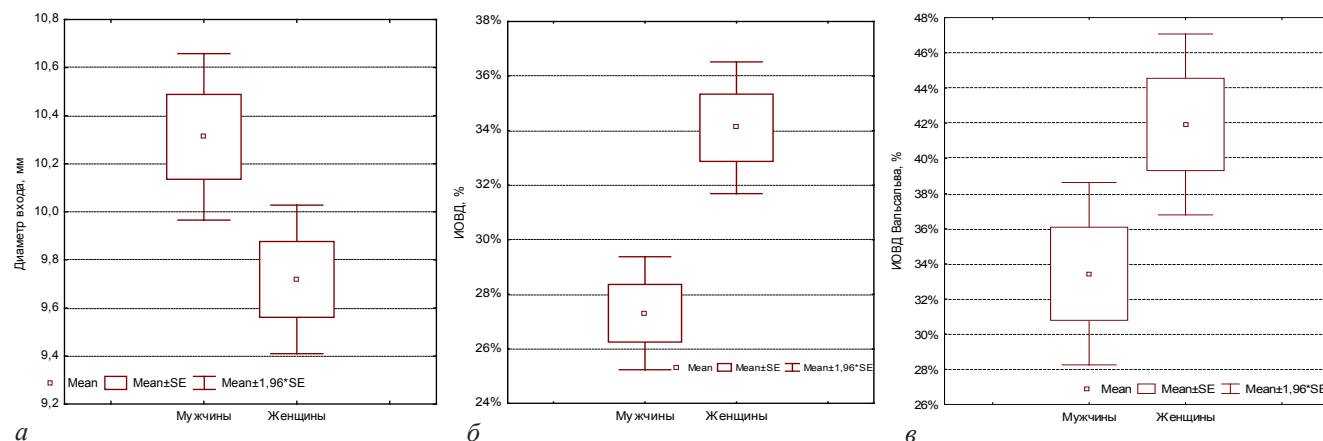


Рис. 4. Диаграммы размаха показателей у мужчин и женщин: а – диаметра входа клапана ПБВ; б – ИОВД в покое; в – ИОВД на фоне пробы Вальсальвы

Fig. 4. Diagrams of the magnitude of indicators in men and women: а – the diameter of the inlet valve SFV; б – RVDC alone; в – RVDC against the background of the Valsalva maneuver

Результаты произведенных измерений проксимальных клапанов БПВ в 82 нижних конечностях в покое и при проведении пробы Вальсальвы (показатели с аббревиатурой V)

Table 3

The results of measurements of the proximal GSV valves in 82 lower limbs at rest and during the Valsalva maneuver (indicators with the abbreviation V)

Показатель	Среднее значение	95 %-й ДИ		Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Квартили		Ст. отклонение	Ст. ошибка	Асимметрия	Крутизна
		нижняя граница	верхняя граница				нижн. (25 %)	верхн. (75 %)				
Диаметр входа, мм	6,07	5,76	6,37	6,00	3,5	9,7	5,10	6,70	1,25	0,15	0,7	0,53
Диаметр эктазии, мм	9,44	9,03	9,85	9,40	5,9	14,1	8,00	10,60	1,69	0,21	0,32	-0,31
Длина клапана, мм	5,55	5,18	5,91	5,40	3,0	8,6	4,30	6,70	1,50	0,18	0,39	-0,78
Диаметр выхода, мм	8,06	7,53	8,58	7,70	4,2	13,3	6,40	9,50	2,14	0,26	0,45	-0,29
ИОВД, %	58	52	64	57	20	140	41	74	24	3	0,47	0,36
Диаметр входа V, мм	6,12	5,78	6,45	5,80	4,0	10,6	5,30	6,80	1,32	0,17	1,014	1,37
Диаметр эктазии V, мм	10,36	9,87	10,85	10,40	7,4	15,7	8,80	11,60	1,92	0,25	0,499	-0,35
Длина клапана V, мм	5,27	4,87	5,66	5,15	2,5	8,9	4,15	6,25	1,53	0,20	0,529	-0,24
Диаметр выхода V, мм	8,46	7,88	9,04	8,00	1,6	14,0	6,80	9,90	2,28	0,29	0,079	0,46
ИОВД V, %	72	65	80	67	30	180	51	91	29	4	0,95	1,35

личение данного показателя происходило в среднем на 14 %. Таким образом, степень надклапанной эктазии для подкожных вен еще более характерна, чем для глубоких, что особенно проявляется в такой активной гемодинамической зоне, как место впадения большой подкожной вены в бедренную (рис. 5).

Вычисления коэффициента корреляции Пирсона также выявили взаимозависимость производимых измерений клапанов большой подкожной вены для каждого обследованного.

Полученные результаты частично объясняют известный факт, что подкожные вены менее устойчивы к действию обратного кровотока, первыми реагируя на венозную гипертензию, что и обуславливает появление самого характерного для заболевания симптома – наличия варикозно расширенных вен. В свою

очередь, глубокие вены заключены в мощный мышечно-фасциальный каркас сегментов конечности, оказываясь более защищенными от расширения.

A. Fronek, M. H. Criqui, J. Denenberg, R. Langer [2] с помощью ультразвукового сканирования исследовали диаметр общей бедренной вены (ОБВ) у более чем 2000 человек без признаков патологии вен нижних конечностей. Измерения проводились в покое и при стандартной пробе Вальсальвы в положении обследованного на наклонном столе в 15° обратной позиции Тренделенбурга. Средний диаметр общей бедренной вены в покое был $11,84 \pm 2,08$ мм. Диаметр ОБВ увеличивался до $14,27 \pm 2,49$ мм (+21 %) на пробе Вальсальвы.

В исследованиях Ch. Jeanneret et al. [3] проводились измерения минимального (в покое) и максималь-

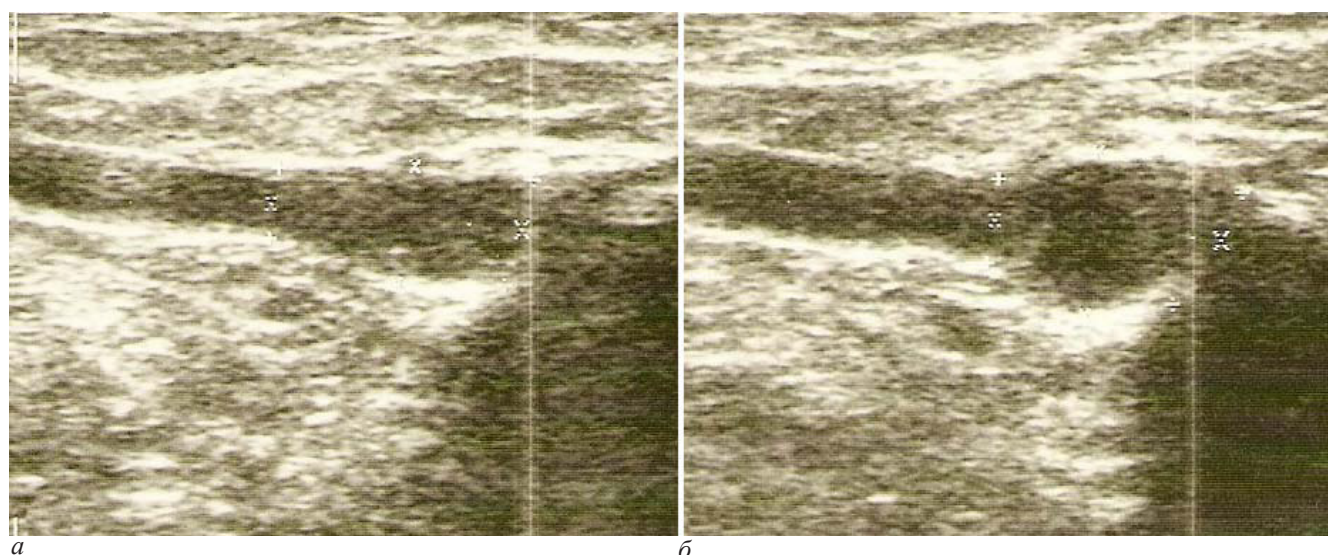


Рис. 5. Преостальный клапан БПВ в покое (а) и при проведении пробы Вальсальвы (б)

Fig. 5. Preostial valve GSV at rest (a) and during the Valsalva maneuver (b)

ного (на пробе Вальсальвы) диаметров бедренной и большой подкожной вен 96 нижних конечностях у 48 здоровых добровольцев. В качестве метода использовалось УЗ-дуплексное сканирование соответствующих сегментов вен в положении пациентов лежа. Измерения ПБВ проводились на 1 см ниже бифуркации бедренной вены, БПВ – на 1 см ниже сафенофemorального соустья. Минимальный диаметр поверхностной бедренной вены составил $5,9 \pm 1,8$ мм, максимальный диаметр – $6,9 \pm 2,0$ мм. Минимальный диаметр БПВ в приустьевом отделе – $3,5 \pm 0,93$ мм, максимальный диаметр – $4,2 \pm 1,1$ мм. Среднее изменение относительного венозного диаметра (для ПБВ – 19 %, для БПВ – 15 %) зарегистрировано при проведении стандартной пробы Вальсальвы в положении лежа.

В наших исследованиях, в отличие от описанных выше, измерения проксимальных клапанов магистральных вен бедра производились в положении пациентов стоя, в том числе на фоне пробы Вальсальвы. Средний диаметр бедренной вены на уровне нижней границы ее первого клапана составил $10,01 \pm 1,44$ мм, на уровне максимальной надклапанной эктазии клапана – $13,1 \pm 2$ мм. Диаметр большой подкожной вены на уровне нижней границы остиального клапана составил $6,07 \pm 1,25$ мм, на уровне его максимальной надклапанной эктазии – $9,44 \pm 1,69$ мм. Степень надклапанной эктазии путем вычисления показателя ИОВД составила для ПБВ $31 \pm 10,4$ %, для БПВ – 58 ± 24 %. При проведении пробы Вальсальвы показатель ИОВД для бедренной вены увеличивался в среднем на 7,2 %, для БПВ – на 14 %.

Проведенные исследования и полученные предварительные результаты могут быть учтены при разработке эффективных реконструктивных операций на магистральных венах нижних конечностей при хронических заболеваниях вен. Разработанная в 1978 г. А. Н. Веденским экстравазальная коррекция несостоятельных магистральных вен спиралью из лавсана долгое время использовалась при лечении больных с указанной патологией. К сожалению, возлагавшиеся большие надежды на улучшение результатов лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен путем широкого внедрения этих операций в 1980–1990-х гг. не оправдали себя – у многих пациентов в отдаленном периоде развивалась несостоятельность и разрушение корригированных спиралью клапанов. Спираль имела цилиндрическую форму и не учитывала естественную форму клапана с наличием значимой надклапанной эктазии. С позиций проведенных нами морфометрических исследований проксимальных клапанов магистральных вен можно утверждать, что спираль для экстравазальной коррекции должна иметь естественную для клапанов вен булавообразную форму, а также, что материал спирали и ее конструкция должны позволять незначительно увеличивать ее объем при наличии определенной растягивающей и расширяющей ее изнутри силы.

Выводы

1. Средний диаметр ПБВ на уровне нижней границы ее первого клапана составил $10,01 \pm 1,44$ мм. Средний диаметр ПБВ на уровне максимальной надклапанной эктазии ее первого клапана составил $13,1 \pm 2$ мм. Среднее значение показателя ИОВД для

ПБВ составило $31 \pm 10,4$ %. Диаметры клапана ПБВ на уровнях его нижней границы, надклапанной эктазии и верхней границы, общая длина клапана и длина от крепления клапанных створок до места эктазии венозной стенки являются взаимозависимыми и пропорциональными друг другу величинами.

2. Средний диаметр большой подкожной вены на уровне нижней границы ее первого клапана составил $6,07 \pm 1,25$ мм. Средний диаметр БПВ на уровне максимальной надклапанной эктазии остиального клапана составил $9,44 \pm 1,69$ мм. Среднее ИОВД для БПВ составляет 58 ± 24 %.

3. Естественной формой проксимальных клапанов ПБВ и БПВ является булавообразная с наличием значимой надклапанной эктазии, что отмечалось у большинства обследуемых в покое и у всех при проведении функциональной пробы Вальсальвы. В ходе функционирования клапана его форма может достаточно значительно изменяться, что наиболее ярко происходит при закрытии клапанных створок в ответ на ретроградный кровоток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Jeanneret C, Labs KH, Aschwanden M, Bollinger A, Hoffmann U, Jäger K. Physiological reflux and venous diameter change in the proximal lower limb veins during a standardised Valsalva manoeuvre. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17(5):398–403. Doi: 10.1053/ejvs.1998.0797.
2. Fronek A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *J Vasc Surg.* 2001;33(5):1050–1056. Doi: 10.1067/mva.2001.113496.
3. Jeanneret C, Jäger KA, Zaugg CE, Hoffmann U. Venous reflux and venous distensibility in varicose and healthy veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(2):236–242. Doi: 10.1016/j.ejvs.2007.03.018.

Информация об авторах

Гаврилов Евгений Константинович – канд. мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru.

Болотоков Хажмурат Лиуанович – ординатор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: hazhmurat@gmail.com

Бабинет Екатерина Александровна – ординатор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ketibabinets@rambler.ru.

Author information

Gavrilov Evgenii K. – Candidate (Ph. D.) of Medical Sciences, Lecturer at the 1st Chair (surgery to improve of doctors), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru.

Bolotokov Khazhmurat L. – resident of the 1st Chair (surgery to improve doctors), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: hazhmurat@gmail.com.

Babinets Ekaterina A. – resident of the 1st Chair (surgery to improve doctors), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: ketibabinets@rambler.ru.

УДК 616.12-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-23-28

А. А. ШИЛОВ¹, Н. А. КОЧЕРГИН², В. И. ГАНЮКОВ²,
А. Н. КОКОВ², К. А. КОЗЫРИН², А. А. КОРОТКЕВИЧ²,
О. Л. БАРБАРАШ²

Сопоставимость данных сцинтиграфии с результатами коронарографии после хирургической реваскуляризации миокарда

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», г. Кемерово, Россия
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

E-mail: shilaa@kemcardio.ru

Статья поступила в редакцию 20.06.19; принята к печати 26.07.19

Резюме

Введение. Радионуклидная визуализация включена в методы диагностики после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с симптомами, но рекомендации предостерегают от ее рутинного тестирования у всех бессимптомных пациентов после реваскуляризации. В работе показаны результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) после гибридной коронарной реваскуляризации миокарда, проведен анализ чувствительности и специфичности трех методов хирургической реваскуляризации миокарда через 12 месяцев.

Цель исследования – определение чувствительности и специфичности ОФЭКТ в определении стенозов коронарных артерий ≥ 50 % после выполнения трех методов хирургической реваскуляризации миокарда – АКШ, ЧКВ и гибридной реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 82 пациентов со стабильными формами ИБС, которым была проведена реваскуляризация миокарда по поводу наличия многососудистого поражения коронарного русла. Пациенты разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 40 больных, которым выполнили процедуру АКШ, 2-ю – 29 пациентов после ЧКВ и 3-ю – 23 больных, которым проведена гибридная реваскуляризация миокарда.

Результаты. Все пациенты после реваскуляризации миокарда в среднем через $21,8 \pm 8,6$ месяца госпитализировались в стационар, где проводилась ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом и контрольная коронарография/шунтография. Частота наличия значимого стеноза при коронарографии при дефекте перфузии ≥ 5 % на ОФЭКТ во время нагрузки составила в группах АКШ, ЧКВ и гибридной реваскуляризации соответственно 50, 50 и 33 % ($p=0,894$). Наименьшая чувствительность ОФЭКТ была после гибридной реваскуляризации миокарда (20 %), в то время как в группе АКШ чувствительность составила 71,4 % ($p=0,190$). Показатели специфичности ОФЭКТ были гораздо выше: в группах АКШ, ЧКВ и гибридной реваскуляризации, соответственно 75,8, 79 и 88,9 % ($p=0,530$).

Выводы. У пациентов после проведенной реваскуляризации миокарда отсутствует достоверная взаимосвязь между размерами дефекта на ОФЭКТ и данными коронарографии вне зависимости от вида хирургической реваскуляризации миокарда. Выявление дефекта перфузии при нагрузке более 10 % при ОФЭКТ после проведенной хирургической реваскуляризации миокарда является основанием для проведения коронарографии с целью исключения рестеноза стента или дисфункции шунта, а также прогрессирования коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: гибридная коронарная реваскуляризация, аортокоронарное шунтирование, MIDCAB, чрескожное коронарное вмешательство, сцинтиграфия миокарда

Для цитирования: Шилов А. А., Кочергин Н. А., Ганюков В. И., Коков А. Н., Козырин К. А., Короткевич А. А., Барбараш О. Л. Сопоставимость данных сцинтиграфии с результатами коронарографии после хирургической реваскуляризации миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):23–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-23-28.

UDC 616.12-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-23-28

А. А. SHILOV¹, N. A. KOCHERGIN², V. I. GANYUKOV²,
A. N. KOKOV², K. A. KOZYRIN², A. A. KOROTKEVICH²,
O. L. BARBARASH²

Comparability of scintigraphy data with coronary angiography after surgical myocardial revascularization

¹ Kemerovo Regional Clinical Cardiology Clinic named after acad. L. S. Barbarasha, Russia, Kemerovo
6 Sosnovy Blvd, Kemerovo, Russia, 650002

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo
6 Sosnovy Blvd, Kemerovo, Russia, 650002

e-mail: shilik@yandex.ru

Received 20.06.19; accepted 26.07.19

Summary

Introduction. Radionuclide imaging is included in diagnostic methods after PCI and CABG in patients with symptoms, but the recommendations caution against routine testing in all asymptomatic patients after revascularization. The paper shows the results of single-photon emission computed tomography after hybrid coronary myocardial revascularization; an analysis of the sensitivity and specificity of three methods of surgical myocardial revascularization was carried out in 12 months.

Aim of the study was to determine the sensitivity and specificity of SPECT in determining coronary artery stenosis $\geq 50\%$ after performing three methods of surgical myocardial revascularization: CABG, PCI, and hybrid myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and multi-vascular coronary lesion.

Material and methods. A retrospective analysis of 82 patients with stable forms of coronary artery disease who underwent myocardial revascularization for the presence of the multivascular coronary lesion was carried out. The patients were divided into three groups: the first group consisted of 40 patients who underwent CABG, the second – 29 patients after PCI, and the third – 23 patients who underwent hybrid myocardial revascularization.

Results. All patients after myocardial revascularization, on average, after 21.8 ± 8.6 months, were hospitalized, where single-photon emission computed tomography of the myocardium with ^{99m}Tc -technetrit (SPECT) and control coronarography/shuntography were performed. The frequency of the presence of significant stenosis during coronary angiography with a perfusion defect of $\geq 5\%$ on SPECT during exercise was 50, 50 and 33 % in the CABG, PCI, and hybrid revascularization, respectively ($p=0.894$). The least sensitivity of SPECT was after hybrid myocardial revascularization (20 %), while in the CABG group, the sensitivity was 71.4 % ($p = 0.190$). The SPECT specificity indices were much higher: in the CABG, PCI, and hybrid revascularization groups, respectively, 75.8, 79 and 88.9 % ($p=0.530$).

Conclusion. There is no significant relationship between the size of the defect on SPECT and coronary angiography data, regardless of the type of surgical myocardial revascularization in patients after myocardial revascularization. Detection of a perfusion defect with a load of more than 10% in SPECT after surgical myocardial revascularization is the basis for coronary angiography in order to exclude stent restenosis or shunt dysfunction, as well as progression of coronary atherosclerosis.

Keywords: hybrid coronary revascularization, CABG, MIDCAB, PCI, myocardial scintigraphy

For citation: Shilov A. A., Kochergin N. A., Ganyukov V. I., Kokov A. N., Kozyrin K. A., Korotkevich A. A., Barbarash O. L. Comparability of scintigraphy data with coronary angiography after surgical myocardial revascularization. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(3):23–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-23-28. (In Russ.).

Введение

Возникновение и развитие радионуклидных методов исследования сердечно-сосудистой системы связано, прежде всего, со значительным улучшением неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Уже около полувека применение этих методов прогрессивно растет во всем мире [1].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) со стрессовой перфузией миокарда, которая измеряет степень индуцируемой ишемии, обычно используется для стратификации риска у пациентов со стабильной ИБС и принятия терапевтических решений [2, 3].

Кроме того, визуализация перфузии миокарда с ОФЭКТ – ценный метод неинвазивной стратификации риска, выявляющий пациентов с высоким риском смерти или развития инфаркта миокарда (ИМ). В крупных исследованиях было обнаружено, что нормальные результаты оценки перфузии при нагрузке ассоциируются с последующим риском сердечно-сосудистой смерти и развития ИМ $<1\%$ в год, почти такой же низкий, как и в общей популяции [4]. При этом крупные дефекты перфузии, в том числе в бассейнах нескольких коронарных артерий являются индикаторами неблагоприятного прогноза [5].

Процедуры реваскуляризации, включая чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), выполняются у многих пациентов с ИБС. Несмотря на эффективность этих процедур, необходимо рассмотреть различные стратегии последующего наблюдения за пациентами после реваскуляризации. ОФЭКТ является подходящим методом визуализации для оценки пациентов, перенесших ЧКВ или АКШ, и используется при наблюдении за такими пациентами [6]. Радионуклид-

ная визуализация включена в методы диагностики после ЧКВ и АКШ у пациентов с симптомами, но рекомендации предостерегают от его рутинного тестирования у всех бессимптомных пациентов после реваскуляризации. Так, у пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии симптомов, рекомендуется проведение радионуклидной томографии в зависимости от полноты реваскуляризации и в определенных бессимптомных подгруппах пациентов [7].

Следует отметить, что выполнение радионуклидных методов исследования после реваскуляризации при асимптомном течении считается показанным спустя 5 лет после выполнения АКШ, в то время как проведение данной методики ранее 5 лет после АКШ и позднее 2 лет после ЧКВ является сомнительным. При этом считается целесообразным выполнение радионуклидных методов диагностики раньше 2 лет после ЧКВ [8].

Целью исследования было определение чувствительности и специфичности ОФЭКТ в установлении стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$ после выполнения трех методов хирургической реваскуляризации миокарда – АКШ, ЧКВ и гибридной реваскуляризации миокарда – у больных с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 82 пациентов со стабильными формами ИБС, которым была проведена реваскуляризация миокарда по поводу наличия многососудистого поражения коронарного русла. Пациенты, вошедшие в исследование, разделены на три группы: 1-ю группу составили 40 больных, которым выполнили процедуру АКШ, 2-ю – 29 пациентов после ЧКВ и 3-ю – 23 больных, которым проведена гибридная

реваскуляризация миокарда. В группе гибридной реваскуляризации первым этапом выполнялось миниинвазивная прямая реваскуляризация миокарда на ПНА с последующим проведением в течение 1–3 суток ЧКВ остальных венечных артерий с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (DES) второго поколения. В группах АКШ и ЧКВ, соответственно, проводились коронарное шунтирование и ЧКВ с использованием идентичных DES.

Основные клиничко-анамнестические и ангиографические показатели пациентов исследуемых групп приведены в табл. 1.

Средний возраст пациентов во всех трех группах достоверно не различался. Преобладали пациенты мужского пола. В каждой из групп более чем в половине случаев в анамнезе имелся постинфарктный кардиосклероз. По данным эхокардиографии средняя фракция выброса достоверно не различалась.

ОФЭКТ миокарда проводили на комбинированной системе ОЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 (GE Medical Systems, Israel) с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения. В качестве визуализирующего агента использовали радиофармацевтический препарат (РФП) «Технетрил», меченный ^{99m}Tc -технецием (^{99m}Tc). Исследование проводили в покое и после фармакологической нагрузочной пробы с вазодилататором трифосаденинином (натрия аденозинтрифосфат – Дарница). Стресс-агент вводили через периферический венозный катетер в течение 6 мин со скоростью 0,14 мг/кг/мин по контролю артериального давления и электрокардиографии (ЭКГ). Полученные данные обрабатывали при помощи пакетов «Myovation» (GE Healthcare), для реконструкции изображений использовали итеративный метод (OSEM/MLEM). Перфузию миокарда оценивали с использованием 17-сегментарной модели левого желудочка. На основании оценки фиксации РФП в баллах от 0 до 4, где 0 – нормальная перфузия, а 4 –

полное отсутствие перфузии, определяли процент дефекта перфузии миокарда левого желудочка. Выявленные дефекты перфузии миокарда левого желудочка считали постоянными в случае отсутствия различий показателей сцинтиграфии в покое и после нагрузочной пробы. Преходящие дефекты перфузии миокарда определяли при наличии разницы суммарных перфузионных показателей, равной 1 и более баллов.

Для определения значимого процента дефекта перфузии мы взяли исследование «COURAGE» [9], где дефект перфузии более 5 % считался значимым.

Это согласуется и с другими работами, где дефект перфузии менее 5 % ишемического миокарда считали минимальной ишемией, от 5 до 9 % ишемического миокарда – легкой ишемией, а ≥ 10 % ишемического миокарда относилось от умеренной до тяжелой степени ишемии [10–12].

При контрольной ангиографии рестеноз стента/шунта выставлялся при стенозе более 50 %. Значимым стенозом *de novo* считали появление нового стеноза в коронарных артериях 70 % и более диаметром более 2,5 мм, который отсутствовал до реваскуляризации. Чувствительность метода ОФЭКТ подтверждалась при дефекте перфузии более 5 % и наличии рестеноза стента/шунта или появлении нового значимого стеноза. Соответственно, специфичность метода подтверждалась при отсутствии дефекта перфузии более 5 % на ОФЭКТ и отсутствии рестеноза стента/шунта или нового значимого стеноза в коронарных артериях.

Статистический анализ результатов выполняли при помощи программы «STATISTICA-8.0». Три и более независимые группы сравнивали с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони. Статистически значимыми считались показатели, у которых значение $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Клиничко-анамнестическая и ангиографическая характеристика больных исследуемых групп

Table 1

Clinical-anamnestic and angiographic characteristics of patients of the studied groups

Характеристика	Группа			P
	АКШ (n=40)	ГКР (n=23)	ЧКВ (n=29)	
Демографическая				
Возраст, лет	60,35±5,4	59,86±6,6	61,8±8,7	0,86
Пол, муж.	31 (77,5 %)	21 (91,3 %)	20 (69 %)	0,151
Анамнез				
Сахарный диабет	7 (17,5 %)	1 (4,34 %)	3 (10,34 %)	0,286
Артериальная гипертензия	39 (97,5 %)	22 (95,65 %)	29 (100 %)	0,556
Постинфарктный кардиосклероз	23 (57,5 %)	11 (47,82 %)	19 (65,5 %)	0,44
Фракция выброса левого желудочка, %	54±7,4	56,2±6,3	53,3±9,9	0,159
Ангиографическая				
Двухсосудистое поражение	20 (50,0 %)	16 (69,5 %)	19 (65,5 %)	0,235
Трехсосудистое поражение и более	20 (50,0 %)	7 (30,5 %)	10 (34,5 %)	

Таблица 2

Чувствительность и специфичность ОФЭКТ после трех методов реваскуляризации миокарда

Table 2

The sensitivity and specificity of SPECT after three methods of myocardial revascularization

Показатель	АКШ (n=40)	ЧКВ (n=29)	Гибридная реваскуляризация (n=23)	p
Чувствительность	5/7 (71,4 %)	6/10 (60 %)	1/5 (20 %)	0,190
Специфичность	25/33 (75,8 %)	15/19 (79 %)	16/18 (88,9 %)	0,530

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты после реваскуляризации миокарда в среднем через $21,8 \pm 8,6$ месяца госпитализировались в стационар, где проводилась ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом и контрольная коронарография/шунтография.

Дефект перфузии по данным ОФЭКТ менее 5 % отмечался в группе АКШ у 33 из 40 (82,5 %) пациентов, в группе ЧКВ – у 19 из 29 больных (65,5 %), в гибридной реваскуляризации – в 18 из 23 случаев (78,2 %) ($p=0,254$).

Частота рестеноза стента/шунта или появление новых значимых стенозов в группе АКШ составила 32,5 % (у 13 из 40 пациентов), в группе ЧКВ – 20,7 % (у 6 из 29 больных), гибридной реваскуляризации – в 13 % (3 из 23 случаев) ($p=0,194$).

Как видно из данных табл. 2, наименьшая чувствительность ОФЭКТ была после гибридной реваскуляризации миокарда (20 %), в то время как в группе АКШ чувствительность составила 71,4 % ($p=0,190$). Показатели специфичности ОФЭКТ были гораздо выше: в группах АКШ, ЧКВ и гибридной реваскуляризации, соответственно 75,8, 79 и 88,9 % ($p=0,530$).

В табл. 3 приведены варианты полученных при ОФЭКТ дефектов перфузии. Так, в группах ЧКВ и гибридной реваскуляризации отсутствовали стабильные (более 5 %) дефекты перфузии, в то время как

после АКШ у 1 из 2 больных (50 %) подтвердилось наличие рестеноза шунта. Частота наличия значимого стеноза при коронарографии при дефекте перфузии ≥ 5 % на ОФЭКТ во время нагрузки составила в группах АКШ, ЧКВ и гибридной реваскуляризации соответственно 50, 50 и 33 % ($p=0,894$).

Согласно литературным данным [14], пациенты с обратимым дефектом перфузии, индуцированным нагрузкой и охватывающим более 10 % всего миокарда левого желудочка, представляют собой подгруппу высокого риска. В связи с этим было решено сопоставить пациентов с дефектами перфузии при нагрузке более 5 % и более 10 % (табл. 4).

При анализе результатов ОФЭКТ в ряде случаев мы получили парадоксальный результат: в ответ на нагрузку дефект перфузии не увеличивался, а уменьшался. В группе гибридной реваскуляризации таких случаев не оказалось. В то время как в группе АКШ таких пациентов было 3, во всех случаях на шунтографии подтверждена выраженная дисфункция шунта, из них у 2 больных – окклюзия шунта. В группе ЧКВ из 4 больных, где отмечался парадоксальный ответ, у 3 выявлено появление нового значимого стеноза, потребовавшего проведения повторного ЧКВ. Тем не менее статистической разницы получено не было, вероятнее всего, за счет малого количества наблюдаемых парадоксальных ответов.

Таблица 3

Характеристика дефекта перфузии по ОФЭКТ после трех методов реваскуляризации миокарда

Table 3

Characteristics of the perfusion defect by SPECT after three methods of myocardial revascularization

Характеристика дефекта	АКШ	ЧКВ	Гибридная реваскуляризация	p
Стабильный дефект	1/2 (50 %)	0/4 (0 %)	0/2 (0 %)	0,181
Дефект при нагрузке	2/4 (50 %)	1/2 (50 %)	1/3 (33,3 %)	0,894
Парадоксальный результат	3/3 (100 %)	3/4 (75 %)	– (0 %)	0,9

Таблица 4

Характеристика дефекта перфузии по ОФЭКТ по размеру

Table 4

The characteristic of the perfusion defect by SPECT and size

Размер дефекта перфузии по ОФЭКТ	Общее число пациентов	Число пациентов с рестенозом или новым значимым стенозом при коронарографии	Процент подтверждения дефекта перфузии данными коронарографии, %	p
Более 5 % при нагрузке	4	2	50	0,201
Более 10 % при нагрузке	7	6	85,7	

При анализе чувствительности и специфичности наивысшая чувствительность метода ОФЭКТ оказалась в группе АКШ (71,4 %). Возможно, это связано с тем, что в большинстве случаев при коронарошунтографии в нашем исследовании отмечалась дисфункция шунта в виде окклюзии. В других группах более частой причиной полученного дефекта перфузии ≥ 5 % было появление рестеноза стента или значимого нового стеноза. Наибольшая специфичность ОФЭКТ отмечалась в группе гибридной реваскуляризации миокарда (88,9 %), однако достоверной разницы с группами АКШ и ЧКВ не получено. Полученные данные разнятся с литературными данными [13], где чувствительность ОФЭКТ с нагрузкой – 85–90 %, а специфичность – 70–75 %. Однако приведенные цифры чувствительности и специфичности приводятся в основном в диагностике ИБС, в отличие от проведенного исследования, где чувствительность и специфичность ОФЭКТ оценивается после выполненной реваскуляризации миокарда и за ангиографически значимый стеноз принимался стеноз на 50 % в зоне стента/шунта, который не всегда дает ишемию.

Как известно, стабильный дефект перфузии чаще всего обусловлен наличием некроза миокарда, т. е. результат постинфарктного кардиосклероза [12]. В связи с этим в исследовании отдельно оценивались результаты значимого (≥ 5 %) дефекта перфузии, полученного при нагрузке. Однако и по этому показателю достоверных различий не получено ($p=0,894$).

Несмотря на то, что статистической разницы между группами по размеру дефекта не получено, прослеживается тенденция более частого подтверждения результатами коронарографии большего дефекта по ОФЭКТ. Таким образом, можно констатировать, что дефект перфузии ≥ 10 % при нагрузке указывает на группу повышенного риска. Это совпадает с европейскими рекомендациями по реваскуляризации, где при дефекте на фоне нагрузочной пробы >10 % прогноз течения заболевания считается неблагоприятным и пациенту показана хирургическая реваскуляризация миокарда [15].

Выводы

1. У пациентов после проведенной реваскуляризации миокарда отсутствует достоверная взаимосвязь между размерами дефекта на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и данными коронарографии вне зависимости от вида хирургической реваскуляризации миокарда.

2. Наибольшая чувствительность ОФЭКТ (71,4 %) среди трех методов реваскуляризации установлена в группе АКШ.

3. Выявление дефекта перфузии при нагрузке более 10 % при ОФЭКТ после проведенной хирургической реваскуляризации миокарда является основанием для проведения коронарографии с целью исключения рестеноза стента или дисфункции шунта, а также прогрессирования коронарного атеросклероза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Остроумов Е. Н. Где нужна ядерная кардиология? // Рос. кардиолог. журн. – 2009. – № 5 (79). – С. 4–9. [Ostroumov EN. Where is nuclear cardiology needed? Russian Journal of Cardiology. 2009;5(79):4–9. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2009-5-4-9.
2. Song YB, Arbab-Zadeh A, Matheson MB. Contemporary Discrepancies of Stenosis Assessment by Computed Tomography and Invasive Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):e007720. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007720.
3. Короткевич А. А., Коков А. Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплекс. проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich AA, Kokov AN. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(1):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.
4. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*. 1991;83:363–381. Doi: 10.1161/01.cir.83.2.363.
5. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:535–543. Doi: 10.1161/01.cir.97.6.535.
6. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:941–973. Doi: 10.1007/s12350-010-9246-y.
7. Acampa W, Petretta MP, Daniele S et al. Myocardial perfusion imaging after coronary revascularization: a clinical appraisal. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(8):1275–1282. Doi: 10.1007/s00259-013-2417-8.
8. Hendel RC et al. Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *JACC*. 2009;53(23):2201–2229. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.013.
9. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden. Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation*. 2008;117:1283–1291. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963.
10. Berman DS, Abidov A, Kang X et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:414–423. Doi: 10.1016/j.nuclcard.2004.03.033.
11. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – 686 с. [National Radionuclide Diagnosis Manual. In 2 volumes. Ed. by Yu. B. Lishmanov, V. I. Chernov. Tomsk, STT, 2010:686. (In Russ.)].
12. Чернов В. И., Лишманов Ю. Б. Библиотека практического радиолога. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. – М., 2013. – 46 с. [Chernov VI, Lishmanov YuB. Library of practical radiologist. Perfusion myocardial scintigraphy. M., 2013:46. (In Russ.)].
13. Сергиенко В. Б. Радионуклидные исследования при атеросклерозе: обзор // Кардиолог. вестн. – 2009. – Т. 4 (16), № 2. – С. 78–83. [Sergienko VB. Radionuclide studies in atherosclerosis (review). *Heart Journal*. 2009;4(16)(2):78–83. (In Russ.)].
14. Lin FY, Dunning AM, Narula J et al. Impact of an Automated Multimodality Point-of-Order Decision Support

Tool on Rates of Appropriate Testing and Clinical Decision Making for Individuals with Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective Multicenter Study. JAM Coll Cardiol. 2013;62(4):308–316. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.059.

15. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

Информация об авторах

Шилов Александр Александрович – канд. мед. наук, зав. кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша», e-mail: shilaa@kemcardio.ru.

Кочергин Никита Александрович – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, e-mail: nikotwin@mail.ru.

Ганюков Владимир Иванович – д-р мед. наук, зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, e-mail: ganyukov@mail.ru.

Коков Александр Николаевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, e-mail: kokoan@kemcardio.ru.

Козырин Кирилл Александрович – канд. мед. наук, кардиохирург отделения кардиохирургии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, e-mail: kozirin@list.ru.

Короткевич Алексей Алексеевич – врач-радиолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский

институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, e-mail: koroaa@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна – член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, e-mail: olb61@mail.ru.

Authors information

Shilov Alexander A. – MD, PhD, head of the X-ray diagnostic and treatment methods, Kemerovo Regional Clinical Cardiology Clinic named after acad. L. S. Barbarasha, Kemerovo, e-mail: shilaa@kemcardio.ru.

Kochergin Nikita A. – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Interventional Diagnostic and Treatment Methods, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, e-mail: nikotwin@mail.ru.

Ganyukov Vladimir I. – MD, PhD, head of the Laboratory of Interventional Diagnostic and Treatment Methods Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, e-mail: ganyukov@mail.ru.

Kokov Alexander N. – PhD, head of the Laboratory of X-ray and Tomographic Diagnostics of the Federal State Budget Scientific Research Institution Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, e-mail: kokoan@kemcardio.ru.

Kozyrin Kirill A. – MD, PhD, Cardiac Surgeon Federal State Budgetary Scientific Institution, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, e-mail: kozirin@list.ru.

Korotkevich Alexey A. – radiologist of the Department of Radiology Diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, e-mail: koroaa@kemcardio.ru.

Barbarash Olga L. – Corresponding Member RAS, director Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, e-mail: olb61@mail.ru.

УДК 616.13-004.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-29-34

Д. А. СТАРЧИК¹, К. Л. КОЗЛОВ², А. Н. ШИШКЕВИЧ²,
С. С. МИХАЙЛОВ², З. М. АБДУЛЛАЕВ², О. О. ВОЛИКОВ²,
Е. И. УМАНЦЕВ², Е. Ю. БЕССОНОВ²

Изучение особенностей бифуркационного стентирования венечных артерий на анатомических препаратах с помощью эпоксидной пластинации

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

Статья поступила в редакцию 25.04.19; принята к печати 12.07.19

Резюме

Введение. Одной из сложных и до конца не решенных проблем современной интервенционной кардиологии является бифуркационное стентирование венечных артерий. Данная проблема требует всестороннего изучения, в том числе использованием возможностей морфологического анализа.

Материал и методы. Выполнено стентирование бифуркационных поражений венечных артерий на 46 трупных сердцах с использованием бифуркационных и обычных стентов с последующей пластинацией и изучением полученных препаратов.

Результаты. Т-стентирования наиболее оптимальны с точки зрения сохранности боковой ветви, особенно при имплантации стента BIOSS. При использовании стента Tryton с техникой стентирования «culotte» никогда не было стеноза устья боковой ветви, благодаря находящемуся в просвете стенту, однако всегда наблюдалась излишняя металлонасыщенность в основной ветви до бифуркации. При использовании обычного стента с техникой провизорного Т-стентирования резидуальный также наблюдался стеноз устья боковой ветви. Кроме того, во всех случаях была деформация балок стента рядом с устьем боковой ветви.

Выводы. Морфологические исследования стентированных венечных артерий на анатомических препаратах сердца, пластинированных эпоксидной смолой, дают возможность получать данные о результатах имплантации стента, которые нельзя получить при традиционных морфологических и клинических методах исследования (гистологические, коррозионные, рентгенологические и др.).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование венечных артерий, бифуркационное стентирование, анатомические препараты, эпоксидный пластинат

Для цитирования: Старчик Д. А., Козлов К. Л., Шишкевич А. Н., Михайлов С. С., Абдуллаев З. М., Воликов О. О., Уманцев Е. И., Бессонов Е. Ю. Изучение особенностей бифуркационного стентирования венечных артерий на анатомических препаратах с помощью эпоксидной пластинации. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):29–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-29-34.

UDC 616.13-004.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-29-34

D. A. STARCHIK¹, K. L. KOZLOV², A. N. SHISHKEVICH²,
S. S. MIKHAILOV², Z. M. ABDULLAEV², O. O. VOLIKOV²,
E. I. UMANCEV², E. J. BESSONOV²

Morphological studies of stented coronary artery bifurcations on anatomical preparations of the heart

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg
6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg
6 Academiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044
e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

Received 25.04.19; accepted 12.07.19

Summary

Introduction. One of the most difficult and completely unsolved problems of modern interventional cardiology is bifurcation stenting of the coronary arteries. This problem requires a comprehensive study, including using the possibility of morphological analysis.

Material and methods. Stenting of the bifurcation lesions of the coronary arteries on 46 cadaveric hearts was performed using the bifurcation and conventional stents with subsequent plating and study of the preparations obtained.

Results. From the point of view of the safety of the lateral branch, T-stenting is optimal, especially when implanting a BLOSS stent. When using the Tryton stent with the culotte stenting technique, there was never a stenosis of the side branch, due to the stent in the lumen, but there was always an excessive metal saturation in the main branch before the bifurcation. When using conventional stent with a provisional T-stenting technique residual, stenosis of the mouth of the lateral branch was also observed. In addition, in all cases there was a deformation of the stent beams near the mouth of the lateral branch.

Conclusions. Morphological studies of stented coronary arteries on anatomical preparations of the heart, plastized with epoxy resin, make it possible to obtain new results that cannot be obtained with traditional morphological and clinical research methods (histological, corrosive, radiological, etc.).

Keywords: coronary artery disease, coronary artery stenting, bifurcation stenting, anatomical preparations, epoxy plate

For citation: Starchik D. A., Kozlov K. L., Shishkevich A. N., Mikhailov S. S., Abdullaev Z. M., Volikov O. O., Umancev E. I., Bessonov E. J. Morphological studies of stented coronary artery bifurcations on anatomical preparations of the heart. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(3):29–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-29-34. (In Russ.).

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти около 56 % мужчин среднего и пожилого возраста в Российской Федерации в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, а у женщин это значение достигает 40 % [1]. Как известно, наиболее частой причиной ИБС является атеросклероз венечных артерий, вызывающий нарушение коронарного кровотока и приводящий к ишемии миокарда. Для лечения ИБС, профилактики осложнений в виде острого инфаркта миокарда и смерти данное состояние требует скорого лечения и, как правило, хирургического. Наиболее популярно и распространено стентирование венечных артерий, что можно объяснить меньшей травматичностью и большей доступностью вмешательства по сравнению с коронарным шунтированием (КШ). Так, по данным мировой литературы [2], в течение последних десятилетий отмечается рост числа операций стентирования венечных артерий на фоне относительно уменьшения числа операций КШ. Кроме того, стентирование применяется и при все более и более сложных типах поражения венечных артерий, где раньше КШ было методом выбора [3–5]. Одним из таких типов поражения являются бифуркационные стенозы венечных артерий [6]. На современном этапе разработаны более 12 методик и их модификаций для стентирования бифуркационного поражения, однако до сих пор в профессиональных кругах не угасают споры о выборе наиболее оптимальной стратегии. Требуется более детальное и глубокое рассмотрение данного вопроса.

Благодаря введению новшеств расширились и возможности изучения анатомических особенностей человеческого организма. В частности, благодаря методике эпиксидной пластикации появилась возможность более детально оценить результаты различных техник бифуркационного стентирования, увидеть взаимоотношение металлических стентов с атеросклеротической бляшкой и сосудистой стенкой бифуркации.

Цель исследования – оценить преимущества и недостатки различных типов стентирования венечных артерий с помощью нового способа изучения анатомических препаратов на основе эпиксидной пластикации.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе Международного морфологического центра (Санкт-Петербург) на секционном материале сердец, полученном от 46 трупов (27 мужчин и 19 женщин). Медиана возраста составила 68 [57; 76] лет. Данных о наличии заболеваний сердца в анамнезе представлено не было.

Забор материала производили таким образом, чтобы не повредить камеры сердца и сохранить луковицу аорты и легочные вены. Каждый препарат отмывали от сгустков крови и удаляли внутрисердечные тромбы, после чего определяли массу сердца, его форму и заносили эти данные в протокол.

В условиях рентгенооперационной в устье правой венечной артерии (ПВА) и левой венечной артерии (ЛВА) через аорту вводили диагностический универсальный коронарный катетер, через который инъецировали 5–7 мл рентгеноконтрастного препарата (Йогексол, Йопромид), записывая динамику распространения контраста на рентгеновской установке GE Innova 2100 в течение 3–5 с. После определения на мониторе индивидуальных особенностей ангиоархитектоники артерий сердца, локализации мест бифуркации основных артериальных стволов и выявления участков сужений их просвета производили баллонную дилатацию этих сегментов и стентирование. Производили установку стентов обычной модификации и бифуркационных конструкций BLOSS, Tryton, Axxess различными техниками стентирования. Стенты имплантировали в пять основных позиций (табл. 1).

При имплантации каждого вида стента использовали определенную технику стентирования: для BLOSS – провизорное Т-стентирование, для Tryton – «culotte», для Axxess – техника создания проксимальной воронки; для обычных стентов в 6 случаях это было обычное стентирование и в 6 случаях – провизорное Т-стентирование, в 6 случаях – обратное провизорное Т-стентирование и в 6 случаях – модифицированная техника Szabo.

После имплантации стента проводили контрольную коронарографию препарата сердца, затем выделяли участок сердечной стенки со стентированными венечными артериями, размером 5×5 см, и прикрепляли к нему соответствующую метку.

Таблица 1

Число и модификация стентов, установленных в венечные артерии

Table 1

The number and modification of stents installed in the coronary arteries

Место установки	Конструкция и число стентов			
	BOSS	Tryton	Axxess	обычный
Разделение ЛВА на ПМЖВ и ОВ	5	4	5	5
Отхождение ЛВ от ПМЖВ	4	4	3	4
Ответвление ЛКВ от ОВ	3	4	4	6
Отхождения ПКВ от ПВА	2	1	2	4
Разделение ПВА на ЗЛВ и ЗМЖВ	4	5	3	5
Всего	18	18	17	24

Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ЛВ – латеральная ветвь; ЛКВ – левая краевая ветвь; ПКВ – правая краевая ветвь; ЗЛВ – задняя латеральная ветвь; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь.

Выбор эпоксидной техники пластинации для визуализации стентированных венечных артерий был обусловлен тем, что эпоксидная смола имеет коэффициент преломления света от 1,50 до 1,55 единицы, который соответствует коэффициенту преломления большинства биологических тканей. Поэтому при пропитывании смолой кровеносные сосуды и окружающие их ткани становятся прозрачными и позволяют увидеть расположенный внутри них металлический стент. Техника эпоксидной пластинации состояла из дегидратации препарата, его обезвоживания, импрегнации смолы, отверждения препарата в эпоксидном блоке, шлифовки или распиливания отвержденного препарата и его заключения в плоскую камеру.

Перед обезвоживанием участку стенки сердца со стентированной венечной артерией придавалась уплощенная форма путем помещения его между двумя жесткими пластиковыми решетками, при этом сила компрессии была такова, чтобы не деформировать стент в просвете венечной артерии. Дегидратацию проводили при температуре 25 °С, для чего препарат погружали в емкость с 2–3 л холодного ацетона. Производили еженедельную смену обезвоживающего раствора на новый до тех пор, пока концентрация воды в препарате не снижалась до 1 %, что являлось критерием завершения этой стадии. Для обезжиривания емкость с препаратом извлекали из морозильной камеры, плавно нагревали до комнатной температуры и заливали ацетоново-гексановой смесью в соотношении 3:1. Смену обезвоживающего раствора осуществляли еженедельно в течение 15–25 дней до тех пор, пока субэпикардиальный жир на препарате не становился прозрачным.

Обезжиренный и обезвоженный препарат перекладывали из ацетоново-гексановой смеси в импрегнационную композицию, состоящую из 10 массовых частей эпоксидной смолы YD-128 и 1 массовой части отвердителя для эпоксидных смол триэтилентетрамина [7–9]. Препарат оставляли в смеси смолы и отвердителя на 6–8 ч при комнатной температуре для равномерного распределения смолы вокруг препарата. Затем емкость помещали в вакуумную каме-

ру и понижали давление с помощью пластинчатороторного вакуумного насоса Гидромех АВПР-16Д (Россия) до 30 мм рт. ст. При пониженном давлении происходило кипение ацетоново-гексановой смеси, место которой в тканях замещалось на эпоксидную смесь. В течение 40–48 ч снижали давление в вакуумной камере до 2 мм рт. ст., контролируя интенсивность кипения промежуточного растворителя визуально и температуру импрегнационной композиции с помощью термометра.

После завершения импрегнации препарат сердца извлекали из эпоксидной смеси, обертывали несколькими слоями тонкой полиэтиленовой пленки и помещали в термостат при температуре 40–45 °С на срок от 7 до 10 суток для отверждения смолы. После ее полного застывания участок стенки сердца со стентированной артерией становился прозрачным, жестким и твердым, что давало возможность производить механическую обработку препарата на шлифовальном полотне или фрезерном станке до толщины 2–3 мм так, чтобы убрать мягкие ткани в области артерии со стентом, стараясь при этом не повредить стенку кровеносного сосуда. При необходимости отвердевший препарат распиливали поперек стентированного сосуда на ленточной пиле Exact 310 CP с алмазным полотном и водяным охлаждением, формируя срезы толщиной от 0,7 до 1 мм.

Полученные шлифы и распилы препарата сердца помещали в плоские горизонтальные камеры из полиметилметакрилата и заливали смесью эпоксидной смолы YD-128 и отвердителя триэтилентетрамина в соотношении 10:1. Камеры оставляли при комнатной температуре на 24 ч в горизонтальном положении до застывания смолы. В дальнейшем выдерживали плоские камеры в течение 12–15 суток в термостате при температуре 40–45 °С, после чего распилы извлекали из камер, сканировали на сканере Epson Perfection V33 при разрешении 1200 пикселей/дюйм или фотографировали в режиме макросъемки в проходящем и отраженном свете на цифровой камере Nikon D7000 и объективом Micronicor 60-2,8 ED-G. Морфометрию изображений производили в программе «Adobe Photoshop CC 2017».



Рис. 1. Микрофотография. Стент Axxess в ПМЖВ ЛКА в месте ответвления ОВ. Срез стенки сердца, пластированный эпоксидной смолой: 1 – проксимальный отдел ПМЖВ; 2 – дистальный отдел ПМЖВ; 3 – ОВ; 4 – атеросклеротическая бляшка

Fig. 1. Micrograph. Axxess stent in a Primary Physical Facility at the site of the RV branch. The cut of a wall of heart, plastised by epoxy: 1 – the proximal part of the LAD; 2 – the distal part of the LAD; 3 – LCX; 4 – atherosclerotic plaque

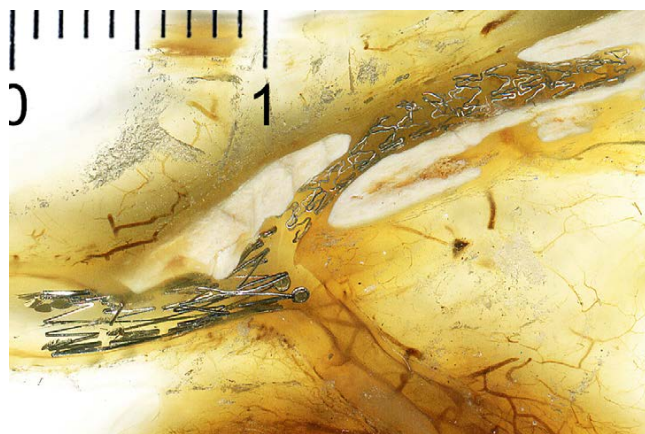


Рис. 2. Микрофотография. Результат бифуркационного стентирования ПМЖВ ЛКА с использованием стента Axxess. Срез стенки сердца, пластированный эпоксидной смолой

Fig. 2. Micrograph. Result of bifurcation stenting of a LAD using an Axxess stent. The cut of a wall of heart, plastised by epoxy

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование стентированных венечных артерий на анатомических препаратах сердца, пластированных эпоксидной смолой, позволило выявить новые данные, которых не дают традиционные морфологические и клинические методы исследования (гистологические, коррозионные, рентгенологические и др.). В частности, импрегнация срезов сердца эпоксидной смолой делает слои сердечной стенки прозрачными, что дает возможность исследовать кровеносные сосуды, попавшие в плоскость среза, как в отраженном, так и в проходящем свете. При этом хо-

рошо визуализируются все элементы стента, стенка кровеносных сосудов и атеросклеротические бляшки (рис. 1; 2). Кроме того, эпоксидная смола окрашивает гемоглобин в эритроцитах, что позволяет хорошо контрастировать и изучать особенности архитектоники мелких кровеносных сосудов диаметром от 100 мкм и более на препаратах толщиной от 0,5 до 3 мм.

При оценке особенностей имплантации различных моделей стентов обращали внимание на такие признаки, как наличие стеноза устья боковой ветви более 50 %, расположение и возможная деформация

Таблица 2

Особенности имплантации стентов на анатомических препаратах

Table 2

Features of the implantation of stents on anatomical preparations

Тип стента	Всего имплантировано стентов	Стеноз устья боковой ветви более 50 %	Деформация балок стента рядом с устьем боковой ветви	Расположение балок в просвете устья боковой ветви	Деформация балок стента на протяжении зоны стентирования	Разрыв балок на протяжении зоны стентирования	Диссекция интимы в зоне стентирования	Продолжение бляшки за зону стентирования более чем на 1 мм
BIOSS	18	1 (5,6 %)	–	–	–	–	1 (5,6 %)	4 (22,2 %)
Tryton	18	–	18 (100 %)	–	–	–	1 (5,6 %)	3 (16,8 %)
Axxess	17	–	–	–	–	–	1 (5,9 %)	4 (23,6 %)
Обычный стент, прямое стентирование	6	2 (33,3 %)	–	6 (100 %)	–	–	1 (16,7 %)	2 (33,4 %)
Обычный стент, провизорное Т-стентирование	6	2 (33,3 %)	6 (100 %)	–	–	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)
Обычный стент, обратное провизорное Т-стентирование	6	–	6 (100 %)	–	–	–	2 (33,3 %)	2 (33,4 %)
Обычный стент, модифицированная техника Szabo	6	–	–	–	–	–	1 (16,7 %)	2 (33,4 %)

балок стента в устье боковой ветви, деформация балок стента на протяжении зоны стентирования, диссекция и степень сжатия интимы в зоне имплантации стента, плотность прилегания стента к стенке артерии, смещение и деформация атеросклеротической бляшки в зоне стентирования и другие характеристики (табл. 2).

Согласно полученным данным, при использовании техники провизорного Т-стентирования наиболее оптимальные результаты с точки зрения сохранности боковой ветви наблюдались при имплантации стента BIOSS (рис. 3), поскольку резидуальный стеноз наблюдался лишь в 1 (5,6 %) случае. При этом балок в просвете устья боковой ветви не наблюдалось и не было деформации балок стента рядом с устьем боковой ветви. При использовании обычного стента с техникой провизорного Т-стентирования резидуальный стеноз устья боковой ветви наблюдался в 2 (33,3 %) случаях. Кроме того, во всех случаях была деформация балок стента рядом с устьем боковой ветви. Также при выполнении провизорного Т-стентирования с обычным стентом в одном случае мы наблюдали разрыв балок стента в зоне перед отхождением боковой ветви вследствие постдилатации баллоном, что было необходимо выполнить из-за выраженного перепада диаметра основной ветви. В случае со стентами BIOSS подобных явлений не наблюдалось ввиду особенностей конструкции стента. При использовании техники прямого стентирования с обычным стентом проблем в виде деформации балок стента не было, поскольку не выполнялась дилатация устья боковой ветви. Однако это приводило к тому, что во всех случаях в просвете устья боковой ветви оставалась свободная балка стента. Также в 2 (33,3 %) случаях наблюдался стеноз устья боковой ветви более 50 %. При использовании стента Tryton с техникой стентирования «culotte» никогда не было стеноза устья боковой ветви, благодаря находящемуся в просвете стенту, однако всегда наблюдалась излишняя металлонасыщенность в основной ветви до бифуркации. Кроме того, во всех случаях наблюдалась деформация балок стента рядом с устьем боковой ветви.

Прилегание балок стента во всех случаях было хорошее, и признаков мальпозиции мы не обнаружили. Обратило на себя особое внимание то, что при макроскопическом увеличении анатомических препаратов в 21,6 % случаев атеросклеротическая бляшка выступала за края имплантированного стента более чем на 1 мм, что в некоторых случаях послужило причиной диссекции. Данный факт необходимо учитывать при выборе длины стента во время операции.

Заключение

Таким образом, морфологические исследования стентированных венечных артерий на анатомических препаратах сердца, пластинированных эпоксидной смолой, дает возможность получать новые результаты, которые нельзя получить при традиционных морфологических и клинических методах исследования (гистологические, коррозионные, рентгенологические и др.). Использованный нами метод выявля-

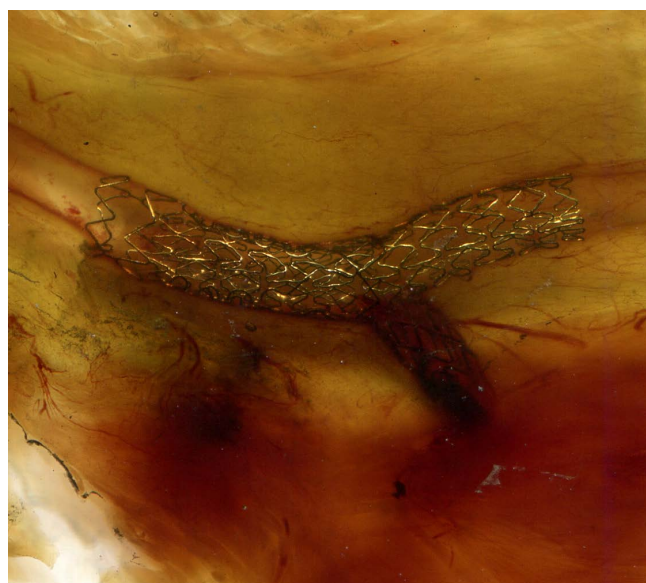


Рис. 3. Микрофотография. Бифуркационное стентирование ПКА с использованием стента Tryton. Эпоксидный пластинат (ув. $\times 5$)

Fig. 3. Micrograph. An increase of 5 times. Bifurcation stenting of RCA using Tryton stent. Epoxy laminate

ет взаимоотношение элементов стента с сосудистой стенкой и атеросклеротической бляшкой, позволяет провести морфометрию стентированного бифуркационного сегмента с высокой точностью, определить места деформации и разрыва балок стента, что предоставляет новые возможности для клинических исследований сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Оганов Р. Г., Алесян Б. Г., Аронов Д. М. и др. *Болезни сердца: рук. для врачей.* – М., 2006. – 1326 с. [Oganov RG, Alekjan BG, Aronov DM et al. *Bolezni serdca. Rukovodstvo dlja vrachej.* Moscow, 2006:1326. (In Russ.)].
2. Nerlekar N, Francis JH, Kunal PV et al. *Percutaneous Coronary Intervention Using Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials.* *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016;9:47–49. Doi: 10.1161/circinterventions.116.004729.
3. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C et al. *A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease.* *Am. Heart. J.* 2008;155:274–283. Doi: 10.1108/cgij.2009.24814cae.014.
4. Шишкевич А. Н., Кравчук В. Н., Козлов К. Л. и др. *Рентгеноэндоваскулярное лечение бифуркационных поражений коронарных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста: обзор литературы № 1 // Успехи геронтологии.* – 2014. – Т. 27, № 3. – С. 510–518. [Shishkevich AN, Kravchuk VN, Kozlov KL et al. *Rentgenjendovaskuljarnoe lechenie bifurkacionnyh porazhenij koronarnyh arterij u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: obzor literatury № 1. Uspehi gerontologii.* 2014;27(3):510–518. (In Russ.)].
5. Шишкевич А. Н., Кравчук В. Н., Козлов К. Л. и др. *Рентгеноэндоваскулярное лечение бифуркационных поражений коронарных артерий у пациентов пожилого и стар-*

ческого возраста: обзор литературы № 2 // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 4. – С. 716–719. [Shishkevich AN, Kravchuk VN, Kozlov KL et al. Rentgenjendovaskuljarnoe lechenie bifurkacionnyh porazhenij koronarnyh arterij u pacientov pozhilogo i starческого возраста: obzor literatury № 2. Uspehi gerontologii. 2014;27(4):716–719. (In Russ.)].

6. Weinstein JS, Baim DS, Sipprely ME et al. Salvage of branch vessels during bifurcation lesion angioplasty: acute and long-term follow-up. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1991;22:1–6. Doi: 10.1002/ccd.1810220102.

7. Старчик Д. А. Методические основы пластикации распилов тела // Морфология. – 2015. – Т. 148, № 4. – С. 56–61. [Starchik DA. Metodicheskie osnovy plastinacii raspilov tela. *Morfologija.* 2015;148(4):56–61. (In Russ.)].

8. Sora MC, Cook P. Epoxy plastination of biological tissue: E12 technique. *J. Int. Soc. Plastination.* 2007;22:31–39. Doi: 10.1111/j.1741-4520.2009.00225.x.

9. Патент на изобретение № 2664628 РФ. Способ визуализации металлических стентов в коронарных артериях / Д. А. Старчик, А. Н. Шишкевич, Г. Г. Хубулава и др. [Patent na izobretenie № 2664628 RF. Sposob vizualizacii metallicheskih stentov v koronarnyh arterijah. Starchik DA, Shishkevich AN, Hubulava GG et al. (In Russ.)].

Информация об авторах

Старчик Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, доцент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М. Г. Привеса ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: starchik@mail.ru.

Козлов Кирилл Ленарович – д-р мед. наук, профессор лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-западного отделения РАМН, e-mail: kozlov_kl@mail.ru.

Шишкевич Андрей Николаевич – начальник рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) № 1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: shishkevich50@mail.ru.

Михайлов Сергей Сергеевич – старший ординатор рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) № 1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: mikhailov.vma@gmail.com.

Абдуллаев Заур Магомедович – сердечно-сосудистый хирург рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) № 1 Военно-медицинской

академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: zaur_abdullaev@mail.ru.

Воликов Олег Олегович – сердечно-сосудистый хирург рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) № 1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: volikov-oleg@mail.ru.

Уманцев Евгений Игоревич – сердечно-сосудистый хирург рентгенохирургического отделения кафедры хирургии (усовершенствования врачей) № 1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: dr.umancev@mail.ru.

Бессонов Евгений Юрьевич – слушатель 6 курса II факультета Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru.

Authors information

Starchik Dmitrii A. – Ph. D., Associate Professor, Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery named after prof. M. G. Priveza, Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: starchik@mail.ru.

Kozlov Kirill L. – Ph. D., Professor, laboratory of age-related pathology of the cardiovascular system, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, e-mail: kozlov_kl@mail.ru.

Shishkevich Andrey N. – Ph. D., head of the X-ray surgical department of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: shishkevich50@mail.ru.

Mikhailov Sergey S. – Ph. D., senior resident of the X-ray surgery department of the surgery clinic (improvement of doctors) № 1, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: mikhailov.vma@gmail.com.

Abdullaev Zaur M. – cardiovascular surgeon of the X-ray surgical department of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: zaur_abdullaev@mail.ru.

Volikov Oleg O. – cardiovascular surgeon of the X-ray surgical department of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1 Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: volikov-oleg@mail.ru.

Umancev Evgenii I. – cardiovascular surgeon of the X-ray surgical department of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1 Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: dr.umancev@mail.ru.

Bessonov Evgeny Yu. – 6th year student 2 faculties of training doctors (for the Rocket, Ground and Airborne Forces), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru.

УДК 616.12-008.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-35-43

А. О. МАРИЧЕВ, С. В. ДАЦЕНКО, О. В. ДЕЙНЕГА,
Е. А. КАБАКОВА, Е. С. КУРСКОВА, Д. М. ТАШХАНОВ,
А. М. РАДОВСКИЙ, Л. И. КАРПОВА, Н. Р. АБУТАЛИМОВА,
В. К. ГРЕБЕННИК, А. Е. БАУТИН

Этиологические факторы и клиническая значимость метаболического ацидоза после операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: marichevalexandr@gmail.com

Статья поступила в редакцию 21.04.19; принята к печати 19.07.19

Резюме

Цель исследования – определить формы метаболического ацидоза (МетАц), характерные для вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), и оценить их влияние на клиническое течение раннего послеоперационного периода.

Материал и методы. В исследование включены 129 взрослых пациентов, перенесших операции на сердце в условиях ИК. Изучены показатели кислотно-основного состояния (КОС) крови, маркеры системного воспаления, доставка и потребление кислорода, параметры гемодинамики, клиническое течение послеоперационного периода.

Результаты. Нарушения КОС развились в 73,6 % случаев, у 51,2 % пациентов – МетАц. В структуре МетАц на долю лактат-ацидоза пришлось 92,4 %, в 7,6 % это был гиперхлоремический ацидоз. Метаболический лактат-ацидоз представлен двумя формами. В 14,7 % это нарушение КОС было вызвано синдромом малого сердечного выброса и характеризовалось сниженными показателями доставки кислорода и производительности сердца. В 49,2 % случаев лактат-ацидоз развился на фоне системного воспалительного ответа и ассоциирован с высокой доставкой и низкой экстракцией кислорода, а также с повышенной производительностью сердца и вазоплегией. Пациенты с данными нарушениями имели больший уровень лейкоцитоза через 24 ч после окончания операции, выше продолжительность респираторной поддержки, период лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре.

Заключение. Метаболический лактат-ацидоз представлен двумя формами: лактат-ацидоз на фоне синдрома малого сердечного выброса и на фоне системного воспалительного ответа. Лактат-ацидоз является предиктором неблагоприятного исхода после операций на сердце с ИК, ассоциирован с риском развития послеоперационных осложнений и летальностью.

Ключевые слова: кардиохирургия, метаболический ацидоз, лактат-ацидоз, искусственное кровообращение, гемодинамика, синдром малого сердечного выброса, системный воспалительный ответ

Для цитирования: Маричев А. О., Даценко С. В., Дейнега О. В., Кабакова Е. А., Курскова Е. С., Ташханов Д. М., Радовский А. М., Карпова Л. И., Абуталимова Н. Р., Гребенник В. К., Баутин А. Е. Этиологические факторы и клиническая значимость метаболического ацидоза после операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):35–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-35-43.

UDC 616.12-008.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-35-43

A. O. MARICHEV, S. V. DATSENKO, O. V. DEINEGA,
E. A. KABAKOVA, E. S. KURSKOVA, D. M. TASHKHANOV,
A. M. RADOVSKY, L. I. KARPOVA, N. R. ABUTALIMOVA,
V. K. GREBENNIK, A. E. BAUTIN

Etiological factors and clinical value of metabolic acidosis after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Almazov National Medical Research Centre, Russia, St. Petersburg
2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341
e-mail: marichevalexandr@gmail.com

Received 21.04.19; accepted 19.07.19

Summary

Aim – determine a forms of metabolic acidosis (MetAc) after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). Estimate significance of MetAc in an early postoperative period.

Material and methods. We included the 129 adult cardiac surgery patients. We studied the indicators of acid-base blood status, markers of systemic inflammation, an oxygen delivery and consumption, the hemodynamic parameters, the clinical course of the postoperative period.

Results. The acid-base disorders were found in 73.6 % of cases. The metabolic acidosis was in 51.2 % of cases: the lactate acidosis was in 92.4 % and the hyperchloremic acidosis was in 7.6 %. The metabolic lactate acidosis was represented by two forms: 1. the acid-base disorders due to a low cardiac output syndrome with a decrease in oxygen delivery and contractility (14.7 %); 2. the lactate acidosis due to a systemic inflammatory response syndrome (49.2 % of cases). It is associated with a high delivery and a low oxygen extraction, increased cardiac output and a vasoplegia. Patients with these disorders had a higher level of leukocytosis after 24 hours of the end the operation, had a longer duration of respiratory support and a long ICU stay and hospital stay.

Conclusion. The lactate acidosis is represented by two forms: the lactate acidosis associated with the low cardiac output syndrome and lactate acidosis associated with the systemic inflammatory response. The lactate acidosis is a predictor of adverse outcome after cardiac surgery with CPB and associated with a postoperative complications and a mortality.

Keywords: cardiac surgery, metabolic acidosis, lactate acidosis, extracorporeal circulation, hemodynamics, small cardiac output syndrome, systemic inflammatory response

For citation: Marichev A. O., Datsenko S. V., Deinega O. V., Kabakova E. A., Kurskova E. S., Tashkhanov D. M., Radovsky A. M., Karpova L. I., Abutalimova N. R., Grebennik V. K., Bautin A. E. Etiological factors and clinical value of metabolic acidosis after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019; 18(3):35–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-35-43. (In Russ.).

Введение

Прошедшее десятилетие стало периодом впечатляющих успехов в кардиохирургии. Постоянное улучшение хирургической техники, использование мини-инвазивных подходов, применение более физиологичных методик искусственного кровообращения (ИК) и вариантов анестезии с органопротективными свойствами позволили добиться не только значительного снижения летальности, которая в ведущих клиниках не превышает 1–1,5 % [1, 2], но и получить возможность оказывать помощь пациентам с тяжелой сопутствующей патологией и больным старческого возраста. Вместе с тем на фоне значимого снижения частоты развития осложнений ведущие проблемы послеоперационного периода остаются не менее актуальными, чем ранее, и требуют пристального внимания и анализа уже в новых условиях. Сказанное в полной мере относится к нарушениям кислотно-основного состояния (КОС) после операций на сердце. Еще в 1958 г. G. Clowes et al. [3] описали метаболический ацидоз как ведущую форму нарушений КОС после операций на сердце. На протяжении десятилетий традиционно считалось, что основой причиной развития метаболического ацидоза в кардиохирургии является синдром малого сердечного выброса с закономерным снижением доставки кислорода к тканям, их ишемией и накоплением молочной кислоты [4]. На фоне этих утвердившихся положений в настоящем столетии новые исследования нарушений КОС в кардиохирургии проводятся достаточно редко, что подчеркивает необходимость выполнения современного анализа риска развития и структуры метаболических нарушений после операций на сердце. Актуальность этих исследований значима ввиду того, что метаболический ацидоз приводит к снижению сократительной способности миокарда [5], индукции аритмий ге-entrty и фибрилляции желудочков [6–8], значимому ослаблению влияния катехоламинов на сердце [9], редукции спланхического кровотока [10, 11] и изменению реологии крови [12]. Описанные физиологические сдвиги закономерно должны

влиять на течение послеоперационного периода, однако клиническая значимость метаболического ацидоза в современных условиях изучена недостаточно.

Цель исследования – определить формы метаболического ацидоза, характерные для вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения, и оценить их влияние на клиническое течение раннего послеоперационного периода.

Материал и методы исследования

В одноцентровое проспективное когортное описательное исследование особенностей клинического течения при различных формах метаболического ацидоза были включены пациенты после плановых операций коронарного шунтирования, проведенных в условиях ИК. На выполнение исследования было получено разрешение Этического комитета НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Были определены следующие критерии включения: планируемое КШ в условиях ИК, возраст от 45 до 65 лет. Критерии не включения: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 %, легочная гипертензия, операция по реваскуляризации бассейна правой коронарной артерии, сепсис, хроническая или острая почечная или печеночная недостаточность.

В исследование включили 129 пациентов, (91 мужчина и 38 женщин). Средний возраст составил $60,9 \pm 10,2$ года.

Всем больным во время оперативного вмешательства проводили общую внутривенную анестезию и экстракорпоральное кровообращение по единому протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Индукция анестезии: фентанил 5 мкг/кг, инфузия пропофола 0,75–1 мг/кг. Миоплегия: пипекуроний бромид 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии: инфузия пропофола в дозе 4–6 мг/кг/ч. Использовали болюсное введение фентанила в дозе не менее 25 мкг/кг до момента подключения ИК и не менее 30–40 мкг/кг за всю операцию.

ИК проводили аппаратом Stokert S3 (Германия) с использованием одноразовых мембранных оксиге-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1

Patients included in the study and their characteristics

	Норма (n=34)	ЛА (n=61)	ГХА (n=5)
ИК, мин	110,5 (83,5; 131)	114 (84; 157)	98 (63; 113)
ПА, мин	64 (50; 85)	72 (56; 103)	52 (24; 70)
Фентанил, мкг/кг	29,1 (27,5; 32,8)	28,6 (24,0; 31,7)	31,1 (27,4; 36,6)
Пл. тела, м ²	1,95 (1,87; 2,03)	1,94 (1,77; 2,06)	1,86 (1,80; 2,00)
КДО, мл	136 (111; 144)	156 (136; 181)*	141 (129; 141)
ФВ, %	65 (62; 70)	58 (51; 64)*	58 (48; 64)

Примечание: ГХА – гиперхлоремический ацидоз; ЛА – лактат-ацидоз; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов без нарушений КОС.

наторов. Подключение осуществляли по стандартной схеме путем канюлирования восходящей аорты и правого предсердия двухступенчатой канюлей. Во время перфузии поддерживали следующие параметры: среднее перфузионное давление = 70 ± 5 мм рт. ст., объемная скорость перфузии – $2,4$ л/мин/м². При этом pO_2 в артериальной крови удерживали в диапазоне 150–250 мм рт. ст., а pCO_2 – в диапазоне 33–38 мм рт. ст. Контроль системной гепаринизации (расчетная доза гепарина – 300 Ед./кг) выполнялся путем измерения активированного времени свертывания (АВС), которое было не менее 480 с. Противоишемическая защита миокарда осуществлялась методом изотермической прерывистой кровяной кардиоплегии (обогащенная калием оксигенированная аутокровь подавалась анте- и ретроградно каждые 15 мин в течение 2–3 мин). Температурный режим: умеренная гипотермия, с последующим согреванием до $36,5$ °C в носоглотке перед отключением ИК. В послеоперационном периоде проводили мониторинг температуры крови с помощью катетера Swan-Ganz и температуры кожи на конечности.

Пациентам с низкими показателями центральной гемодинамики и доставки кислорода проводили коррекцию: инфузионная терапия, ино- и вазотропная поддержка, гемотрансфузии.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде проводили аппаратом Savina (Dräger, Германия) в режиме нормовентиляции: дыхательный объем – 8 мл/кг, $SpO_2 = 97–99$ %, ПДКВ = 5–10 см вод. ст.

Оценку изменений кислотно-основного состояния и показателей центральной гемодинамики проводили интраоперационно и каждые 4 ч в послеоперационном периоде. Во всех наблюдениях в легочную артерию устанавливали катетер Swan-Ganz и использовали метод репульмональной термодилуции.

Панель лабораторных исследований включала определение показателей КОС и лактата (каждые 6 ч), а также маркеров системного воспалительного ответа – лейкоциты, исследование С-реактивного белка (СРБ).

Различные виды нарушений КОС диагностировали в соответствии со следующими критериями [13, 14]. За нормальные значения pH принимали 7,35–7,45, pCO_2 – от 35 до 45 мм рт. ст., анионного интервала (АИ) – от 8 до 16 ммоль/л. Анионный интервал вычисляли как

значение, равное разнице между суммами концентрации катионов (Na^+ , K^+) и анионов (Cl^- , HCO_3^-) [15]. Одним из критериев диагностики лактат-ацидоза считали повышение лактата в плазме крови более 5 ммоль/л [16]. В соответствии с этим были выделены пациенты с различными видами недыхательного (метаболического) ацидоза: 1) лактат-ацидозом (pH менее 7,35, pCO_2 менее 45 мм рт. ст., АИ более 16 ммоль/л, лактат более 5 ммоль/л); 2) гиперхлоремическим ацидозом (pH менее 7,35, pCO_2 менее 45 мм рт. ст., АИ 8–16 ммоль/л); 3) нормохлоремическим ацидозом (pH менее 7,35, pCO_2 менее 45 мм рт. ст., АИ более 16 ммоль/л). Критериями недыхательного (метаболического) алкалоза считали pH более 7,45, pCO_2 более 35 мм рт. ст. За дыхательный ацидоз принимали ситуации с pH менее 7,35, pCO_2 более 45 мм рт. ст., а за дыхательный алкалоз – pH более 7,45 и pCO_2 менее 35 мм рт. ст.

Характеристика периоперационных факторов у пациентов разных групп приведена в табл. 1.

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета «Statistica 7.0» (Statsoft Inc., США). Предварительно оценивали нормальность распределения данных с помощью теста Шапиро – Уилка. Оценку значимости различия показателей выполняли с помощью теста Манн – Уитни. Различия в качественных показателях оценивали с применением точного критерия Фишера. Критический уровень значимости различий принят за 0,05. Данные приведены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль).

Результаты исследования и их обсуждение

Метаболический ацидоз в структуре нарушений КОС после кардиохирургических вмешательств

Мониторинг газового состава крови в послеоперационном периоде позволил оценить динамику и выраженность метаболических изменений в кислотно-основном состоянии крови. Минимальные и максимальные значения pH крови во всех временных точках были от 7,23 до 7,66, концентрация лактата при этом варьировала от 0,4 до 18,7 ммоль/л. Наблюдалась отчетливая тенденция к нормализации показателей КОС к 12–16 ч послеоперационного периода.

Выполненный анализ показал, что максимальная частота развития различных нарушений КОС отмечена через 4 ч после окончания вмешательств на

Таблица 2

Структура нарушений КОС через 4 ч после выполненных кардиохирургических вмешательств (n=129)

Table 2

Structure of acid-base disorders in 4 hours after cardiac surgery (n=129)

Нарушение КОС	Число пациентов
Норма	34 (26,4)
Ацидоз метаболический:	
ЛА	61 (47,3)
ГХА	5 (3,9)
НХА	0
Ацидоз дыхательный	2 (1,5)
Ацидоз смешанный	3 (2,3)
Алкалоз недыхательный	1 (0,8)
Алкалоз дыхательный компенсирован.	7 (5,4)
Алкалоз дыхательный	16 (12,4)
Всего	129 (100)

Примечание: НХА – нормохлоремический ацидоз; в скобках – проценты.

сердце. В этой временной точке только у 34 (26,4 %) пациентов не было каких-либо отклонений со стороны КОС. Данные о структуре нарушений приведены в табл. 2. Наиболее распространенным отклонением оказался метаболический ацидоз, отмеченный у 67 из 129 пациентов (частота развития составила 51,9 %).

Как следует из приведенных в табл. 2 данных, метаболический ацидоз был представлен двумя видами: абсолютно преобладающим лактат-ацидозом (61 из 66 случаев), значимо более редким гиперхлоремическим (5 из 66 случаев). Нормохлоремический ацидоз в нашем исследовании не наблюдался.

Показатели гемодинамики, потребления и доставки кислорода при различных формах метаболического ацидоза

В соответствии с современными представлениями, наиболее значимой и частой причиной развития метаболического ацидоза является несоответствие между доставкой и потреблением кислорода. Используя данные о газовом составе артериальной и смешанной венозной крови, а также показатели центральной гемодинамики,

мы изучили доставку и потребление кислорода при различных видах метаболического ацидоза (табл. 3).

Полученные в исследовании данные оказались для нас несколько неожиданными, поскольку традиционно одной из основных причин лактат-ацидоза после операций на сердце считают снижение доставки кислорода с развитием ишемии тканей и накоплением лактата [17, 18]. Однако медиана индекса доставки кислорода (DO₂I) в группе лактат-ацидоза была в пределах диапазона нормальных значений (300–500 мл/мин/м²) и даже значимо превосходила этот показатель, отмеченный в группе пациентов без нарушений КОС. При детальном анализе (табл. 4) мы выяснили, что только у 9 (14,7 %) пациентов с лактат-ацидозом доставка кислорода была меньше нижней границы нормальных значений, в то время как у 30 (49,2 %) больных лактат-ацидоз был ассоциирован с повышенной доставкой кислорода. Важно отметить, что доля пациентов с высокой доставкой кислорода в группе лактат-ацидоза значимо превосходила таковую в группе с отсутствием нарушений КОС.

Как следует из данных, показанных на рис. 1, тенденция к более высокой доставке кислорода

Таблица 3

Показатели доставки и потребления кислорода у пациентов с различными видами метаболического ацидоза, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Table 3

Indicators of oxygen delivery and oxygen consumption in patients with a various types of metabolic acidosis, median (25th; 75th percentile)

Показатель	Норма (n=34)	ЛА (n=61)	ГХА (n=5)
DO ₂ I, мл/мин/м ²	358 (318; 424)	441 (345; 531)*	365 (314; 473)
VO ₂ I, мл/мин/м ²	107 (95; 113)	92 (81; 114)	106 (62; 147)
O ₂ ER, %	29 (24,8; 31,6)	22,7 (17,7; 27,3)*	22 (18,7; 34,6)*

Примечание: DO₂I – индекс доставки кислорода; VO₂I – индекс потребления кислорода; O₂ER – коэффициент экстракции кислорода; * – p<0,05 при сравнении с группой пациентов без нарушений КОС.

Таблица 4

Распределение величин показателя доставки кислорода у пациентов без нарушений КОС и в случаях развития лактат-ацидоза

Table 4

Oxygen delivery in patients without acid-base disturbance and in cases with a lactate acidosis

Доставка кислорода	Норма (n=34)	ЛА (n=61)	Точный критерий Фишера
Низкая (DO ₂ I менее 300 мл/мин/м ²), абс. (%)	1 (2,9)	9 (14,7)	p<0,05
Нормальная (DO ₂ I от 300 до 500 мл/мин/м ²), абс. (%)	29 (85,3)	22 (36,1)	p<0,001
Высокая (DO ₂ I более 500 мл/мин/м ²), абс. (%)	4 (11,8)	30 (49,2)	p<0,001

сохранялась в группе лактат-ацидоза на протяжении первых 12 ч после операции.

Обнаруженные неожиданно высокие показатели доставки кислорода в группе пациентов с лактат-ацидозом потребовали выполнить углубленный анализ факторов, определяющих транспорт кислорода, в первую очередь, показателей центральной гемодинамики (табл. 5).

Анализ показателей центральной гемодинамики выявил нормальные значения производительности сердца в группе лактат-ацидоза и тенденцию к более низкому сопротивлению сосудистого русла большого круга. Обнаруженные особенности не соответствовали концепции формирования лактат-ацидоза как результата синдрома малого сердечного выброса с низкой доставкой кислорода.

При анализе показателей транспорта и потребления кислорода (табл. 5) обращали на себя внимание низкие значения потребления в группе лактат-ацидоза на фоне достаточно высокой доставки. Это

закономерно отразилось в низком показателе экстракции кислорода (O₂ER). Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании O₂ER у пациентов с лактат-ацидозом был значимо ниже, чем у больных без нарушений КОС на протяжении первых 12 ч после операции (рис. 2).

Таким образом, выполненное исследование продемонстрировало, что метаболический лактат-ацидоз после кардиохирургических вмешательств протекал на фоне нормальной или повышенной доставки кислорода и был ассоциирован с нормальными значениями производительности сердца и вазоплегией, что предполагало наличие нескольких причин его развития.

Выявленные причины развития метаболического лактат-ацидоза в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств

Принимая во внимание распространенное мнение о том, что основной причиной лактат-ацидоза после операций на сердце является синдром малого

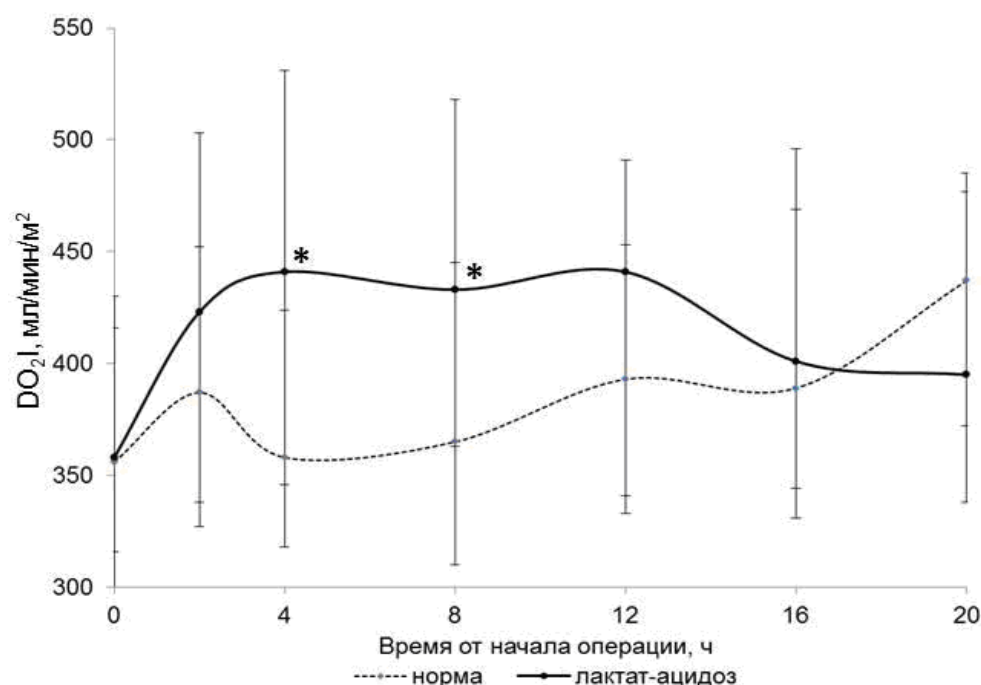


Рис. 1. Динамика индекса доставки кислорода в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у пациентов без нарушений кислотно-основного состояния и в случаях развития лактат-ацидоза: * – p<0,05 при межгрупповом сравнении

Fig. 1. Dynamics oxygen delivery in the postoperative period of cardiac surgery in patients without disturbances of acid-base and in cases with a lactic acidosis: * – p<0,05 in a comparison of two groups

Таблица 5

Показатели центральной гемодинамики у пациентов с различными формами метаболического ацидоза, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Table 5

Central hemodynamic parameters in patients with metabolic acidosis, median (25th; 75th percentile)

Показатель	Норма (n=34)	ЛА (n=61)	ГХА (n=5)
АД _{ср.} , мм рт. ст.	85,7 (78; 93)	79,3 (73,6; 83,3)*	85,3 (69,7; 95,8)
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	18 (15; 21)	22 (18;25)*	17,5 (14; 20)
ЦВД, мм рт. ст.	9 (8; 11)	10 (8; 12)	9,5 (6; 11,5)
СИ, л/мин/м ²	2,6 (2,4; 3,0)	3,1 (2,6; 3,6)*	3,2 (2,45; 3,4)
ИУО, мл/м ²	37,4 (29; 39)	38 (31; 48)	41 (28,5; 49,2)
ИОПСС, дин·с/см ⁵ ·м ²	2258 (1837; 2624)	1811 (1393; 2122)*	1933 (1448; 2946)

Примечание: здесь и далее: АД_{ср.} – среднее артериальное давление; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов без нарушений КОС.

сердечного выброса (СМСВ), приводящий к ишемии тканей и накоплению молочной кислоты (так называемый продукционный лактат-ацидоз типа «А»), мы выделили группу ЛА-СМСВ (лактат-ацидоз на фоне СМСВ). В эту группу вошли пациенты, у которых индекс доставки кислорода (DO₂I) был менее 300 мл/мин/м² вследствие низкого сердечного индекса (СИ менее 2,5 л/мин/м²). Таких больных оказалось 9, они составили 14,7 % от общего числа пациентов с лактат-ацидозом.

Причиной повышения концентрации лактата у остальных пациентов могло быть нарушение утилизации молочной кислоты в печени при выраженной дисфункции этого органа (так называемый ре-

тениционный лактат-ацидоз типа «Б»). Однако при анализе не было обнаружено значимых различий в концентрации маркеров повреждения печени у этих больных и пациентов группы ЛА-СМСВ: через 24 ч после операции содержание АЛТ составило 21 (18; 36) и 26,9 (20; 29) ед./л, а АСТ – 49,3 (38,5; 67,5) и 37 (30; 90,8) ед./л соответственно в группах ЛА-ССВО и ЛА-СМСВ.

Дальнейший анализ показателей гемодинамики и транспорта/потребления кислорода у пациентов с лактат-ацидозом, не имевших СМСВ, выявил достаточно высокие значения DO₂I и производительности сердца на фоне сниженной экстракции кислорода. Подобный метаболический профиль характерен

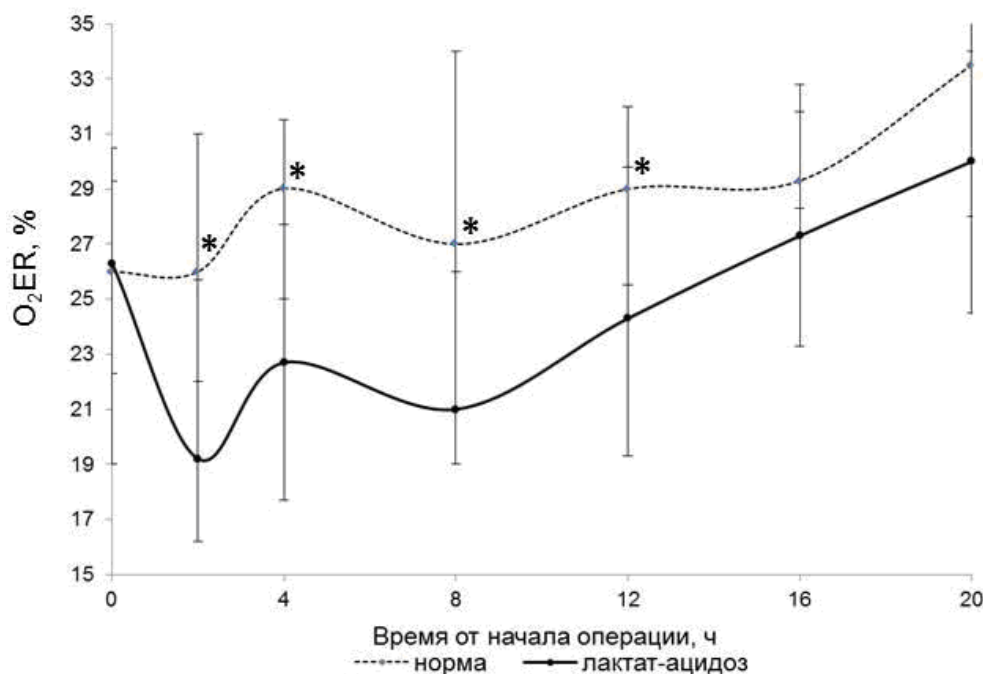


Рис. 2. Динамика коэффициента экстракции кислорода в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у пациентов без нарушений КОС и в случаях развития лактат-ацидоза: * – $p < 0,05$, при межгрупповом сравнении

Fig. 2. The dynamics of the oxygen extraction coefficient in the postoperative period of cardiac surgical interventions in patients with acid-base disorders and in cases of lactate acidosis: * – $p < 0,05$, in a comparison of two groups

Таблица 6

Показатели центральной гемодинамики, доставки и потребления кислорода при развитии лактат-ацидоза на фоне синдрома малого сердечного выброса или синдрома системного воспалительного ответа, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Table 6

Indicators of central hemodynamics, oxygen delivery and oxygen consumption in lactate acidosis in the presence of low cardiac output syndrome and systemic inflammatory response syndrome, median (25th; 75th percentile)

Показатель	Норма (n=34)	ЛА-СМСВ (n=9)	ЛА-ССВО (n=30)
АД _{ср} , мм рт. ст.	85,7 (78; 93)	82 (81; 87)	77,3 (79,7; 83,3)
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	18 (15; 21)	23 (17; 26)	22 (20; 25)
СИ, л/мин/м ²	2,6 (2,4; 3,0)	2,2 (2,2; 2,5)*	3,9 (3,1; 4,2)*#
ИУО, мл/м ²	37,4 (29; 39)	27 (27; 37)	45 (36; 52)
ИОПСС, дин·сек/см ⁵ ·м ²	2258 (1837; 2624)	2840 (2272; 2872)*	1525 (1335; 1858)*#
ЦВД, мм рт. ст.	9 (8; 11)	11 (10; 12)	10 (8; 13)
ДЗЛА	12 (9,5; 13,5)	13 (12; 14)	12 (10; 13)
O ₂ ER, %	29 (24,7; 31,6)	30 (27,0; 33,3)*	17,9 (15; 22,9)*#
SvO ₂ , %	71 (67; 75)	68 (71; 75)*	80,5 (76; 84,5)*#
Тропонин через 24 ч	1,28 (0,87; 2,62)	18,8 (12,1; 25,5)*	3,85 (1,5; 5,57)#

* – p<0,05 при сравнении с группой нормы; # – p<0,05 при сравнении с группой ЛА-СМСВ.

для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). В соответствии с рекомендациями Международного консенсуса по изучению системного воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК [19], обнаруженные признаки могли быть достаточным основанием для постановки диагноза ССВО. Учитывая вышеизложенное, мы выделили группу ЛА-ССВО (лактат-ацидоз на фоне ССВО), в которую вошли 30 пациентов с доставкой кислорода, значимо превышающей нормальные значения (DO₂I более 500 мл/мин/м²).

Развитие лактат-ацидоза у оставшихся 22 пациентов сложно связать с СМСВ или ССВО, поскольку у них не наблюдалось значительного снижения производительности сердца, а доставка кислорода находилась в пределах нормальных значений. Возможно, имел место комплексный характер нарушений или наличие каких-то дополнительных факторов.

Как следует из данных табл. 6, лактат-ацидоз на фоне ССВО характеризовался значимым преобладанием производительности сердца на фоне выражен-

ной вазоплегии. Кроме того, было обнаружено значимое снижение экстракции кислорода, свойственное проявлениям системного воспаления. Примечательно то, что уровень лактата был наибольшим именно при развитии лактат-ацидоза на фоне ССВО.

С целью дополнительного подтверждения влияния ССВО на развитие лактат-ацидоза мы провели анализ активности маркеров системной воспалительной реакции в исследуемых группах (табл. 7). В группе ЛА-ССВО была обнаружена тенденция к более высоким значениям лейкоцитоза и концентрации С-реактивного белка, однако различия были статистически значимыми только по числу лейкоцитов через 24 ч после операции.

Влияние метаболического ацидоза на показатели клинического течения раннего послеоперационного периода

Данные об основных показателях клинического течения раннего послеоперационного периода в группах пациентов без нарушений КОС и с различными формами лактат-ацидоза приведены в табл. 8.

Таблица 7

Маркеры системной воспалительной реакции в группах пациентов с лактат-ацидозом, медиана (25-й; 75-й процентиль)

Table 7

Markers of systemic inflammatory response in patients with a lactic acidosis, Median (25th, 75th percentile)

	Норма (n=34)	ЛА-СМСВ (n=9)	ЛА-ССВО (n=30)
Число лейкоцитов через 12 ч после окончания операции, n·10 ⁹ /л	10,3 (8,4; 12,3)	10,6 (9,5; 11,8)	11,2 (9; 17,3)
Число лейкоцитов через 24 ч после окончания операции, n·10 ⁹ /л	10,4 (9,3; 12,9)	11,8 (10,9; 17,3)	14,2 (10,4; 18,9)*
СРБ через 48 ч после окончания операции, мкг/мл	144,7 (121,6; 180,1)	113,3 (32,9; 139,2)	155,5 (121,0; 159,1)

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с группой нормы (тест Манна – Уитни).

Таблица 8

Показатели течения раннего послеоперационного периода у пациентов без нарушений КОС и при различных формах метаболического лактат-ацидоза

Table 8

Indicators of the course of the early postoperative period in patients without acid-base disorders and in various forms of metabolic lactate acidosis

Показатель	Норма (n=34)	ЛА-СМСВ (n=9)	ЛА-ССВО (n=30)
Продолжительность респираторной поддержки, ч	11 (9; 14)	14 (11; 16,5)	16 (14; 18)*
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	24 (24; 24)	48 (24; 144)	48 (24; 48)*
Длительность стационарного лечения, сутки	14 (11; 16)	18,5 (14; 19)	17,5 (15; 18)*
Число пациентов с осложнениями, абс. (%)	10 (29,4 %)	4 (44,4 %)	8 (26,7 %)
Летальность, абс. (%)	0	1 (11,1 %)*	0

Примечание: а – наличие хотя бы одного из следующих осложнений – дыхательная недостаточность, аритмии, кровотечение, делирий, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекционные осложнения; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы.

Из приведенных в табл. 8 данных следует, что метаболический ацидоз был ассоциирован с неблагоприятным течением раннего послеоперационного периода. Особенно выраженным это оказалось у пациентов с лактат-ацидозом на фоне ССВО, при котором время респираторной поддержки, длительность лечения в отделении реанимации и в стационаре были значимо выше, чем у пациентов без нарушений КОС.

Одним из важных показателей качества защиты миокарда, оцениваемых после операции на сердце, является концентрация тропонина I в крови. Так, нами установлено, что пациенты без нарушений КОС не имели повышения маркера повреждения миокарда, в то время как в группах ЛА уровень тропонина был значимо выше (табл. 6).

Единственный летальный исход в исследуемой выборке из 129 пациентов развился в группе лактат-ацидоза на фоне СМСВ (смертность во всей выборке составила 0,78 %).

Указанные обстоятельства подчеркивают высокую клиническую значимость метаболического ацидоза для послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств и его роль как одного из предикторов неблагоприятного исхода.

Выводы

1. Нарушения кислотно-основного состояния развиваются после 73,6 % операций аортокоронарного шунтирования, выполненного в условиях ИК. Основным видом нарушений КОС является метаболический ацидоз (51,2 % в структуре нарушений КОС).

2. Метаболический ацидоз в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования представлен несколькими формами. Значительно превалирует метаболический лактат-ацидоз (92,4 %), реже встречается метаболический гиперхлоремический ацидоз (7,6 %).

3. Метаболический лактат-ацидоз представлен двумя формами. В 14,7 % это нарушение КОС вызвано синдромом малого сердечного выброса и характеризуется сниженными показателями доставки

кислорода и производительности сердца. В 49,2 % случаев лактат-ацидоз развивается на фоне системного воспалительного ответа и ассоциирован с высокой доставкой и низкой экстракцией кислорода, а также с повышенной производительностью сердца и вазоплегией.

4. Метаболический ацидоз может являться предиктором неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода. При лактат-ацидозе значимо выше продолжительность респираторной поддержки, период лечения в ОРИТ и стационаре. Мониторинг КОС крови в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств является важной и неотъемлемой частью общего мониторинга за состоянием пациента. Отклонения в кислотно-основном статусе могут являться одними из первых показателей неблагоприятного течения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C et al. MYRIAD Study Group. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2019; 380:1214–1225. Doi: 10.1056 / NEJMoa1816476.
2. Xie J, Zhang X, Xu J, Zhang Z, Klingensmith NJ, Liu S, Pan C, Yang Y, Qiu H. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Anesth Analg*. 2018;127(1):30–38. Doi: 10.1213 / ANE.0000000000002674.
3. Clowes GH Jr, Neville WE, Sabga G, Shibota Y. The relationship of oxygen consumption, perfusion rate, and temperature to the acidosis associated with cardiopulmonary circulatory bypass. *Surgery*. 1958;44(1):220–239.
4. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. Review. *Crit Care Med*. 1992 Jan;20(1):80–93. PubMed PMID: 1309494.
5. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol*. 1990; 258:967–981. Doi: 10.1152/ajpcell.1990.258.6.C967.
6. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest*. 2000;117(1):260–267.

7. Kerber RE, Pandian NG, Hoyt R et al. Effect of ischemia, hypertrophy, hypoxia, acidosis, and alkalosis on canine defibrillation. *Am J Physiol.* 1983;244:825–831. Doi: 10.1152/ajpheart.1983.244.6.H825.

8. O'Connor E, Fraser JF. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(4):598–603.

9. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. Review. *N Engl J Med.* 1998;338(1):26–34. Doi: 10.1056/NEJM199801013380106.

10. Bersentes TJ, Simmons DH. Effects of acute acidosis on renal hemodynamics. *Am J Physiol.* 1967;212:633–640. Doi: 10.1152/ajplegacy.1967.212.3.633.

11. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int.* 1986;29:752–774. Doi: 10.1056/NEJMra1309483.

12. Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit – part II. *Crit Care.* 2005;9(2):198–203. Doi: 10.1186/cc2912.

13. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2000;4(1):6–14. Doi: 10.1186/cc644.

14. Маричев А. О., Михайлов А. П., Баутин А. Е. и др. Алгоритм диагностики нарушений кислотно-основного равновесия в раннем послеоперационном периоде после операции в условиях искусственного кровообращения // *Эфферент. терапия.* – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 37–48. [Marichev AO, Mikhailov AP, Bautin AE, Bakanov AY, Belyaninova IV. Algorithm for diagnosis of acid-base balance in the early postoperative period after surgery under extracorporeal circulation. *Efferent Therapy.* 2010;16(2):37–48. (In Russ.)].

15. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care.* 2005;9(5):500–507. Doi: 10.1186/cc3789.

16. Mizock BA. Controversies in lactic acidosis. Implications in critically ill patients. *JAMA.* 1987; 258(4):497–501. Doi: 10.1001/jama.1987.03400040095029.

17. Maillet J, Le Besnerais P, Cantoni M et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123(5):1361–1366.

18. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25(1):46–51. PubMed PMID: 8989175.

19. Clive Landis R, Murkin JM, Stump DA et al. Consensus statement: minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum.* 2010;13(2):E116–E123. Doi: 10.1532/HSF98.20101022.

Информация об авторах

Маричев Александр Олегович – зав. отделением анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: marichevalexandr@gmail.com.

Дашенко Сергей Владимирович – канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: dachenkoserega@rambler.ru.

Дейнега Остап Владимирович – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: o.deinega@yahoo.com.

Кабакова Екатерина Александровна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный ме-

дицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: kabakovaek@icloud.com.

Курскова Екатерина Сергеевна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ekurskova86@gmail.com.

Ташханов Дмитрий Маратович – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: tashkhandm@gmail.com.

Радовский Алексей Максимович – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: svetlbii@mail.ru.

Карпова Людмила Игоревна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: karpovali17@gmail.com.

Абуталимова Написат Руслановна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: abutalimova@inbox.ru.

Гребенник Вадим Константинович – заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: vadikdoc@mail.ru.

Баутин Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, доцент, зав. НИЛ анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: abautin@mail.ru.

Authors information

Marichev Aleksandr O. – MD, Head of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: marichevalexandr@gmail.com.

Datsenko Sergry V. – MD, PhD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: dachenkoserega@rambler.ru.

Deinega Ostap V. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: o.deinega@yahoo.com.

Kabakova Ekaterina A. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: kabakovaek@icloud.com.

Kurskova Ekaterina S. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: ekurskova86@gmail.com.

Tashkhanov Dmitriy M. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: tashkhandm@gmail.com.

Radovsky Aleksey M. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: svetlbii@mail.ru.

Karpova Ludmila I. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: karpovali17@gmail.com.

Abutalimova Napisat R. – MD, Physician of ICU № 7, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: abutalimova@inbox.ru.

Grebennik Vadim K. – MD, Head of the department of cardiovascular surgery № 3. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: vadikdoc@mail.ru.

Bautin Andrey E. – MD, PhD, Head of research division in anesthesiology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: abautin@mail.ru.

УДК 617-089-844

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-44-52

А. В. СВЕТЛИКОВ^{1,2}, Г. Г. ХУБУЛАВА³, А. И. ЕРМАКОВ²,
Л. Б. ГАЙКОВАЯ², В. С. ГУРЕВИЧ^{1, 2, 4}

Динамика функциональной активности тромбоцитов после эндопротезирования аневризм брюшной аорты

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
e-mail: asvetlikov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.04.19; принята к печати 26.07.19

Резюме

Цель работы – изучение влияния эндопротезирования (ЭП) аневризм брюшной аорты (АБА) на функциональную активность тромбоцитов, выраженную экспрессии гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов и в уровне экспрессии Р-селектина по сравнению с этими показателями при не требующих оперативного лечения малых аневризмах (МА) с размером до 50 мм.

Материал и методы. Определение тромбоцитарной активности анализировали по изменению экспрессии гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) подсчитывали проточной цитометрией. Для анализа субпопуляций моноцитов использовали тест с реагентами CD14-FITC/CD16-PE/HLADR-PC5/CD45-PC7. Исследования проводили в образцах крови пациентов до ЭП, в течение 4 недель и через 18 месяцев после операции в сравнении с пациентами с МА, не требующими оперативного лечения.

Результаты. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания Р-селектина на поверхности вне индукции АДФ у пациентов с БА брюшной аорты по сравнению с группой пациентов с малыми аневризмами (МА). Такая же статистически значимая ($p = 0,04$) разница обнаружена и в экспрессии IIb/IIIa-рецепторов у пациентов с БА и МА. Выявлено достоверное увеличение ($p = 0,02$) экспрессии IIb/IIIa-рецепторов у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Имеется положительная корреляционная связь между маркером Р-селектина (CD62-стимулированный АДФ) и количеством ЦЭК.

Выводы. Полученные данные указывают на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и степенью функциональной активности тромбоцитов у пациентов с АБА. Обнаружено влияние эндопротезирования аневризмы брюшной аорты на эти показатели и их взаимосвязь с дисфункцией эндотелия. Полученные данные создают возможности для разработки новых направлений в лечении аневризматической болезни и профилактики послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: аневризма брюшной аорты, функциональную активность тромбоцитов, Р-селектин, гликопротеиновые (GP) IIb/IIIa-рецепторы, эндопротезирование аневризмы, патогенез аневризмы брюшной аорты

Для цитирования: Светликов А. В., Хубулава Г. Г., Ермаков А. И., Гайковая Л. Б., Гуревич В. С. Динамика функциональной активности тромбоцитов после эндопротезирования аневризм брюшной аорты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):44–52. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-44-52.

UDC 617-089-844

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-44-52

A. V. SVETLIKOV^{1,2}, G. G. KHUBULAVA³, A. I. ERMAKOV²,
L. B. GAIKOVAYA², V. S. GUREVICH^{1, 2, 4}

Dynamics of platelets functional activity data in patients after infrarenal aortic aneurysm stentgrafting

¹ L. G. Sokolov Clinical Hospital № 122 of the Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg 4 prospekt Kul'tury, St. Petersburg, Russia, 194291

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, St. Petersburg

47 Piskarevskii street, St. Petersburg, Russia, 195067

³ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg

6 Akademiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Russia, St. Petersburg

7/9 Universitetskaya embankment, St. Petersburg, Russia, 199034

e-mail: asvetlikov@mail.ru

Received 22.04.19; accepted 26.07.19

Summary

It is known that hemostatic, immune and autoimmune reactions can play a role in the development and progression of abdominal aortic aneurysms (AAA), including the activation of platelets and CEC. However the role of those in pathogenesis of AAA remains unclear.

The aim of this study was to study the influence of EVAR on functional activity of platelets and number of circulating endothelial cells (CEC) in comparison with small abdominal aortic aneurysms – AAA (less than 5 cm).

Material and methods. Platelets activity has been analyzed due to the assessment of quantity of GP IIb/IIIa receptors and expression of P-selectin. CD14-FITC/CD16-PE/HLADR-PC5/CD45-PC7 has been used to assess the monocytes activity. CEC were counted by flow cytometry in blood samples of patients before EVAR, within 4 weeks and in 18 months after the operation in comparison with non-operated patients due to small diameter AAA. Markers (CD146 + CD45) were used to identify CEC.

Results. The amount of P-selectin, CD62 in patients with small aneurysms (SAAA) in comparison of aneurysms more the 5 cm (BAAA), has been increased ($p < 0,05$). There was the statistically significant difference in amount of GP IIb/IIIa in SAAA and BAAA ($p = 0,04$). The number of monocytes were less in SAAA. Positive correlation between CEC and monocytes and between the size of aneurysms in BAAA before the operation have been revealed. We found the positive correlation between CEC number and P-selectin (CD62), in patients at early postoperative period. The significant difference ($p = 0,02$) (GP) IIb/IIIa receptors in patients before and at late postoperative period has been found.

Conclusion. The change in the quantitative characteristics of CEC, platelets and monocytes during the growth of AAA confirms the idea about the activation of innate immunity as an important pathogenetic link in the development of this disease, closely associated with the destruction of the vascular wall and, in particular, of its endothelial lining. The obtained data partly explain the unsatisfactory long-term results of the EVAR and provide an opportunity for developing new approaches for prevention of postoperative complications and the treatment of AAA.

Keywords: aneurysm of abdominal aorta (AAA), EVAR, circulating endothelial cells, GP IIb/IIIa receptors and expression of P-selectin pathogenesis of AAA

For citation: Svetlikov A. V., Ermakov A. I., Gaikovaya L. B., Khubulava G. G., Gurevich V. S. Dynamics of platelets functional activity data in patients after infrarenal aortic aneurysm stentgrafting. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(3):44–52. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-44-52. (In Russ.).

Введение

Тромбоциты, один из основных компонентов системы гемостаза, одновременно играют важную роль в процессах ангиогенеза и реализации иммунологических реакций. Однако адекватный контроль функциональной активности тромбоцитов является в настоящее время нерешенной проблемой клинической лабораторной диагностики [1].

Цитометрический анализ с использованием различных флуоресцентных красителей и специфических антител позволяет оценить образование тромбоцитарных и тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, экспрессирование рецепторов на поверхности тромбоцитов и их активацию. Это те показатели, которые напрямую связаны с гиперагрегацией тромбоцитов [2, 3].

Рекомендации Американской ассоциации торакальных хирургов (АССР, 2012 г.) не предусматривают лабораторный мониторинг антиагрегантной терапии [4]. Вместе с тем изучение молекулярных маркеров изменений функциональной активности тромбоцитов, несомненно, является чрезвычайно полезным для понимания патогенеза и поиска новых подходов для предотвращения до- и послеоперационных осложнений аневризм брюшной аорты (АБА).

В исследовании M. F. Abdelhamid et al. [5] у 25 пациентов, со средним возрастом 76,9 года, подвергшихся эндопротезированию АБА (средний диаметр – 6,9 см), были оценены уровень протромбинового фрагмента (PF 1+2), активность ингибитора активатора плаз-

миногена (РАI), активатора тканевого плазминогена (t-PA), растворимые Р- и Е-селектины и высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), измеренные до, через 24 ч, через 1, 6 и 12 месяцев после операции. Наблюдался значительный рост растворимого Р- и Е-селектина после вмешательства, который поддерживался в течение 12 месяцев. Данные показывают, что протромботический, гипофибринолитический диатез, связанный с АБА, нормализуется через 12 месяцев после операции эндопротезирования АБА. Наблюдаемые изменения после проведения открытой операции или эндопротезирования могут объяснять высокий уровень периоперационных тромботических осложнений. Исследование [6] 33 пациентов после планового эндопротезирования АБА показало развитие послеоперационной тромбоцитопении в раннем периоде, с последующим тромбоцитозом и гиперфибриногенемией в течение нескольких недель с риском тромботический осложнений.

Р-селектин

Р-селектин (другие обозначения в литературе – CD62P, Granule Membrane Protein 140 (GMP-140)) является белком α -гранул тромбоцитов, который перераспределяется в плазматическую мембрану при активации и дегрануляции тромбоцитов. Было установлено, что синтез Р-селектина происходит в эндотелиальных клетках. Данный белок также локализуется в мегакариocyтах и тельцах Вайбеля –

Паладе эндотелиальных клеток [7]. В исследовании пациентов с тяжелой тромбоцитопенией наличие в их плазме крови Р-селектина позволяет предположить, что эндотелий также участвует в продуцировании Р-селектина [8].

В исследовании E. Amaoutoglou et al. [9] был произведен анализ 50 пациентов, подвергшихся эндоваскулярному протезированию АБА. Был произведен анализ количества тромбоцитов и их активации (CD62P-CD36), количества лейкоцитов и высокочувствительного С-реактивного белка до операции в 1-й и 3-й послеоперационные дни. Максимальный диаметр аневризмы аорты был единственным фактором, который существенно коррелировал со значениями CD62P. Послеоперационные значения CD36 достоверно коррелировали с общим объемом аневризмы.

В исследовании Giovanni et al. [10] было показано, что увеличение уровня растворимого Р-селектина может способствовать развитию окислительных процессов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и стойкой активации тромбоцитов. Авторы считают, что Р-селектин может выступать маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с гиперхолестеринемией. Таким образом, Р-селектин играет значительную роль в агрегации тромбоцитов и взаимодействии тромбоцитов и лейкоцитов, что является важным механизмом в развитии артериального тромбоза.

Интегрин бета-3

Интегрин бета-3 (CD61) является мембранным белком, гликопротеином из надсемейства интегринов, компонент гликопротеина Pb/IIIa (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$), обеспечивающего агрегацию тромбоцитов. Интегрины представляют собой белки клеточной поверхности, состоящие из α - и β -цепи. Интегрин $\beta 3$ встречается вместе с цепью αPb в тромбоцитах. Данные интегрины участвуют в клеточной адгезии, а также в клеточной передаче сигналов [11]. Рецептор фибриногена, гликопротеин Pb/IIIa (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$), является наиболее распространенным гликопротеином тромбоцитов. Образование связи между тромбоцитом и фибриногеном требует активации интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ через конформационные изменения, который индуцируется большинством агонистов тромбоцитов [12].

Уровни Р-селектина и интегрин $\beta 3$ являются наиболее достоверными показателями активности тромбоцитов при АБА.

Так, например, в исследовании M. F. Abdelhamid et al. [5] установлено, что значительное повышение уровня Р-селектина происходит через 1 месяц после операции эндопротезирования брюшной аорты и держится на высоком уровне через 6 месяцев. Пациенты с ишемической болезнью сердца и те, кто принимал антитромбоцитарные препараты до операции, имели значительно более низкие уровни Р-селектина.

В другом смоделированном на мышах эксперименте [13] установлено, что дефицит Р-селектина ослабляет образование аневризмы аорты. Это было связано с притуплением воспалительного ответа и сохранением целостности стенки сосуда.

В нашем исследовании оценивалось количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК)

и моноцитов периферической крови, которые являются прямыми клеточными маркерами повреждения и ремоделирования эндотелия [14], так же как и Р-селектин, который участвует в артериальном тромбогенезе [15, 16] и способствует развитию окислительных процессов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и стойкой активации тромбоцитов.

Целью работы являлось изучение влияния эндопротезирования АБА на функциональную активность тромбоцитов, выраженную в экспрессии гликопротеиновых (GP) Pb/IIIa -рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина до и после индукции АДФ, у пациентов в до- и послеоперационные периоды в сравнении с пациентами, не требующими хирургического пособия малой аневризмы (МА), которые находились на амбулаторном наблюдении и консервативном лечении. В качестве дополнительных показателей эндотелиальной дисфункции использовали количество ЦЭК и моноцитов венозной крови. Показания к операции по поводу АБА соответствовали Национальным рекомендациям по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты 2016 г. [17]. Сравнительный анализ подлежащих операции пациентов с большой аневризмой (БА) (более 50 мм) и пациентов с МА (менее 50 мм), у которых консервативное лечение, по современным представлениям, является предпочтительным, имеет принципиальное значение в связи с необходимостью поиска новых, более точных и объективных критериев показаний к операции и обоснованием антитромбоцитарной фармакотерапии.

В связи с этими задачами настоящей работы были следующие:

- 1) провести сравнительную оценку показателей функциональной активности тромбоцитов, выраженной в количестве Pb/IIIa -рецепторов, и уровня экспрессии Р-селектина, количества моноцитов и ЦЭК у пациентов с БА и МА брюшной аорты;
- 2) провести анализ динамики показателей количества моноцитов и ЦЭК у пациентов до и после операции эндопротезирования АБА;
- 3) провести анализ показателей активности тромбоцитов до и после операции эндопротезирования АБА.

Материал и методы исследования

Обследованные пациенты были распределены на 4 группы. Группа 1 – пациенты с БА до операции; группа 2 – пациенты с БА в ранний послеоперационный период; группа 3 – пациенты с БА в поздний послеоперационный период; группа 4 – пациенты с МА. Ранний послеоперационный период – от 2 до 4 недель после операции. Поздний послеоперационный период – через 18 месяцев после операции.

Выделение данных групп пациентов обусловлено необходимостью выявить влияние эндопротезирования АБА на функциональную активность тромбоцитов в сравнении с пациентами с МА, которым, по современным критериям, операция не показана и рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием диаметра АБА.

Определение тромбоцитарной активности анализировали по изменению относительного количества

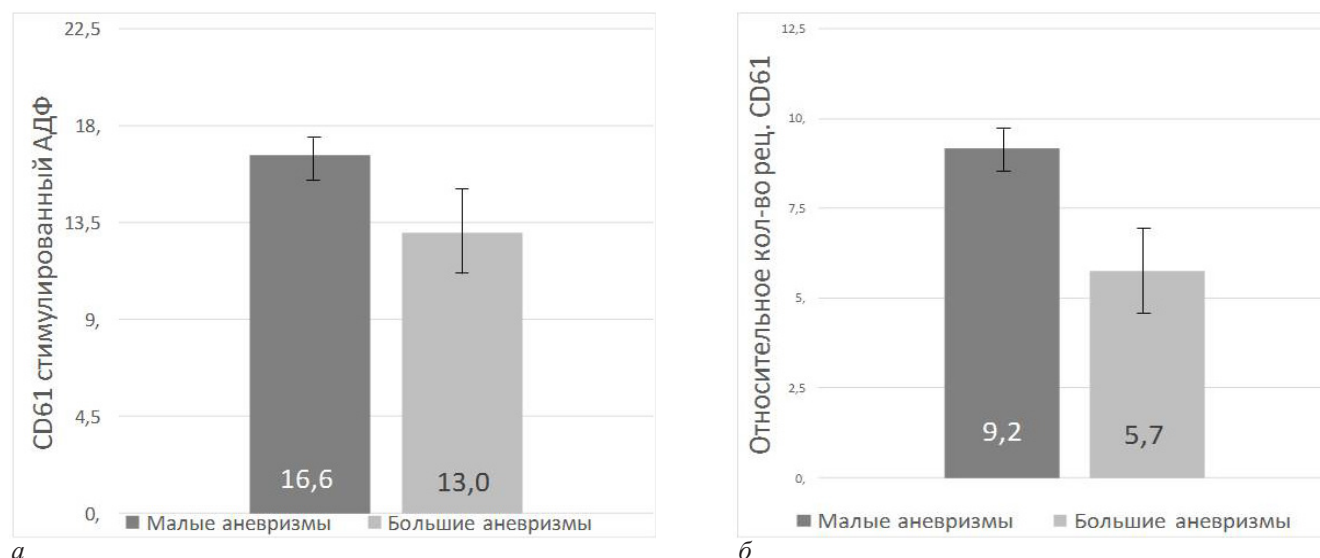


Рис. 1. Уровень экспрессии (MFI) IIb/IIIa-рецепторов у пациентов с малыми (n=21) и большими (n=8) аневризмами: а – стимулированные АДФ CD61, MFI; б – относительное количество рецепторов CD61, MFI

Fig. 1. The content of GP IIa/IIIb receptors in patients with small (n=21) and large aneurysms: а – stimulated ADF CD61; б – relative number of receptors CD61

гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина. Измерения проводили с использованием флуоресцентномеченных моноклональных антител CD61-FITC и CD62P-PE, специфичных к субъединице GP IIIa-гликопротеина GP IIb/IIIa и к Р-селектину соответственно, на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США). Прирост относительного количества гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов на поверхности активированных тромбоцитов рассчитывался, как разница между экспрессией GP-IIb/IIIa (CD61) в присутствии и отсутствии активации индуктором АДФ. Оценку уровня Р-селектина на поверхности тромбоцитов также учитывали до и после активации 20 мкмоль/л АДФ по экспрессии CD62P.

Определение количества ЦЭК в периферической крови осуществляли с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток: CD 146-PE (Beckman Coulter, США) в качестве маркера для ЦЭК и CD45-PC5 (Beckman Coulter, США) в качестве панлейкоцитарного маркера. Для исследования использовали цельную венозную кровь, взятую натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, содержащие 100 мкл 0,5 М ЭДТА (рН 8,0) в качестве антикоагулянта.

Определение абсолютного количества моноцитов. Для анализа субпопуляции моноцитов использовали тест с реагентами CD14-FITC/CD16-PE/HLADR-PC5/CD45-PC7 на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США).

Методы статистического анализа. Полученные данные при нормальном распределении анализировали как параметрические величины и описывали средними величинами и средними ошибками. Для сравнения выборок с различными дисперсиями использовали двухвыборочный t-тест. Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Расчеты и графические построения выполнены в пакетах статистических программ «Microsoft Excel 2010» и «IBM Statistics SPSS 22».

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная оценка показателей функциональной активности тромбоцитов, количества ЦЭК и моноцитов у оперированных пациентов с БА и неоперированных пациентов с МА брюшной аорты

Обнаружена статистически значимая ($p=0,04$) разница в показателях содержания количества гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов у пациентов с БА ($13,0 \pm 2,04$ MFI), выраженного в экспрессии CD61 на поверхности активированных АДФ тромбоцитах, и МА ($16,6 \pm 0,66$ MFI) соответственно, и статистически незначимая разница в показателях экспрессии гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов на поверхности тромбоцитов вне индукции АДФ при БА ($5,75 \pm 1,59$ MFI) и МА ($9,16 \pm 0,71$ MFI) (рис. 1).

Полученные данные исследования отражены в таблице.

Выявлено достоверное ($p<0,05$) увеличение количества экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов после индукции АДФ у пациентов с МА ($19,74 \pm 3,06$, %) по сравнению с группой пациентов с БА ($7,47 \pm 2,99$, %). Также наблюдается достоверный ($p<0,05$), более чем в 2 раза, высокий показатель экспрессии Р-селектина на тромбоцитах вне индукции АДФ при МА ($6,88 \pm 2,77$, %) по сравнению с БА ($16,60 \pm 2,38$, %) (рис. 2).

Выявлена статистически значимая ($p=0,02$) разница в количестве моноцитов. Содержание моноцитов снижено в группе пациентов с БА ($559,30 \pm 46,93$ кл/мкл) по сравнению с группой МА ($736,80 \pm 58,92$ кл/мкл) (рис. 3).

Выявлена положительная корреляция между количеством ЦЭК и моноцитов в группе пациентов с БА в дооперационном периоде (рис. 4).

Сравнительная оценка показателей ЦЭК, моноцитов, функциональной активности тромбоцитов в динамике у пациентов до и после операции эндопротезирования

Количество тромбоцитов в дооперационном периоде составляло $199,43 \pm 13,68$ ($\times 10^9$) и раннем послеоперационном периоде $169,57 \pm 14,82$ ($\times 10^9$).

Сравнительная оценка функциональной активности тромбоцитов, показателей ЦЭК и моноцитов у пациентов с большими и малыми аневризмами брюшной аорты

Comparative evaluation of platelets functional activity, level of CEC and monocytes in patients with large and small infrarenal aortic aneurysms

	Группа пациентов			
	1-я – с БА до операции (n=18)	2-я – с БА в ранний послеоперационный период (n=14)	3-я – с БА в поздний послеоперационный период (n=17)	4-я – с МА (n= 28)
Размер аневризм, мм (M±m)	60,7±2,76 (50,0–90,0)	58,6±2,79 (50,0–90,0)	58,8±1,52 (51,0–82,0)	36,7±1,09 (28,0–47,0)
Количество ЦЭК (кл/300000 лейкоцитов) (M±m)	25,8±5,74 (4–76)	22,4±4,17 (7–71)	13,1±2,81 (2–52)	17,6±1,52 (5–34)
Абсолютное число моноцитов (кл/мкл)	559,30±46,93 (149,52–891,46)	798,04±80,16 (414,70–1548,72)	648,36±50,96 (327,50–1127,84)	736,80±58,92 (336,96–1751,80)
Показатели CD61-рецепторов, стимулированных АДФ (M±m), MFI	13,0±2,04 (4,2–21,9)	12,2±2,92 (3,2–23,1)	15,2±1,03 (7,1–22,3)	15,3±0,66 (9,0–21,3)
Относительное количество рецепторов CD61 до индукции АДФ, MFI	5,75±1,59 (1,14–12,98)	5,86±1,81 (2,78–14,50)	8,78±1,01 (2,26–13,78)	9,16±0,71 (2,15–16,21)
Показатели CD62, стимулированные АДФ (M±m), %	7,47±2,99 (2,46–18,53)	3,81±1,93 (0,20–11,77)	4,28±2,23 (0,06–34,62)	19,74±3,06 (0,42±59,38)
Условное количество рецепторов CD62 до индукции АДФ, %	6,88±2,77 (0,02–18,06)	3,65±1,86 (0,09–11,25)	4,05±2,17 (0,01–33,57)	16,60±2,38 (0,37–40,02)

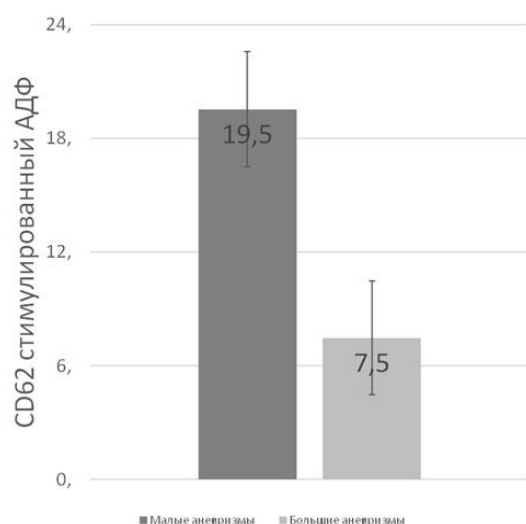
Выявлена статистически значимая ($p=0,02$) разница в содержании моноцитов. Количество моноцитов снижены в группе пациентов с БА ($559,30\pm46,93$ кл/мкл) по сравнению с группой МА ($736,80\pm58,92$ кл/мкл) (рис. 3).

Выявлена положительная корреляция между показателями количества ЦЭК и моноцитов в группе пациентов с БА в дооперационном периоде (рис. 4).

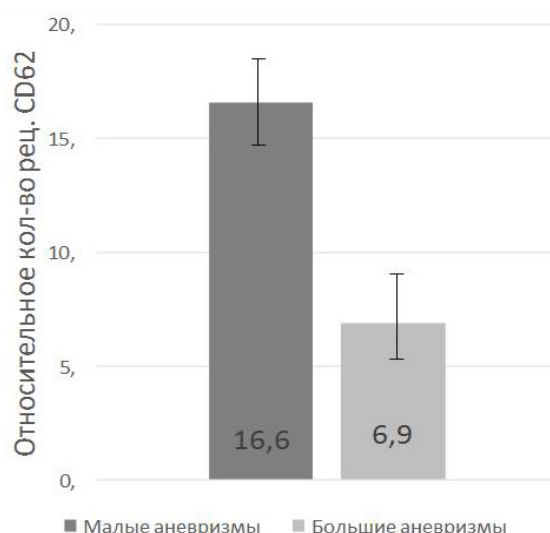
Имелась тенденция к снижению показателей тромбоцитов после операции эндопротезирования, но данное снижение не имеет статистической значимости на фоне проводимой антиагрегатной терапии. Корреляция между количеством тромбоцитов и размером аневризм отсутствует. Также отсутствует кор-

реляция между количеством тромбоцитов и показателями гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина. Выявлена положительная корреляционная связь между количеством ЦЭК экспрессией Р-селектина на поверхности АДФ-активированных тромбоцитов, а также с экспрессией Р-селектина на поверхности АДФ-активированных тромбоцитов, относительным количеством данных рецепторов у пациентов в ранний послеоперационный период (рис. 5), однако показатель $p=0,087$, что свидетельствует о недостаточной статистической значимости этой связи.

В динамике количества моноцитов имеется статистически значимое ($p=0,01$) увеличение этого показателя в раннем послеоперационном периоде по



а



б

Рис. 2. Содержание Р-селектина в крови пациентов с малыми ($n=21$) и большими ($n=8$) аневризмами: а – стимулированные АДФ CD62, %; б – относительное количество рецепторов CD62, %

Fig. 2. Content of P-selectin in patients with large and small aneurysms: а – stimulated ADF CD62; б – relative number of receptors CD62

сравнению с дооперационными значениями. Статистически достоверной разницы содержания моноцитов в отдаленном послеоперационном периоде нет, однако имеется тенденция к его снижению (рис. 6).

Корреляционной зависимости между размерами аневризмы и показателем активированных тромбоцитов не было выявлено ни в одной из 3 групп.

Выявлена значимая ($p=0,02$) разница в экспрессии гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов у пациентов в отдаленном послеоперационном и дооперационном периодах ($8,78 \pm 0,71$ MFI и $5,74 \pm 1,59$ MFI соответственно) (рис. 7).

Статистически значимой разницы между показателями содержания активированных АДФ тромбоцитов (CD62-стимулированных АДФ) нет, однако дооперационные значения ($7,47 \pm 2,99$ %) выше по сравнению с ранними ($3,82 \pm 1,93$ %) и отсроченными ($4,28 \pm 2,23$ %) послеоперационными показателями (рис. 8, а). Разница в относительном содержании данных рецепторов в разных периодах статистически незначима, однако дооперационные цифры выше, чем в раннем послеоперационном периоде ($6,87 \pm 2,77$ % по сравнению с $3,65 \pm 1,86$ %) (рис. 8, б).

Обнаруженная корреляционная зависимость между количеством ЦЭК и моноцитов свидетельствует о взаимосвязи между степенью эндотелиальной дисфункции и количественным показателем моноцитов, которые играют центральную роль в патогенезе деструкции эндотелиальной стенки [19]. Более низкие показатели моноцитов в группе пациентов с БА до операции по сравнению с группой пациентов с МА также свидетельствуют о более выраженной инфильтрации данными клетками пораженного участка сосуда и степени патологического процесса у пациентов с АБА. Достоверное увеличение количества моноцитов крови в раннем послеоперационном периоде свидетельствует о снижении активности патологического процесса и выключении аневризматически измененного участка брюшной аорты из активного кровотока. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдается тенденция

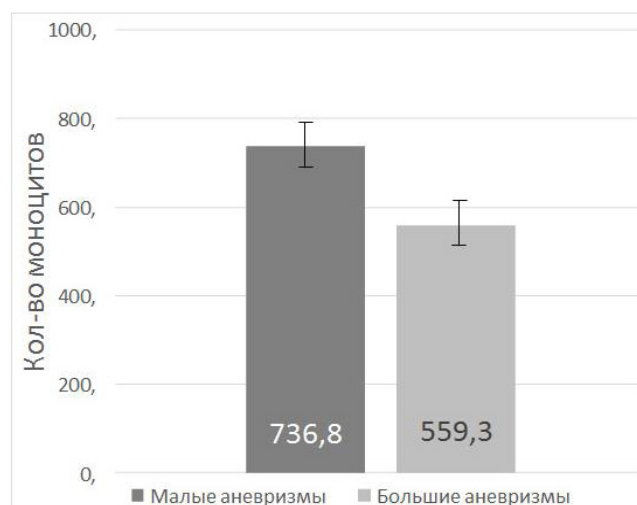


Рис. 3. Количество моноцитов (кл/мкл) в крови пациентов с малыми (n=27) и большими (n=18) аневризмами

Fig. 3. Number of monocytes in patients with large (n=18) and small (n=27) aneurysms

к увеличению показателя моноцитов периферической крови и одновременное снижение ЦЭК, что свидетельствует о том, что метод эндопротезирования АБА обеспечивает эффективное выключение участка аневризмы из кровотока. Этот факт подтверждает предпочтительность методики EVAR и его благоприятный прогноз в отношении влияния аневризмы на состояние гомеостаза пациентов в отдаленном периоде.

Выявленная связь между количеством ЦЭК и уровнем тромбоцитов, экспрессирующих маркер активации тромбоцитов Р-селектин, подтверждает прямую взаимосвязь между степенью эндотелиальной дисфункции и функциональной активности тромбоцитов. Значительно более низкие показатели Р-селектина и количества гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb/IIIa в группе пациентов с БА по сравнению с группой МА указывают на зависимость степени активности тромбоцитов от тяжести патологического процесса. Эндотелиальная дисфункция

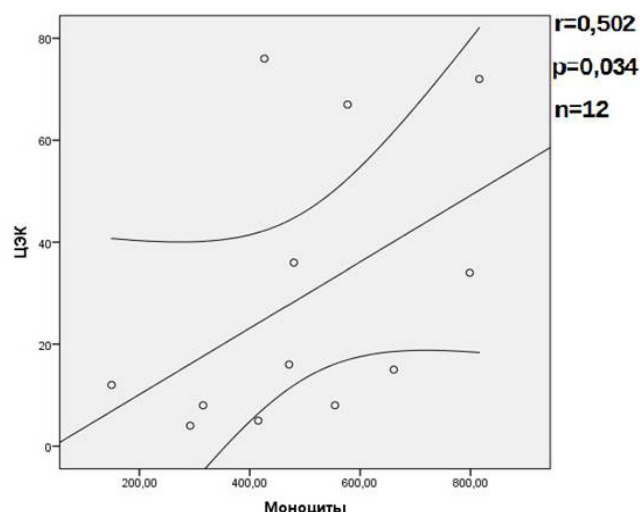


Рис. 4. Корреляция между количеством моноцитов (кл/мкл) и ЦЭК (кл/300000 лейкоцитов) у пациентов с большой аневризмой до операции

Fig. 4. Correlation between number of monocytes (10^9) and CEC (CEC/300000 leukocytes)

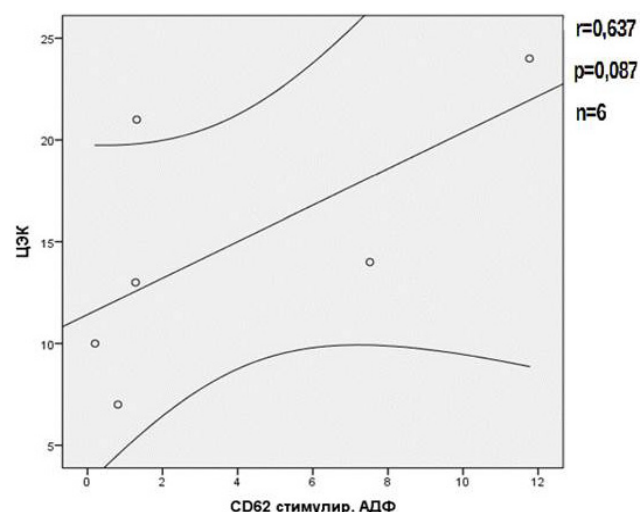


Рис. 5. Корреляция между показателем Р-селектина (% стимулированных АДФ CD62) и ЦЭК (ЦЭК/300000 лейкоцитов) в ранний послеоперационный период (n=6)

Fig. 5. Correlation between level of P-selectin (% stimulated CD62) and CEC (CEC/300000 leukocytes) in early postoperative period (n=6)

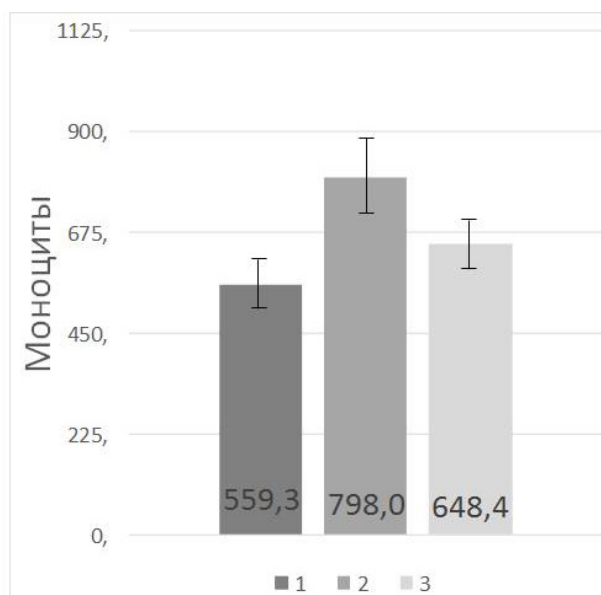


Рис. 6. Содержание моноцитов (кл/мкл) в крови пациентов с большой аневризмой до операции (n=18) эндоваскулярного протезирования (1), в ранний (n=14) послеоперационный (2) и в отдаленный (n=23) (3) послеоперационный периоды

Fig. 6. Content of CEC, Monocytes on patients with large aneurysm before operation (n=18), early (n=14) and late (n=23) postoperative period

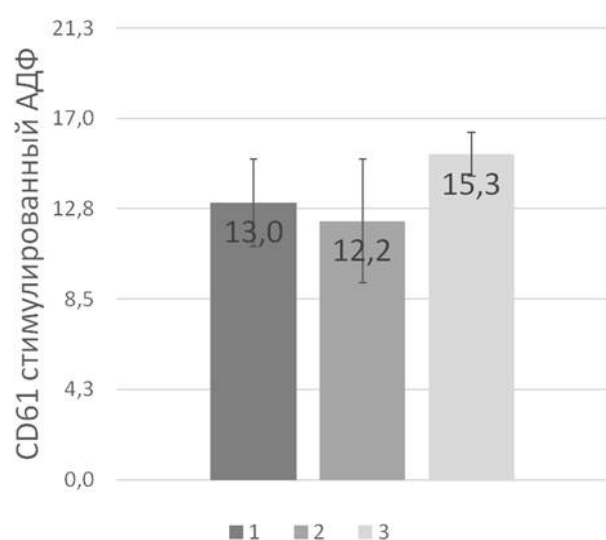
закономерно приводит к изменению лабораторных показателей функциональной активности тромбоцитов. В исследовании А. А. Milne et al. [18] выдвинуто предположение, что низкий уровень количества тромбоцитов у пациентов с АБА может указывать на усиленное разрушение тромбоцитов, что, скорее всего, связано с их активацией внутри аневризмы. В данной работе мы придерживаемся мнения о том, что снижение количества активированных тромбоцитов в группе БА связано с их активацией в пораженном участке брюшной аорты и отражает активность патологического процесса в стенке сосуда.

В раннем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдается снижение количества ЦЭК, но уровень функциональной активности тромбоцитов по экспрессии гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb/IIIa имеет тенденцию к незначительному приросту после проведения эндопротезирования аорты. Это указывает на то, что проведение эндоваскулярного протезирования АБА существенно не влияет на агрегационную способность тромбоцитов.

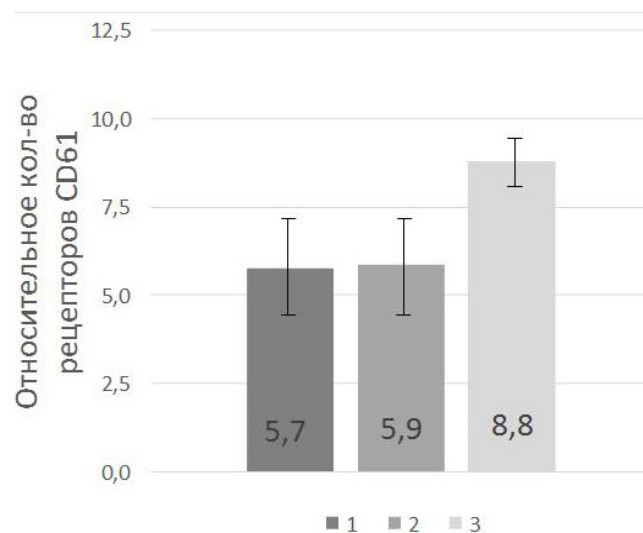
В нашем исследовании показано, что уровень Р-селектина на поверхности тромбоцитов имеет статистически незначимую тенденцию к снижению с последующим ростом в отдаленном послеоперационном периоде. Это можно связать с ослаблением воспалительного ответа и стабилизацией целостности стенки сосуда. Так, ранее в исследовании [19] установлено, что низкие показатели уровня Р-селектина на поверхности тромбоцитов снижают вероятность прогрессирования аневризмы. Таким образом, наши данные еще раз подтверждают предпочтительность методики EVAR для восстановления процессов гомеостаза у пациентов с большими АБА.

Выводы

1. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение экспрессии содержания Р-селектина, выраженного в показателе CD62-стимулированного АДФ, у пациентов с МА по сравнению с группой пациентов с БА. Обнаружена статистически значимая ($p = 0,04$) разница в экспрессии содержания количества гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов у пациентов с БА, выраженного в показателе CD61-стимулированных АДФ, и МА. Это свидетельствует о более высоком показателе активности тромбоцитов в группе пациентов с МА. Кроме того, полученные данные указывают на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и степенью функциональной активности тромбоцитов.



а



б

Рис. 7. Количество гликопротеиновых (GP) IIa/IIIb-рецепторов (MFI) в крови пациентов до операции эндоваскулярного протезирования (n=8) (1), в ранний (n=6) (2) и в отдаленный (n=17) (3) послеоперационный периоды: а – CD61 стимулированный АДФ; б – относительное количество рецепторов CD61

Fig. 7. Level of (GP) IIa/ IIIb receptors in patients before stentgrafting (n=8) (1), at early (n=6) (2) and late postoperative period (n=17) (3): а – stimulated ADF CD61; б – relative number of receptors CD61

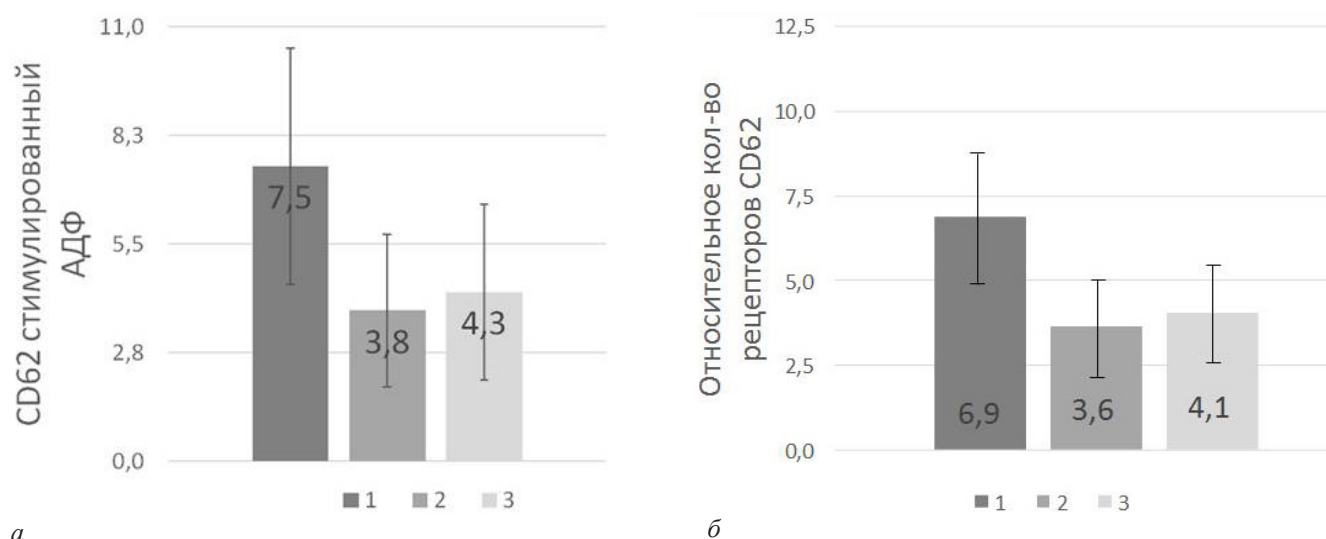


Рис. 8. Содержание Р-селектина (%) в крови пациентов до операции (n=8) эндоваскулярного протезирования (1), в ранний (n=6) (2) и в отдаленный (n=17) послеоперационный периоды (3): а – CD62 стимулированный АДФ; б – относительное количество рецепторов CD62

Fig. 8. Content of P-Selectin receptors in patients before stentgrafting (n=8) (1), at early (n=6) (2) and late postoperative period (n=17) (3): а – stimulated ADF CD62; б – relative number of receptors CD62

2. Выявлена статистически значимая ($p=0,02$) разница в количестве моноцитов. Показатели моноцитов снижены в группе пациентов с БА по сравнению с группой МА. Это может свидетельствовать о выраженной инфильтрации данными клетками пораженного участка сосуда и отражает степень патологического процесса.

3. Выявлена положительная корреляция между показателями количества ЦЭК и моноцитов, а также с размером аневризм в группе пациентов с БА в дооперационном периоде.

4. Имеется положительная корреляционная связь между количеством ЦЭК и маркером Р-селектина (CD62-стимулированный АДФ), а также с относительным количеством данных рецепторов у пациентов в ранний послеоперационный период. Выявлена тенденция к снижению количества ЦЭК, которая достигла статистической значимости ($p=0,03$), практически в 2 раза, между группой пациентов в раннем и позднем послеоперационном периодах. Повидимому, эти изменения отражают степень повреждения участка брюшной аорты и роль эндотелия и субэндотелия в развитии АБА. В динамике моноцитов имеется статистически значимая ($p=0,01$) тенденция к увеличению показателя в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дооперационными значениями, имеется тенденция к снижению данного показателя в отдаленном периоде.

Полученные данные об изменениях числа ЦЭК и показателя содержания моноцитов периферической крови в отдаленном послеоперационном периоде может указывать на то, что метод EVAR обеспечивает долгосрочное выключение участка аневризмы из кровотока и снижение риска сердечно-сосудистых событий.

5. Выявлена значимая ($p=0,02$) разница в экспрессии гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa-рецепторов у пациентов в дооперационном и отдаленном послеоперационном периодах. Эти изменения указывают на взаимосвязь между тяжестью патологического

процесса и степенью функциональной активности тромбоцитов у оперированных пациентов и дают возможность в перспективе разрабатывать новые направления в лечении аневризматической болезни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. ISLH 2008. Sydney, Coagulation / Haemostasis Workshop.
2. Enjeti AK, Lincz LF, Seldon M. Detection and measurement of microparticles: an evolving research tool for vascular biology. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(8):771–779. Doi: 10.1055/s-2007-1000369.
3. Storey R, Judge H, Heptinstall S. Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y12 receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin. *Thromb. Haemost.* 2002; 88(3):488–494. Doi: 10.1055/s-0037-1613242.
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:7S–47S. Doi: 10.1378/chest.141.4.1129a.
5. Abdelhamid MF, Davies RS, Adam DJ, Vohra RK, Bradbury AW. Changes in thrombin generation, fibrinolysis, platelet and endothelial cell activity, and inflammation following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012;55(1):41–46. Doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.094.
6. Bradbury A, Adam D, Garrioch M, Brittenden J, Gillies T, Ruckley CV. Changes in platelet count, coagulation and fibrinogen associated with elective repair of asymptomatic abdominal aortic aneurysm and aortic reconstruction for occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;13(4):375–380. Doi: 10.1016/s1078-5884(97)80079-2.
7. Graff J, Klinkhardt U, Schini-Kerth VB, Harder S, Franz N, Bassus S, Kirchmaier CM. Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Mar;300(3):952–957. Doi: 10.1124/jpet.300.3.952.

8. Semenov AV, Romanov YA, Loktionova SA, Tikhomirov OY, Khachikian MV, Vasil'ev SA, Mazurov AV. Production of soluble P-selectin by platelets and endothelial cells. *Biochemistry (Mosc)*. 1999;64(11):1326–1335.

9. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Papa N, Karamoutsios A, Bouris V, Vartholomatos G, Matsagkas M. Platelet activation after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Vascular*. 2016;24(3):287–294. Doi: 10.1177/1708538115596911.

10. Davì G, Romano M, Mezzetti A, Procopio A, Iacobelli S, Antidormi T, Bucciarelli T, Alessandrini P, Cuccurullo F, Bittolo Bon G. Increased Levels of Soluble P-Selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1998;97:953–957. Doi: 10.1161/01.cir.97.10.953.

11. Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):2–16. Doi: 10.1111/jth.12045.

12. Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:288–300. Doi: 10.1038/nrm2871.

13. Hannawa KK, Cho BS, Sinha I, Roelofs KJ, Myers DD, Wakefield TJ, Stanley JC, Henke PK, Upchurch GR Jr. Attenuation of experimental aortic aneurysm formation in P-selectin knockout mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1085:353–359. Doi: 10.1196/annals.1383.014.

14. Makin AJ, Blann AD, Chung NA, Silverman SH, Lip GYH. Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells: Relationship with von Willebrand factor and tissue factor. *European Heart Journal*. 2004;25(5):371–376. Doi: 10.1016/j.ehj.2003.04.001.

15. Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Murohara T, Imaizumi T. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1280–1286. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.071.

16. Министерство Здравоохранения РФ. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. 2016. [Ministerstvo Zdravoohraneniya RF. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s anevrizmami bryushnoj aorty. 2016. (In Russ.)].

17. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR Jr. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;38(3):584–588. Doi: 10.1016/s0741-5214(03)00324-0.

18. Milne AA, Adam DJ, Murphy WG, Ruckley CV. Effects of asymptomatic abdominal aortic aneurysm on the soluble coagulation system, platelet count and platelet activation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17(5):434–437. Doi: 10.1053/ejvs.1998.0790.

19. Hannawa KK, Cho BS, Sinha I, Roelofs KJ, Myers DD, Wakefield TJ, Stanley JC, Henke PK, Upchurch GR Jr. Attenuation of experimental aortic aneurysm formation in P-selectin

knockout mice. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1085:353–359. Doi: 10.1196/annals.1383.014.

Информация об авторах

Светликов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доцент, зав. отделением ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА РФ, Санкт-Петербург, e-mail: asvetlikov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8652-8778>.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой клиника хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail ggkh07@rambler.ru.

Ермаков Алексей Игоревич – врач центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail Aleksey Ermakov@szgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3435-5881>.

Гайковая Лариса Борисовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой биологической и общей химии, зав. центральной клинко-диагностической лабораторией ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1000-1114>.

Гуревич Виктор Савельевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА РФ, Санкт-Петербург, e-mail ater@med122.com.

Authors information

Svetlikov Aleksey V. – MD, PhD, Associate Professor, Chief of Department, L. G. Sokolov Clinical Hospital № 122 of the Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: asvetlikov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8652-8778>.

Khubulava Gennadiy G. – MD, PhD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head Department of Surgery (Education of Doctors), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail ggkh07@rambler.ru.

Ermakov Aleksei I. – physician analyst at the Central clinical laboratory department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: aleksei.ermakov@szgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3435-5881>.

Gaikovaya Larisa B. – MD, PhD, Professor Department of biological and general chemistry, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: largaykovaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1000-1114>.

Gurevich Victor S. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department, L. G. Sokolov Clinical Hospital № 122 of the Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: ater@med122.com.

УДК 612.111.22:616.15-008.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-53-58

Д. Ю. РОМАНОВСКИЙ, А. М. ВОЛКОВ, А. В. БИРЮКОВ,
И. Р. СКИБРО, А. Г. БУТУЗОВ, А. И. ЛЮБИМОВ,
В. В. СИЗЕНКО, Г. Г. ХУБУЛАВА

Оценка интенсивности тканевого дыхания в условиях искусственного кровообращения на основании морфологии эритроцитов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
e-mail: rom-dmitrij@narod.ru

Статья поступила в редакцию 29.05.19; принята к печати 26.07.19

Резюме

Введение. Об интенсивности тканевого дыхания судили на основании не известного ранее факта о том, что форма эритроцитов зависит от степени насыщения их кислородом. Форма эритроцитов обратима и изменяется как после прохождения через легкие (оксигенатор), так и после газообмена в тканях.

Цель исследования – для изучения влияния искусственного кровообращения (ИК) на морфологию эритроцитов определяли интенсивность газообмена в тканях организма больного с помощью морфометрического анализа формы эритроцитов.

Материал и методы. Разработана методика морфометрического анализа эритроцитов *in vitro*. Кровь больного исследовалась до операции, на 10-й минуте и каждые 30 мин работы аппарата ИК, а также через 12 ч после операции.

Результаты. Отмечено, что кровь, насыщенная кислородом (артериальная) при нормальных условиях газообмена в легких, на 85 % [80–95 %] состоит из «мелковорсистых» эритроцитов (длина ворсинок – 0,3–0,4 мкм), венозная кровь представлена в основном «крупноворсистыми» формами эритроцитов (длина ворсинок – 0,4–1,0 мкм, 70 % [6–80 %]). При попарном сравнении было установлено значимое различие долей «крупноворсистых» эритроцитов в артериальной крови до (15 % [5–20 %]) и после ИК (35 % [20–50 %]). В ходе операции с ИК соотношение напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной и венозной крови изменяется, что свидетельствует о сдвигах в кислородной емкости крови. Уменьшение кислородной емкости крови отражает интенсивность тканевого дыхания, с одной стороны, и степень механического повреждения эритроцитов – с другой.

Заключение. Операции на сердце в условиях ИК приводят к выраженным сдвигам соотношения дискоцитов и патологических форм эритроцитов в крови. Угнетение потребления кислорода красной кровью при перфузии свидетельствует об изменении метаболических процессов, формы и резистентности эритроцитов, что позволяет более полно оценить патофизиологические сдвиги, которые возникают в организме в ответ на перфузию. Предложенная методика морфометрического анализа эритроцитов может послужить экспресс-методом анализа красной крови в ходе операций на сердце с использованием ИК, в целях ее своевременной коррекции и восполнения.

Ключевые слова: тканевое дыхание, морфология эритроцитов, искусственное кровообращение

Для цитирования: Романовский Д. Ю., Волков А. М., Бирюков А. В., Скибро И. Р., Бутузов А. Г., Любимов А. И., Сизенко В. В., Хубулава Г. Г. Оценка интенсивности тканевого дыхания в условиях искусственного кровообращения на основании морфологии эритроцитов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):53–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-53-58.

UDC 612.111.22:616.15-008.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-53-58

D. Yu. ROMANOVSKIY, A. M. VOLKOV, A. V. BIRYUKOV,
I. R. SKIBRO, A. G. BUTUZOV, A. I. LYUBIMOV,
V. V. SIZENKO, G. G. KHUBULAVA

Assessment of the tissue respiration intensity after cardiopulmonary bypass by studying erythrocytes morphology

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Russia, St. Petersburg
6 Akademiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044
e-mail: rom-dmitrij@narod.ru

Received 29.05.19; accepted 26.07.19

Summary

Introduction. It was previously unknown that the form of erythrocytes depends on their interaction with oxygen. The form of red blood cells is reversible and changes both after passing through the lungs (oxygenator), and after gas exchanges in the tissues.

Purpose of the study. In order to study the effect of cardiopulmonary bypass (CPB) on the erythrocyte morphology, the intensity of gas exchanges in the body tissues of the patient was determined using morphometric analysis of the form of erythrocytes.

Material and methods. To achieve this goal, we developed a method for the morphometric analysis of erythrocytes «in vitro». Blood test was performed before surgery, on the 10th and every 30th minute of CPB, 12 hours after surgery.

Results. Using this fact, we studied tissue respiration intensity. We found that normal arterial blood contains 85 % [80–95 %] red blood cells covered with small «villi» (0.3–0.4 μm), whereas venous blood consists mostly of «large-villous» erythrocytes (length of the «villi» 0.4–1.0 μm , 70 % [6–80 %]). During pairwise comparison we found the significant difference in the proportion of «large-villous» red blood cells in arterial blood before (15 % [5–20 %]) and after (35 % [20–50 %]) CPB. Partial pressure of oxygen and carbon dioxide changes throughout CPB and it shows changes in oxygen carrying capacity of blood. Decrease in the oxygen capacity of the blood reflects the intensity of tissue respiration on the one hand, and the degree of mechanical damage to red blood cells on the other.

Conclusion. Heart surgery in infrared conditions lead to pronounced shifts in the ratio of discocytes and pathological forms of red blood cells in the blood. Inhibition of the red blood oxygen consumption during CPB indicates changes in the metabolic reactions, erythrocytes morphology and functionality. These data give us more complete understanding of the pathophysiological changes throughout CPB. The proposed method of erythrocytes morphometric analysis can be used as an express blood test in heart surgery with CPB, enabling better understanding of red blood state.

Keywords: tissue respiration assessment, erythrocyte morphology, cardiopulmonary bypass

For citation: Romanovskiy D. Yu., Volkov A. M., Biryukov A. V., Skibro I. R., Butuzov A. G., Lyubimov A. I., Sizenko V. V., Khubulava G. G. Assessment of the tissue respiration intensity after cardiopulmonary bypass by studying erythrocytes morphology. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(3):53–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-53-58. (In Russ.).

Введение

Используемые в настоящее время в медицинской практике методы морфологического анализа эритроцитов, направленные на измерение их количества, диаметра, гематокрита, цветового показателя, а также особенностей морфологии, выполняются на фиксированных образцах крови. Это обуславливает сглаживание многих функциональных характеристик эритроцитов, существующих *in vivo*, в частности, особенностей их прижизненного строения, связанных с газотранспортной функцией [1–4].

Исследование тканевого дыхания производится в основном микрометрическими методами или с использованием ионоселективных электродов для определения напряжения кислорода и двуокиси углерода. Поскольку подобные исследования проводятся на исеченных образцах тканей, их изучение в медицинской практике затруднено [5].

Проблема сохранения крови при оперативных вмешательствах с искусственным кровообращением (ИК) у кардиохирургических больных остается весьма актуальной в настоящее время. Ее решению посвящено достаточно много исследований, однако она далека от разрешения [4, 6–11]. Существует множество причин, приводящих к развитию анемии и нарушению газотранспортной функции эритроцитов в раннем послеоперационном периоде после операций на открытом сердце, которые заставляют искать новые способы ее диагностики, коррекции и профилактики [12–18].

Целью работы явилась оценка возможностей метода анализа образцов крови, способного дать достаточно быструю и полную информацию об окислительно-восстановительных реакциях организма во время операции в условиях ИК.

Материал и методы исследования

Морфометрический способ определения интенсивности тканевого дыхания основан на мало известном ранее факте, что оксигенированные и деоксигениро-

ванные эритроциты (артериальная и венозная кровь) отличаются не только по спектральным характеристикам содержащегося в них гемоглобина, но и по морфологическим особенностям строения. Так, поверхность эритроцитов, находящихся в венозном русле, покрыта «ворсинками» (шипами), длина которых превышает 0,4 мкм (0,4–1 мкм) – «крупноворсистые» (крупношипованные) формы эритроцитов. Число «ворсинок» (шипов) может достигать 20–30 (рис. 1).

В артериальной крови преобладают эритроциты, насыщенные кислородом. Они также покрыты «ворсинками» (шипами), но размеры их меньше 0,4 мкм и находятся на границе разрешающей способности светового микроскопа – «мелковорсистые» (мелкошипованные) формы эритроцитов (рис. 2). Есть основания предполагать, что их число значительно больше, чем «крупноворсистых».

Доля «ворсинчатых» эритроцитов в исходном состоянии составляет от 10 до 30 % от нормальных, классических дискоцитов, а к концу ИК может достигать 50 %.

Эти особенности строения эритроцитов можно обнаружить только на нефиксированных образцах крови, так как фиксация нивелирует различия в морфологии, связанные с газотранспортной функцией, в связи с чем данные особенности морфологии эритроцитов связаны с методикой их выделения, описанной ниже.

Появление «ворсинок» (шипов) на поверхности эритроцитов, предположительно, отражает не их морфологическую форму, а процесс насыщения кислородом в легких и отдачи кислорода тканям (физиологическая форма). Об этом также свидетельствуют результаты опытов, в которых через венозную кровь пропускали атмосферный воздух ($P = 766$ мм рт. ст., относительная влажность – 80 %) и чистый кислород (превышение над атмосферным давлением 10 мм рт. ст.) в течение 2 мин. До продувания кислорода содержание «крупноворсистых» эритроцитов составляло 100 %, а после пропуска кислорода – 10 [5–20] %. Если разбавлять кровь физиологическим раствором,

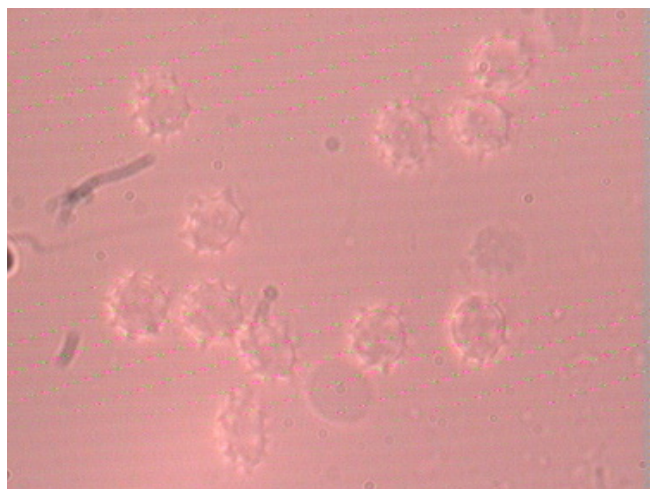


Рис. 1. Микрофотография «крупноворсистых» эритроцитов человека *in vivo*, венозная кровь (объектив – 40 $\times$, масштаб – 10 мкм)
Fig. 1. Photomicrography of human «large-villous» erythrocytes in venous blood (40 $\times$ lens, 10 μ m scale)

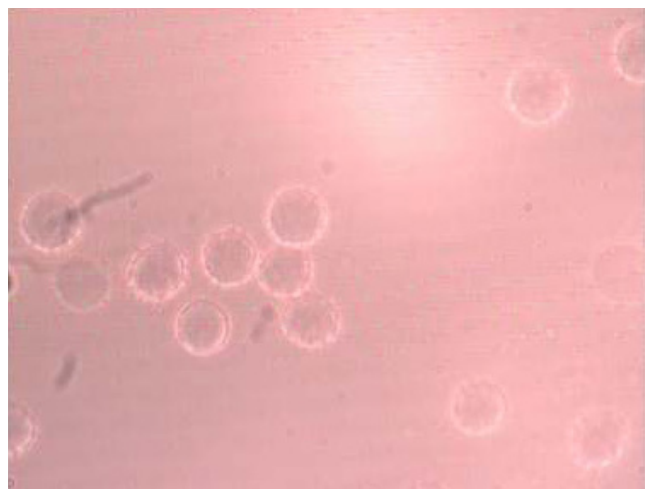


Рис. 2. Микрофотография «мелковорсистых» эритроцитов человека *in vivo*, артериальная кровь (объектив – 40 $\times$, масштаб – 10 мкм)
Fig. 2. Photomicrography of human «small-villous» erythrocytes in venous blood (40 $\times$ lens, 10 μ m scale).

предварительно обогащенным углекислым газом или кислородом, то трансформации формы эритроцитов не происходит. Увеличение количества «мелковорсистых» эритроцитов при пропускании кислорода может указывать на то, что именно такая форма эритроцитов связана с их оксигенацией.

Для оценки интенсивности тканевого дыхания на основании морфологии эритроцитов в условиях ИК брали пробы артериальной и венозной крови из катетеров в лучевой артерии и подключичной вене и контура аппарата искусственного кровообращения (АИК). Далее образец крови разводили в 50 раз 0,9 %-м раствором хлористого натрия, что предохраняет ее от свертывания. 50 мкл разбавленной таким образом крови наносили на обезжиренное предметное стекло и покрывали покровным стеклом размером 20 $\times$ 20 мм и толщиной не более 150 мкм. Анализ крови проводили под микроскопом в проходящем свете с использованием объектива с 40-кратным увеличением. Общее увеличение оптической системы микроскопа составляет 450 крат. Для подсчета эритроцитов применяли измерительную сетку с квадратными ячейками, вставленную в окуляр. Подсчитывали общее число эритроцитов в квадратных ячейках по двум взаимно-перпендикулярным направлениям.

Достаточно точные результаты получаются при числе эритроцитов не менее 500 шт. Общее количество подсчитанных эритроцитов принимается за 100 %, и определяется процентное соотношение «крупноворсистых» (с длиной «ворсинок» более 0,4 мкм) и «мелковорсистых» форм эритроцитов (с длиной «ворсинок» менее 0,4 мкм).

Также проводилось определение показателей газового, кислотно-основного и электролитного состава крови, уровня гемоглобина, гематокрита и насыщения кислородом крови с помощью аппарата ИЛ-Синтезис.

Исследовали кровь больного:

- 1) взятую до операции – наркозный фон;
- 2) на 10-й и каждой 30-й минуте ИК;
- 3) после отключения АИК и нейтрализации гепарина раствором протамина сульфата – после протамина сульфата (ППС);
- 4) через 12 ч после операции.

ИК проводили по стандартной методике на аппарате Stockert SIII с использованием оксигенаторов фирмы *Dideco*.

В связи с малым числом наблюдений и ассиметричным характером распределения количественных показателей для их описания применяли медиану и межквартильный размах в виде Me [Q₂₅; Q₇₅], а оцен-

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Table 1

Patients included in the study characteristics

Показатель	Значение (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])
Возраст, лет	54 [49; 64]
Мужской пол (n, %)	27, 73 % (95 % ДИ 57–85 %)
Рост, см	173 [169; 176]
Масса тела, кг	81 [70; 87]
Длительность ИК	107 [77; 131]
Количество эритроцитов до операции, $\times 10^{12}/л$	4,8 [4,2; 5,2]
Гемоглобин до операции, г/л	138 [138; 146]

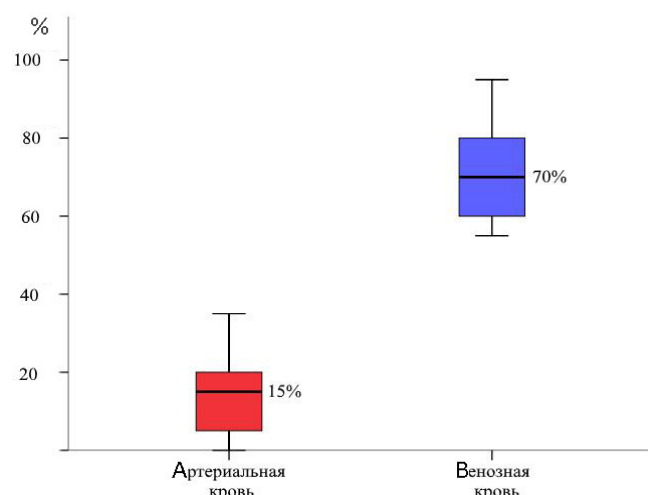


Рис. 3. Содержание «крупноворсистых» эритроцитов в крови до подключения АИК, %

Fig. 3. Percentage of the «large-villous» erythrocytes before CPB, %

ку значимости различий производили непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для характеристики номинальных показателей использовали долю изучаемого признака в процентах с ее 95 %-м доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным по методу Вилсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе операций с применением ИК нами была изучена описанным выше способом динамика состояния эритроцитов крови 37 больных, оперированных в 1 клинике (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Общая характеристика исследуемых пациентов приведена в табл. 1.

При оценке предоперационного состояния эритроцитов артериальной и венозной крови обратило на себя внимание значимое различие доли «крупноворсистых» форм эритроцитов (рис. 3) ($p < 0,001$; $W = 666$; $z = 5,24$).

Показатели газового, кислотно-основного состава артериальной крови, а также уровня гематокрита до и после подключения АИК приведен в табл. 2.

Динамика изменения содержания «крупноворсистых» эритроцитов в артериальной крови во время операции отражена на рис. 4.

При попарном сравнении было установлено значимое различие долей «крупноворсистых» эритроцитов в крови до (наркозный фон) и после ИК (ППС) ($p = 0,033$; $W = 76$; $z = 2,13$).

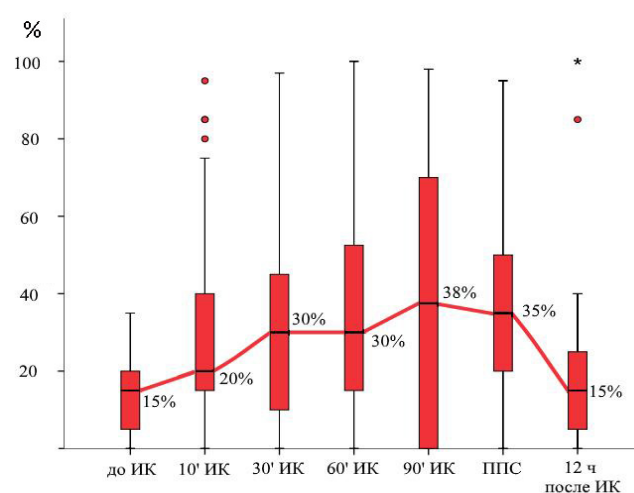


Рис. 4. Содержание «крупноворсистых» эритроцитов в артериальной крови больных, оперированных в условиях ИК, %

Fig. 4. Percentage of the «large-villous» erythrocytes in arterial blood throughout CPB, %

Сравнение образцов венозной и периферической артериальной крови по процентному содержанию «мелковорсистых» и «крупноворсистых» эритроцитов позволило предположить, что преобладание в венозной крови «крупноворсистых» форм связано, с одной стороны, со степенью выраженности нарушений реологических свойств крови, кислотно-основного равновесия, электролитного баланса и метаболических нарушений, возникающих при АИК; с другой стороны – косвенно, со степенью ее насыщения кислородом. По нашим наблюдениям, переход из одной формы эритроцитов в другую осуществляется быстро (от нескольких мс до нескольких десятков мс) и определяется скоростью течения крови в альвеолярных и тканевых капиллярах. Об этом также свидетельствуют результаты опытов, в которых через венозную кровь пропускали атмосферный воздух ($P = 766$ мм рт. ст., относительная влажность – 80 %) и чистый кислород (превышение над атмосферным давлением 10 мм рт. ст.) в течение 2 мин. До продувания кислорода содержание «крупноворсистых» эритроцитов составляло 100 %, а после пропускания кислорода – 10 [5–20] %. Если разбавлять кровь физиологическим раствором, предварительно обогащенным углекислым газом или кислородом, то трансформации формы эритроцитов не происходит. Увеличение количества «мелковорсистых» эритроцитов при пропускании кислорода может косвенно указывать

Таблица 2

Показатели газового состава артериальной крови, уровень гематокрита до и после подключения АИК (Me [Q25; Q75])

Table 2

Partial pressure of oxygen and carbon dioxide, hematocrit level before and after CPB

Показатель	До ИК (наркозный фон)	После ИК (ППС)	Уровень значимости различий (p)
pO ₂ , мм рт. ст.	163 [116; 205]	175 [151; 194]	0,298
pCO ₂ , мм рт. ст.	36 [31; 38]	42 [41; 45]	<0,001
Ht, об. %	36 [34; 39]	26 [23; 29]	<0,001

на то, что именно такая форма эритроцитов связана с их оксигенацией. Основным фактором, определяющим процессы массопереноса газов и электролитов в крови, является возникновение разности потенциалов между плазмой крови и эритроцитом. На этом основывается влияние на газотранспортную функцию крови многих гемопротекторов, в частности, перфторорганических соединений.

Операции на сердце в условиях ИК приводят к выраженным сдвигам соотношения дискоцитов и патологических форм эритроцитов в крови, что не может не оказывать влияния на процессы массопереноса газов и электролитов в крови как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Таким образом, процентное содержание «крупноворсистых» и «мелковорсистых» форм эритроцитов может отражать степень выраженности нарушений реологических свойств крови, кислотно-основного равновесия, электролитного баланса и метаболических нарушений, возникающих при АИК, а также косвенно — степень насыщения крови кислородом, и связано с интенсивностью тканевого дыхания. Соотношение «крупноворсистых» и «мелковорсистых» эритроцитов может служить показателем интенсивности окислительно-восстановительных реакций и интегральной характеристикой функционального состояния организма. Снижение этого показателя свидетельствует о наличии патологических процессов, выражающихся нарушением тканевого дыхания.

При анализе эритроцитов артериальной крови до и после ИК (наркозный фон и ППС) выявлены значимые различия по доле «крупноворсистых» эритроцитов. При этом их количество возрастает в течение ИК, что свидетельствует об угнетении потребления кислорода красной кровью. Применение ИК влияет на газотранспортную функцию эритроцитов и тканевое дыхание, как в момент операции, так и в послеоперационном периоде, вследствие неполного соответствия газовой смеси в оксигенаторе вдыхаемому воздуху в норме и превышения скоростей протекания крови через поры газообменника таковым в альвеолярных и тканевых капиллярах в норме.

Угнетение потребления кислорода красной кровью при перфузии свидетельствует об изменении метаболических процессов в форменных элементах крови и позволяет более полно оценить патофизиологические сдвиги, которые возникают в организме в ответ на перфузию. Помимо причин, вызывающих сокращение продолжительности жизни эритроцитов в постперфузионном периоде (последствия травматизации крови в АИК, иммунологические изменения и т. д.), немаловажное значение имеет снижение функциональной способности эритроцитов во время ИК.

Выводы

На основании полученных результатов нами сформулированы следующие выводы.

1. Форма эритроцитов зависит от степени выраженности нарушений реологических свойств крови, кислотно-основного равновесия, электролитного баланса и метаболических нарушений, возникающих при АИК, а также косвенно — от степени насыщения их кислородом.

2. Кровь, насыщенная кислородом (артериальная) при нормальных условиях газообмена в легких, на 85 % [80–95 %] состоит из «мелковорсистых» (мелкошипованных) эритроцитов (длина «ворсинок» (шипов) — менее 0,4 мкм), венозная кровь представлена в основном «крупноворсистыми» (крупношипованными) формами эритроцитов (длина «ворсинок» — 0,4–1,0 мкм, 70 % [60–80 %]);

3. Операции на сердце в условиях ИК приводят к выраженным сдвигам соотношения дискоцитов и патологических форм эритроцитов в крови, что не может не оказывать влияния на процессы массопереноса газов и электролитов в крови как во время операции, так и в послеоперационном периоде;

4. Уменьшение дыхательной способности эритроцитов и, как следствие, изменение их морфологии при ИК оказывается чувствительным индикатором развивающейся гипоксии и ацидоза.

Данный метод экспресс-диагностики тканевого дыхания не требует дорогостоящего оборудования и квалифицированного персонала, может стать незаменимым для оценки функционального состояния организма военнослужащих в различных ситуациях, а также спортсменов до и после тренировок. Кроме того, с помощью данного метода можно быстро и эффективно оценить интенсивность тканевого дыхания при проведении операций в условиях искусственного кровообращения и своевременно принять необходимые меры.

На основании разработанной нами методики морфометрического анализа эритроцитов получен патент на изобретение: «Эритрометрический способ оценки интенсивности тканевого дыхания» № 2665169 от 28 августа 2018 г.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Литература / References

1. Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В. Гипохромные анемии. — М.: Медицина, 1975. [Idel'son LI, Didkovskij NA, Ermil'chenko GV. Hypochromic anemias. Moscow, Medicina, 1975. (In Russ.).]
2. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. Лабораторные методы исследования в клинике. — М.: Медицина, 1987. [Men'shikov VV, Delektorskaya LN, Zolotniczkaya RP. Laboratory research methods in the clinic. Moscow, Medicina, 1987. (In Russ.).]
3. Липунова Е. А., Скоркина М. Ю. Физиология крови: моногр. исслед. — Белгород: Изд-во БелГУ, 2007. [Lipunova EA, Skorkina MYu. Blood physiology: research monograph. Belgorod, Publ. BelGU, 2007. (In Russ.).]
4. Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях / И. М. Байбеков, Р. III. Мавлян-Ходжаев, А. Г. Эрстекис, С. В. Москвин. — Тверь: Триада, 2008. [Bajbekov IM, Mavlyan-Xodzhaev RSh, E'rstekis AG, Moskvina SV. Erythrocytes: normal, pathologic and laser effected. Tver, Triada, 2008. (In Russ.).]
5. Уильямс Б., Уилсон К. Методы практической биохимии. — М.: Мир, 1978. [Williams B, Wilson K. Methods of practical biochemistry. Moscow, Mir, 1978. (In Russ.).]
6. Чумакова С. П., Новицкий В. В., Уразова О. И. и др. Механизмы регуляции объема эритроцитов у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным

гемолизом после операций на остановленном сердце // Бюл. сиб. медицины. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 106–109. [Chumakova SP, Novitsky VV, Urazova OI et al. Mechanisms of regulation of erythrocytes volume in cardiosurgical patients with moderated and expressed the hemolysis after operations. *Bulletin of Siberian medicine*. 2012;11(6): 106–109. (In Russ.)].

7. Burton NM, Bruce LJ. Modelling the structure of the red cell membrane. *Biochem. Cell Biol*. 2011;89(2):200–215. Doi: 10.1139/O10-154.

8. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008;112:3939–3948. Doi: 10.1182/blood-2008-07-161166.

9. Nalla B, Freedman J, Hare G. Update on blood conservation for cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2012;26:117–133. Doi: 10.1053/j.jvca.2011.07.024.

10. Wilkinson K, Brunskill S, Doree C et al. The clinical effects of red blood cell transfusion: an overview of the randomized controlled trials evidence base. *Transfusion Med. Rev*. 2011;25:145–152. Doi: 10.1016/j.tmr.2010.11.006.

11. Zhou X, Zhang C, Wang Y et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution for minimizing allogenic blood transfusion: a meta-analysis. *Anesth. Analg*. 2015;121:1443–1455. Doi: 10.1213/ane.0000000000001010.

12. Байбеков И. М., Стрижков Н. А. Влияние лазерного облучения крови во время искусственного кровообращения на форму эритроцитов // Лазер. медицина. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 17–21. [Baibekov IM, Strizhkov NA. Effects of laser blood irradiation at erythrocyte forms during artificial circulation. *Laser medicine*. 2012;16(1):17–21. (In Russ.)].

13. Трекова Н. А., Соловова Л. Е., Гуськов Д. А. и др. Трансфузионная тактика при операциях на сердце и аорте // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 3–10. [Treкова NA, Solovova LE, Guskov DA et al. Strategy of transfusion in cardiac surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014;(3):4–10. (In Russ.)].

14. Бокуняева Н. И., Жевелик Ю. С., Золотницкая Р. П. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. – М., 1975. [Bokunyaeva NI, Zhevelik YuS, Zolotniczkaya RP. *Handbook of clinical laboratory research methods*. Moscow, 1975. (In Russ.)].

15. Чумакова С. П., Шипулин В. М., Уразова О. И. и др. Роль неравномерной оксигенации крови и других условий перфузии в патогенезе гемолиза при операциях с искусственным кровообращением // Фундам. и клин. медицина. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 22–29. [Chumakova SP, Shipulin VM, Urazova OI et al. The role of uneven blood oxygen saturation and other perfusion parameters in development of hemolysis after on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Fundamental and Clinical medicine*. 2018;3(1):22–29. (In Russ.)]. Doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-1-22-29.

16. Barvitenko NN, Adragna NC, Weber RE. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance. *Cell Physiol. Biochem*. 2005;15(1–4):1–18. Doi: 10.1159/000083634.

17. Sanders J, Patel S, Cooper J. Red blood storage is associated with length of stay and renal complications after cardiac surgery. *Transfusion*. 2011;51:2286–2294. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03170.x.

18. Watanabe N, Sakota D, Ochuchi K, Takatani S. Deformability of red blood cells and its relation to blood trauma in rotary blood pumps. *Artif. Organs*. 2007;31(5):352–358. Doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00392.x.

Информация об авторах

Романовский Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: rom-dmitrij@narod.ru.

Волков Андрей Михайлович – д-р мед. наук, преподаватель (доцент) 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: spb.volkov@mail.ru.

Бирюков Андрей Валерьевич – канд. мед. наук, начальник отделения реанимации и интенсивной терапии 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: andreybirjukov1973@gmail.com.

Скибро Игорь Ростиславович – канд. мед. наук, ассистент 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: skibro1963@gmail.ru.

Бутузов Антон Геннадьевич – врач-сердечно-сосудистый хирург 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: antbutuz@mail.ru.

Любимов Александр Иванович – канд. мед. наук, начальник отделения 1-й клиники (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: a-dr_lybimov@mail.ru.

Сизенко Валерий Валерьевич – врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению 1-й клиники (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: v.v.sizenko@gmail.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. 1-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

Authors information

Romanovskiy Dmitry Yurievich – MD, PhD, Lecturer of the 1st Chair for Surgeons Advanced Training, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: rom-dmitrij@narod.ru.

Volkov Andrey Mikhailovich – MD, PhD, DSc, Associate professor of the 1st Chair for Surgeons Advanced Training, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: spb.volkov@mail.ru.

Biryukov Andrey Velerievich – MD, PhD, Chief of the Intensive Care Unit, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: andreybirjukov1973@gmail.com.

Skibro Igor Rostislavovich – MD, PhD, Lecturer of the 1st Chair for Surgeons Advanced Training, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: skibro1963@gmail.ru.

Butuzov Anton Gennadievich – cardio-vascular surgeon Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: antbutuz@mail.ru.

Lyubimov Aleksandr Ivanovich – MD, PhD, Chief of the Cardiac Surgery Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: a-dr_lybimov@mail.ru.

Sizenko Valery Valerievich – cardio-vascular surgeon Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: v.v.sizenko@gmail.ru.

Khubulava Gennadiy Grigor'evich – MD, PhD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of the 1st Chair for Surgeons Advanced Training, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

УДК 616.12-008.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67

С. М. МИНАСЯН^{1, 2}, Я. И. ПОЛЕЩЕНКО^{1, 2},
П. Ю. ШУБИНА^{1, 2}, Е. С. ПРОЦАК^{1, 2},
Д. А. ДРУЖИНИНСКИЙ², М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2},
И. С. УСКОВ¹, Ю. В. ДМИТРИЕВ¹

Использование методики гетеротопической трансплантации сердца крысы для исследования кардиопротективной эффективности кардиоплегических растворов

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² 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: ca@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 03.06.19; принята к печати 27.07.19

Резюме

Подробно описана модифицированная методика гетеротопической трансплантации сердца у крыс. Подробно изложены способы анестезии животных, хирургические особенности изъятия донорского сердца и его имплантации крысе-реципиенту. Описаны преимущества и недостатки методов консервации донорского сердца, а также способы оценки препарата донорского сердца, качества консервации и эффективности кардиопротекции. Предложены экспериментальные подходы к исследованию эффективности кардиоплегических и консервирующих растворов с применением данной методики. Приведены данные собственного пилотного исследования по сравнительному анализу эффективности кардиопротекции с применением консервирующих растворов с использованием данной экспериментальной модели.

Ключевые слова: кардиоплегия, кардиопротекция, консервация донорского сердца, трансплантация донорского сердца

Для цитирования: Минасян С. М., Полещенко Я. И., Шубина П. Ю., Процак Е. С., Дружининский Д. А., Галагудза М. М., Усков И. С., Дмитриев Ю. В. Использование методики гетеротопической трансплантации сердца крысы для исследования кардиопротективной эффективности кардиоплегических растворов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):59–67. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67.

UDC 616.12-008.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67

S. M. MINASYAN^{1, 2}, Ya. I. POLESHENKO^{1, 2},
P. Yu. SHUBINA^{1, 2}, E. S. PROTSAK^{1, 2},
D. A. DRUZHININSKY², M. M. GALAGUDZA^{1, 2},
I. S. USKOV¹, Yu. V. DMITRIEV¹

The method of heterotopic rat heart transplantation for investigation the cardioprotective efficacy of cardioplegic solutions

¹ Almazov National Medical Research Centre, Russia, St. Petersburg

² Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Russia, St. Petersburg

6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022

e-mail: ca@yandex.ru

Received 03.06.19; accepted 27.07.19

Summary

This article describes in detail the modified method of heterotopic heart transplantation in rats. The methods of animal anesthesia, surgical features of the removal of a donor heart and its implantation to a recipient rat are described in detail. The advantages and disadvantages of donor heart preservation methods are described, as well as methods for evaluating a donor heart preparation, the quality of preservation and the effectiveness of cardioprotection. Experimental approaches to the study of the effectiveness of cardioplegic and preservative solutions using this technique are proposed. The data of our own pilot study on a comparative analysis of the effectiveness of cardioprotection using preservative solutions using this experimental model are presented.

Keywords: *cardioplegia, cardioprotection, donor heart conservation, donor heart transplantation*

For citation: Minasyan S. M., Poleshenko Ya. I., Shubina P. Yu., Protsak E. S., Druzhininsky D. A., Galagudza M. M., Uskov I. S., Dmitriev Yu. V. The method of heterotopic rat heart transplantation for investigation the cardioprotective efficacy of cardioplegic solutions. Regional hemodynamics and micro-circulation. 2019;18(3):59–67. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-59-67. (In Russ.).

Введение

Разработка новых кардиоплегических и органоконсервирующих растворов является актуальной задачей для современной кардиохирургии и трансплантологии [1, 2]. Существующие технологии консервации донорских органов и современные интраоперационные методики защиты миокарда от ишемического повреждения, вызванного наложением зажима на аорту, достигли высокого уровня и позволяют относительно безопасно выключать сердце из кровообращения на срок до 2–3 ч, консервировать донорское сердце и печень на срок до 4–6 ч, донорскую почку – до 12–24 ч. Однако с увеличением длительности ишемии органа неизбежно ухудшается его качество и последующая работоспособность, поэтому дальнейшее улучшение методов консервации органов необходимо, в первую очередь, для увеличения длительности периода безопасной ишемии органа. Относительно кардиopleгии, проблема срока ишемии сердца стоит не так остро, благодаря возможности осуществлять повторные инфузии кардиоплегического раствора. Здесь актуальна задача лучшего сохранения исходно компромитированного миокарда (в случаях гипертрофии, исходной ишемии и других последствий предсуществующего поражения миокарда вследствие основного заболевания). В кардиохирургии взрослых в настоящее время оптимальной является кровяная кардиopleгия, которая практически полностью вытеснила кристаллоидную кардиopleгию. Остается спорным вопрос о должной температуре кровяной кардиopleгии и миокарда в процессе ее осуществления: существуют сторонники классической холодной кровяной кардиopleгии, изотермической, а также предлагаются промежуточные температурные варианты. Однако в детской кардиохирургии, особенно в хирургии врожденных пороков сердца у детей младшего возраста, кристаллоидная холодная кардиopleгия по-прежнему занимает лидирующие позиции вследствие некоторых проблем использования кровяной кардиopleгии у данного контингента больных. Учитывая длительность оперативной коррекции тяжелых пороков сердца у детей, исходное состояние миокарда правого и левого желудочков, сложности с повторным введением кардиоплегического раствора в процессе операции в некоторых случаях, именно для данного направления кардиохирургии дальнейшие разработки новых кардиоплегических растворов являются актуальными.

Что касается консервации донорских органов, то здесь также появляются и успешно внедряются но-

вые способы сохранения, в частности, постоянная перфузия эксплантационного органа оксигенированным кровяным раствором, обедненным лейкоцитами с помощью специально разработанных для этой цели аппаратов. Внедрение данного метода пока ограничивается стоимостью и сложностью данной технологии, а также неизбежными побочными действиями на донорский орган любой экстракорпоральной аппаратной перфузии, хорошо известными при проведении искусственного кровообращения в кардиохирургии. При этом увеличение сроков сохранения донорских органов (как методом консервации, так и методом аппаратной перфузии) является актуальной задачей с целью расширения донорской базы, что особенно важно в условиях донорского дефицита.

Наиболее простой и распространенной экспериментальной моделью для исследования эффективности кардиоплегических и кардиоконсервирующих растворов является методика перфузии изолированного сердца по Лангендорфу [3–5]. Эта методика хорошо зарекомендовала себя для подобных исследований, и ее пригодность для них общепризнана. Однако, помимо преимуществ, она имеет и недостатки. Одним из самых серьезных недостатков является невозможность осуществить реперфузию сердца нативной кровью животного, что, безусловно, вносит свои коррективы в результаты. Исходная перфузия кристаллоидным раствором Кребса – Хенселейта перед введением в коронарное русло сердца кардиоплегического/консервирующего раствора также не является оптимальной, особенно в контексте изменений микроциркуляторного русла и эндотелиальной дисфункции. Поэтому представляется правильным подход с дополнительным применением альтернативных методик. При этом отказываться от методики Лангендорфа недопустимо, более того, для первоначального скрининга она действительно очень хороша и информативна [6].

Такой альтернативой может являться трансплантация сердца. Если на крупных лабораторных животных эта процедура по технике исполнения эквивалентна трансплантации сердца у человека, то у мелких животных (грызуны) классическая ортотопическая трансплантация сердца с искусственным кровообращением на данный момент развития экспериментальных подходов неосуществима. Для таких животных существует разработанная модель гетеротопической пересадки сердца, когда донорское сердце пересаживается в брюшную полость, после

пересадки не выполняет насосной функции, а животное-реципиент снабжает его кровью. Получается, что это фактически модель длительной перфузии изолированного сердца аллогенной кровью.

Данная методика имеет несколько модификаций, касаемых в основном особенностей хирургической техники [7, 8]. Ни одна из них не имеет описания в русскоязычной литературе. Англоязычные издания гетеротопической трансплантации сердца у крыс существуют, однако их число очень невелико. И они, на наш взгляд, имеют некоторые недостатки. Во-первых, непосредственно хирургическая техника в них описывается достаточно поверхностно, иногда – общими фразами. Во-вторых, в данной статье мы приводим описание методики трансплантации сердца именно в контексте изучения кардиоконсервации, т. е. описываем не только непосредственно пересадку, но и методику забора донорского сердца, консервацию, подходы к оценке состояния пересаженного сердца в остром эксперименте. Также мы приводим результаты пилотного тестирования двух кардиоплегических растворов, сравнение которых проведено на данной экспериментальной модели.

Материал и методы исследования

Описание методики гетеротопической трансплантации сердца у крыс

Какой-либо специальной подготовки животных (и доноров, и реципиентов) перед проведением экспериментов не требуется. Более того, исследуя способы сохранения донорского сердца (в частности, различные рецептуры органоконсервирующих растворов), следует учитывать, что забор донорского сердца у человека-донора с мозговой смертью производится по факту диагностики мозговой смерти, на фоне причинного заболевания головного мозга (в подавляющем большинстве случаев – внутричерепной сосудистой катастрофы), с тяжелейшими сдвигами гомеостаза, на фоне интенсивного рекондиционирования донора. Операция трансплантации сердца реципиенту осуществляется экстренно, и подготовка к ней резко ограничена. С целью улучшения интерполяции результатов экспериментального исследования на реальную клиническую ситуацию от специальной подготовки животных следует отказаться. Более того, разнородная группа экспериментальных животных (по полу, массе, возрасту, по условиям содержания и т. д.) хоть и является нарушением определенных канонических экспериментальных исследований, но зато позволяет приблизить ситуацию к клинической и значительно увеличить ценность полученных результатов. На действительно эффективные (для клинической практики) способы защиты сердца от ишемического и реперфузионного повреждения случайные факторы, сознательно исключаемые в фундаментальных исследованиях, влиять не должны.

Анестезия у животного-донора

Поскольку длительность операции по эксплантации донорского сердца небольшая (не более 10 мин), то анестезия обычно не представляет сложности. Мы отдаем предпочтение внутрибрюшинному введению

хлоралгидрата из расчета 450 мг на 1 кг массы крысы. Возможно использование золетил-ксилазиновой или золетил-рамитаровой анестезии. В ингаляционной анестезии необходимости нет, так как сложности с ее осуществлением (из-за необходимости использовать искусственную вентиляцию легких (ИВЛ)) не оправдываются ее преимуществами при столь короткой длительности операции. Использование ИВЛ обязательно, так как отсутствие спонтанного дыхания после вскрытия грудной полости в течение некоторого времени может привести к тяжелому повреждению миокарда, как непосредственно из-за аноксии сердца, так и опосредованно – через гипоперфузию на фоне падения системного артериального давления из-за аноксии мозга. Известно, что при заборе сердца грызунов для последующей перфузии по Лангендорфу ИВЛ применяется крайне редко, и проблем не возникает. Однако существует разница в длительности периода времени от прекращения спонтанного дыхания животного до отсечения сосудов сердца в случае методики Лангендорфа и подготовки сердца к трансплантации. В первом варианте короткий период аноксии допустим, во втором его длительность уже превышает допустимые сроки.

Техника операции у животного-донора

После анестезии крыса фиксируется в положении на спине на операционном столике. Выполняется продольный кожный разрез на шее, послойно тупо и остро выделяется участок трахеи, который берется на держалку. Электрокаутером выполняется поперечное (между хрящевыми полукольцами) вскрытие просвета трахеи на $\frac{1}{3}$ ее окружности. В просвет трахеи вставляется трахеотомическая канюля, которая подключается к аппарату ИВЛ, нить-держалка вокруг трахеи над канюлей завязывается для герметичности. В качестве трахеотомической трубки возможно использовать укороченный подключичный катетер. После налаживания ИВЛ производится широкий доступ к сердцу для его забора. Мы рекомендуем лапаротомию, которая обеспечивает достаточно удобный подход ко всем структурам сердца и выполняется быстро и технически просто. Ножницами Купера осуществляется разрез всех слоев передней стенки живота, включая париетальную брюшину, на средней линии ближе к лобковому сочленению. Далее разрез расходится в обе стороны и продолжается вверх. Затем тупым путем (браншей ножниц) перфорируется диафрагма и линия разреза идет по ребрам вверх и латерально. Грудинная часть диафрагмы также перерезается ножницами. Во время торакотомии важно смещаться в латеральную сторону на достаточное расстояние (хотя бы до передней подмышечной линии), чтобы широко обнажить сердце. Для лучшей экспозиции на выступающую часть мечевидного отростка накладывается зажим Кохера, которым получившийся кожно-мышечно-реберно-грудинный лоскут отворачивается в краниальном направлении и фиксируется. При этом полностью обнажаются все структуры переднего средостения. Несмотря на достаточную травматичность, данный этап операции сопровождается небольшой крово-

потерей, локальные кровотечения из перерезанных межреберных артерий останавливаются коагуляцией. Альтернативным доступом, менее травматичным, но более длительно выполняемым и обеспечивающим менее широкий обзор, является двухсторонняя передне-боковая торакотомия по 4-му межреберью, дополненная поперечной стернотомией. В процессе выполнения такого доступа необходимо с особой тщательностью коагулировать рассекаемые межреберные мышцы вблизи грудины для предотвращения сильного кровотечения из внутренних грудных артерий, а после завершения разреза и стернотомии необходимо использовать ранорасширитель. В целом это менее подходящий доступ. После обнажения переднего средостения необходимо освободить сердце от перикарда, на переднем листке которого располагается тимус, у молодых крыс (массой примерно до 230 г) его размеры могут быть значительными и затруднять подход к основанию сердца. Поэтому его необходимо удалить. При отсечении основания тимуса возможны кровотечения, однако коагулятор следует использовать осторожно для предотвращения повреждения крупных сосудов средостения с последующим неконтролируемым кровотечением. После обнажения сосудов на основании сердца необходимо лигировать все сосуды, кроме восходящей аорты и ствола легочной артерии. Проще это сделать одной единой нитью. Используется для этого прочная нерассасывающаяся нить 3–0, плетеная, хорошо держащая узел (лавсан, капрон, желативно непокрытый, допустимо использование даже хлопчатобумажных нитей). Очень аккуратно под восходящую аорту и легочный ствол подводится зажим москит (с левой стороны), и после обхода его браншами указанных сосудов москитом подводится под них лигатура. После этого сердце приподнимается в вентральном направлении, и ассистент завязывает лигатуру, в которую попадают все вены, впадающие в правое и левое предсердия. После этого под лигатурой вены перерезаются (узел лигатуры остается на сердце), сердце подтягивается каудально, пересекаются аорта и легочный ствол максимально дальше от основания сердца.

Далее препарат донорского сердца необходимо отмыть от оставшейся в его полостях и сосудах коронарного русла крови. Мы рекомендуем для этого использовать методику перфузии изолированного сердца по Лангендорфу. Через восходящую аорту сердце подключается к аппарату Лангендорфа, и ретроградная перфузия через аорту надежно отмывает сердце от крови. При подключении следует соблюдать правило: канюля в восходящую аорту вводится неглубоко, а фиксация аорты к канюле производится максимально атравматично, чтобы участок аорты остался пригодным для последующего анастомозирования. В идеале лучше вообще отсечь участок аорты, где производилась фиксация к канюле, именно для этого длина аорты должна быть максимально возможной, а помещение канюли в аорту – неглубоким. Спорным является вопрос о необходимости введения гепарина животному-донору непосредственно перед изъятием сердца, уже после выполнения доступа (введение ге-

парина перед выполнением доступа может значимо усилить кровопотерю, что ухудшит качество препарата сердца). На наш взгляд, необходимости введения гепарина нет, если ретроградная перфузия изолированного сердца начнется тотчас после его извлечения из донора. Однако если перфузия кристаллоидными растворами недопустима с точки зрения дизайна эксперимента, то в этом случае введение гепарина все же необходимо.

Действительно, дальнейшие манипуляции с препаратом извлеченного донорского сердца зависят от целей и задач эксперимента. Однако в любом случае следует иметь в виду, что нахождение препарата сердца *ex vivo* даже в течение небольшого промежутка времени приводит к развитию в нем необратимых ишемических изменений. Промежуток времени, в течение которого такие изменения не успеют развиться, всегда меньше времени, которое требуется для выполнения трансплантации у животного реципиента. Поэтому в любом случае консервация сердца необходима.

После выполнения консервации сердца (об этом будет сказано ниже) оно помещается в термостатируемый контейнер на определенное (согласно протоколу эксперимента) время.

Когда сердце уже находится в охлаждающем растворе, желательно под микроскопом провести ревизию аорты и ствола легочной артерии и подготовить их для наложения анастомозов. Это необходимо делать прямо под слоем холодного раствора, чтобы не допустить согревания сердца. Аорта и легочный ствол тупо отделяются друг от друга, при сохранении достаточной длины аорты участок фиксации ее за канюлю срезается ножницами, при наличии на препарате бифуркации легочной артерии этот участок также отсекается.

Консервация донорского сердца

После подключения препарата изолированного сердца к аппарату Лангендорфа в целях его консервации нет необходимости осуществлять перфузию стандартным для перфузии изолированного сердца раствором, можно сразу же начинать введение консервирующего/кардиоплегического раствора. Этот раствор вводится антеградно через канюлю в корень аорты под давлением, примерно равным диастолическому давлению у животного (примерно 80 мм рт. ст.). Давление создается высотой столба (колонка, система для внутривенных вливаний с флаконом), в котором находится раствор. Температура консервирующего раствора должна быть соответствующая: если по условиям эксперимента она не должна отличаться от стандартных +4 °С, флакон с раствором перед экспериментом некоторое время находится в холодильнике, где и охлаждается до заданной температуры. Стандартную для аппарата Лангендорфа колонку для введения холодного раствора применять неудобно и незачем, проще использовать систему для капельных инфузий, которая не оказывает на протекающий через нее раствор согревающего эффекта. Перфузируемое сердце для более надежного охлаждения помещается в стакан с также

охлажденным в холодильнике физиологическим раствором и ледяной крошкой. За время перфузии (минуты) консервирующий раствор и раствор в стакане, где находится сердце, при обычной комнатной температуре нагреться не успевают, поэтому дополнительные способы термостатирования раствора не требуются. Если же в силу особенностей эксперимента сердце необходимо перфузировать раствором более высокой температуры, то для этого удобнее использовать термостатируемую двухконтурную колонку.

Проводить перед консервацией сердца его стандартную перфузию и измерение внутрилевожелудочкового давления путем установки баллона в левый желудочек и создания пред- и постнагрузки мы не рекомендуем, так как затем придется ушивать отверстие в стенке левого предсердия, что значительно усложнит эксперимент. При желании можно оценить исходную сократимость донорского сердца, чтобы убедиться в его нормальном состоянии, выполнив трансторакальную эхокардиографию перед изъятием сердца.

Анестезия у животного-реципиента

Учитывая продолжительность операции – около 1–1,5 ч, здесь может иметь преимущества ингаляционная анестезия как управляемая в течение всего срока операции. Поскольку лапаротомия не препятствует спонтанному дыханию, надобность в ИВЛ и интубации трахеи или трахеотомии отсутствует. Ингаляция анестетика (Изофлюран, Севофлюран) осуществляется масочно, пары смешиваются с воздухом или (это лучше) с кислородом. Однако обязательно следует иметь в виду, что для данных анестетиков известен эффект фармакологического preconditionирования, т. е., они могут улучшать состояние ишемизированного миокарда, и это следует учитывать при анализе полученных результатов. Кроме того, данные анестетики не обладают достаточным анальгетическим эффектом, в связи с чем их необходимо комбинировать с опиатами или Кетамином. Также возможно использование неингаляционной анестезии, однако необходимо четко сопоставлять длительность ее действия и продолжительность оперативного вмешательства. Из неингаляционных анестетиков здесь следует отдать предпочтение введению смеси Тилетамин+Золазепам с Ксилазином или использовать мононаркоз хлоралгидратом. Следует отметить, что хлоралгидрат в настоящее время не рекомендован для наркотизации лабораторных животных, однако объективных причин отказываться от него нет. Наш собственный опыт показывает возможность его использования в данных целях.

Техника операции у животного-реципиента

После наркотизации животное фиксируется на термостатируемом операционном столике. После обработки операционного поля выполняется продольная срединная лапаротомия, края раны разводятся ранорасширителем типа «крокодил». Органы брюшной полости (кишечник, желудок, селезенка) выводятся в рану вправо, предварительно обертываются влажными теплыми салфетками. В левом брыжееч-

ном синусе вскрывается задний листок париетальной брюшины, путем тупого разделения забрюшинной клетчатки обнажается сосудистый пучок из аорты и задней полой вены. Допустимо взять листки вскрытой париетальной брюшины на нити-держалки для улучшения экспозиции сосудистого пучка – по две держалки с каждой стороны – и фиксировать эти нити к ранорасширителю или операционному столику.

Далее выполняется микрохирургический этап, проводимый с использованием микрохирургического инструментария и микроскопа. Идеальным является микроскоп с дополнительными окулярами для ассистента, однако допустимо использование оптики только для одного оператора.

В инфраренальном сегменте аорты и задняя полая вена выделяются на протяжении, достаточном для наложения анастомозов. При этом не надо стремиться к сокращению длины выделяемого участка в целях меньшей инвазивности и сокращения времени вмешательства во избежание последующих трудностей. Необходимо также учитывать ширину браншей клипс, которые будут наложены на сосуды. Мы рекомендуем начинать выделение с аорты. Препаровка осуществляется тупо с использованием микрохирургических изогнутых пинцетов. Боковые ветви коагулируются, крупные перевязываются, при наличии ветви среднего калибра мы отдаем предпочтение коагуляции. Затем аналогичным способом выделяется задняя полая вена.

На аорту и полую вену накладываются клипсы проксимально и дистально. Желательно, чтобы бранши клипс располагались примерно во фронтальной плоскости навстречу друг другу, тем самым немного отодвигая сосуды друг от друга. Неудобным является расположение клипс в саггитальной плоскости, такого расположения лучше избегать, при этом также существует опасность соскальзывания бранш клипс с сосуда с развитием неконтролируемого кровотечения.

Далее продольным разрезом вскрывается стенка аорты и стенка полой вены. Мы сначала пунктируем аорту инъекционной иглой, промываем ее просвет физиологическим раствором с добавлением в него гепарина, затем микрохирургическими ножницами продолжаем разрез передней стенки в продольном направлении. Он должен быть примерно равен диаметру восходящей аорты донорского сердца. Таким же образом вскрывается просвет задней полой вены. После ее пункции мы проводим гидравлическую препаровку вены через ту же иглу, что способствует дилатации вены между клипсами и облегчает дальнейшие манипуляции на ней. После вскрытия просвета сосудов он повторно промывается раствором гепарина. Для предотвращения слипания стенок вены после ее вскрытия мы помещаем в просвет вены буж из мягкой пластиковой трубки.

На наш взгляд, удобнее начинать с артериального анастомоза между аортой крысы-реципиента и восходящей аортой донорского сердца. Мы помещаем донорское сердце в область левого брыжеечного синуса, то есть сердце располагается слева от сосудов. Таким образом, артериальный анастомоз оказывается левее и немного глубже венозного, поэтому с него и следует начинать.

Существует несколько технических вариантов наложения анастомозов. На наш взгляд, оптимальным в данном случае является непрерывный сосудистый шов, который создает большую герметичность и осуществляется гораздо быстрее по сравнению с узловым швом. Герметичность микрососудистых анастомозов в данном случае крайне важна, так как сшиваются магистральные сосуды, с высоким объемом кровотоком, а давление в аорте является системным. Неизбежная кровопотеря через линию шва, незаметная по объему при сшивании периферических микрососудов у крупного животного или человека, здесь, при тех же объемах, может стать фатальной.

Поскольку сердце изначально располагается слева от сосудов, и его перемещения по обе стороны от сосудистого пучка в процессе операции затруднительны и неудобны, рекомендуется левую губу артериального анастомоза сшивать изнутри. Наложение провизорных швов-держалок остается исключительным выбором хирурга, на наш взгляд, их наличие облегчает наложение анастомозов, хотя и не является обязательным. Для лучшего соответствия длины разреза стенки аорты диаметру восходящей аорты донорского сердца возможно окончательное досечение разреза передней стенки после начала анастомозирования. После завершения шва левой (т. е. задней по отношению к хирургу) стенки анастомоза накладывается шов на переднюю стенку. При переходе шва (если он непрерывный) с задней на переднюю губу рекомендовано связывать шовную нить со швом-держалкой, наложенной на угол анастомоза. Если же держалки не накладывались (что вполне допустимо), то натяжение нити в области узла нужно осуществлять с особой тщательностью и даже возможно выполнить захлест нити во избежание ослабления нити непрерывного шва. Безусловно, узловой шов лишен данного недостатка, однако имеет другие – низкую герметичность и длительное время наложения. Кроме того, наложение узлового шва на левую (заднюю) губу анастомоза еще более затрудняется расположением сердца слева. Опасность сузить просвет анастомоза при непрерывном шве может существовать при сшивании циркулярно пересеченных сосудов «конец в конец»; при наложении анастомозов «бок в конец» или при косом срезе сшиваемых сосудов такая опасность отсутствует.

После окончания выполнения артериального анастомоза клипсы не снимаются, а сразу начинается наложение венозного анастомоза между стволом легочной артерии донорского сердца и задней полую веной. Техника наложения аналогична вышеописанной, с поправкой на необходимость предельно аккуратного обращения со стенкой вены из-за ее чрезвычайной тонкости и склонности к повреждению. Предварительно установленный в просвете вены буж значительно облегчает работу. Удалять его нужно уже в процессе сшивания правой (передней к хирургу) губы, при этом становится невозможным случайный подхват задней стенки в шов.

После окончания выполнения анастомозов последовательно снимаются клипсы сначала с задней полую вены, затем с дистального участка аорты, и в

конце снимается клипса с проксимального участка аорты. Кровотечение по линии швов возникает часто, но не является опасным при правильном наложении шва, останавливается тампонированием (с умеренной силой) области анастомозов марлевыми шариками.

Во избежание сдавления анастомозов (прежде всего венозного) задний листок париетальной брюшины мы не ушиваем. Сердце остается свободно лежать на задней стенке брюшной полости. Если состояние сердца перед трансплантацией было удовлетворительным (качественная консервация и/или другая мощная кардиопротекция, разумные сроки ишемии с поправкой на консервацию, отсутствие дополнительных локальных или глобальных ишемических повреждений и других причин, ухудшающих состояние сердца), то его сокращения начинаются практически сразу же после запуска кровотока по анастомозам. Другим условием запуска сердца является адекватное артериальное давление у крысы-реципиента.

Трансплантированное таким образом сердце кровоснабжается организмом животного-реципиента, при этом насосной функции и участия в поддержании кровообращения не выполняет. Более того, у животного-реципиента такое сердце работает как артерио-венозная фистула, причем объемная скорость сброса крови из аорты в заднюю полую вену равна величине коронарного кровотока в донорском сердце. Учитывая, что в норме величина коронарного кровотока составляет около 5–7 % от сердечного выброса (в состоянии покоя), данный сброс у реципиента можно рассматривать как гемодинамически незначимый. Схема потока крови через трансплантированное сердце аналогично потоку перфузата изолированного сердца на аппарате Лангендорфа: кровь из аорты реципиента поступает в коронарные артерии донорского сердца, проходит через микроциркуляторное русло миокарда и собирается в правых камерах, будучи уже венозной, а оттуда правым желудочком через легочный ствол выбрасывается в заднюю полую вену. Учитывая, что часть оттекающей от миокарда крови (особенно от правых отделов сердца) дренируется непосредственно в полость правого желудочка, минуя коронарный синус и правое предсердие, мы считаем оптимальным вшивать в заднюю полую вену именно ствол легочной артерии, а не одну из полых вен донорского сердца. Левый желудочек его сокращается, однако гемодинамически не нагружен и в кровообращении не участвует. Данный недостаток принципиально устранить невозможно. Некоторыми авторами предлагается для создания гемодинамической нагрузки на левый желудочек дополнительно создавать анастомоз между левым предсердием и аортой крысы-реципиента, однако такой подход вряд ли является оптимальным – левые камеры сердца в диастолу будут наполняться не из легочных вен, как в норме, а из аорты под системным артериальным давлением, что абсолютно нефизиологично. Такое же нефизиологическое состояние возникнет и при намеренном разрушении аортального клапана сердца с целью диастолического наполнения левого желудочка непосредственно из аорты. Неоднозначным

является ответ на вопрос, насколько гемодинамическая разгрузка левого желудочка в процессе его функционирования влияет на его функциональное и морфологическое состояния. В случае длительного периода работы миокард желудочка, безусловно, будет подвергаться атрофии. При коротком сроке наблюдения ответ не столь очевиден. К примеру, по нашим данным, переносимость 60-минутной ишемии изолированным сердцем крысы, перфузируемым по Лангендорфу в отсутствие каких-либо кардиопротективных воздействий (кардиоплегия, прекондиционирование, гипотермия), достаточно низкая, и гемодинамическая разгрузка левого желудочка путем отказа от установки в его полость нагружающего баллона никак не улучшает результаты.

Особенностью дизайна острого эксперимента по гетеротопической трансплантации сердца, когда длительность функционирования препарата донорского сердца после трансплантации дизайном эксперимента ограничена несколькими часами, является возможность дистальной перевязки аорты и задней полой вены у крысы-реципиента. Во-первых, это улучшает гемодинамическую стабильность реципиента, во-вторых, облегчает процесс измерения объемной скорости коронарного кровотока в донорском сердце. Для этого достаточно наложить датчик расходомера на брюшную аорту реципиента проксимальнее анастомоза.

В случае хронического эксперимента на завершающем этапе операции проводится контроль гемостаза, отсутствия инородных тел в брюшной полости, возвращения внутренних органов на место и послыйный шов лапаротомной раны.

Оценка препарата донорского сердца, качества консервации и эффективности кардиопротекции

Здесь следует различать острый эксперимент, где непосредственно (через десятки минут или несколько часов) оценивается состояние сердца, при этом исследование нацелено на оценку эффективности использованной кардиопротекции для защиты миокарда от ишемии, и хронический эксперимент, когда, наряду с последствиями ишемического повреждения (в виде ремоделирования – образования рубцовых полей, изменения геометрии левого желудочка), на состояние пересаженного сердца будет оказывать влияние реакция отторжения трансплантата. Оценка реакции отторжения и оценка эффективности способов предотвращения или лечения реакции отторжения трансплантанта в эксперименте является темой для отдельной статьи, поэтому в нашем обзоре мы не затрагиваем эту обширную тему, остановившись только на оценке ишемического повреждения миокарда и эффективности кардиопротекции. Эту кардиопротекцию мы предлагаем проводить в остром эксперименте, в условиях которого иммунологический конфликт и реакция отторжения не успевают проявиться.

1. *Измерение объемной скорости коронарного кровотока донорского сердца.* Это возможно осуществить сразу же после запуска кровотока по анастомозам, а также через некоторое время. Датчик рас-

ходомера накладывается на восходящую аорту сердца, либо на брюшную аорту крысы проксимальнее анастомоза, при условии, что дистальнее анастомоза аорта перевязана. Если эксперимент продолжается длительное время и перевязка аорты над бифуркацией нежелательна, а длина восходящей аорты либо ее пространственное расположение неоптимальны для наложения датчика на нее, то в таком случае можно аорту не перевязывать, а датчиком измерить объемную скорость кровотока тотчас проксимальнее и дистальнее анастомоза с восходящей аортой донорского сердца. Разница между этими значениями будет равняться величине коронарного кровотока.

2. *Исследование сократительной способности трансплантанта методом трансбдоминальной эхокардиографии.* После ушивания лапаротомной раны до пробуждения крысы-реципиента бьющееся сердце в брюшной полости доступно для ультразвуковой визуализации. В литературе мы не встретили описания такой оценки, и на собственном опыте убедились в его неоптимальности. Дело в том, что пространственное положение сердца в брюшной полости достаточно вариабельно и использование неких стандартных для этого исследования позиций крайне затруднительно, тем более что такие позиции, в отличие от трансторакальной и транспищеводной ЭХОКГ, пока даже не разработаны. Визуализировать левый желудочек сердца в животе в принципе возможно, но качество визуализации оставляет желать лучшего. Кроме того, отсутствие более или менее стандартного положения сердца и отсутствие на данный момент стандартных позиций значительно затрудняет интерпретацию оценочных критериев. Возможно, данный метод после прицельных исследований и доработок станет высокоэффективным, но на данный момент говорить о его рутинном использовании для оценки функций гетеротопически трансплантанта еще преждевременно.

3. *Оценка концентрации тропонина в плазме животного-реципиента.* Этот стандартный метод оценки наличия и тяжести повреждения миокарда является очень специфичным (для миокарда, но не для его именно ишемического повреждения) и в данной методике может быть использован. Забор крови у крысы через несколько часов после трансплантации не является сложной процедурой, а в случае вывода животного из эксперимента легко осуществить тотальный забор всей крови через пункцию или катетеризацию какой-либо центральной артерии или вены.

4. *Эксплантация донорского сердца через несколько часов после его трансплантации с целью морфологической оценки различными методиками.* Морфологические критерии состояния препарата сердца, на наш взгляд, являются очень важными, и ими не следует пренебрегать. Здесь возможны различные подходы; мы используем широко распространенный гистохимический метод оценки необратимого повреждения миокарда путем окрашивания срезов сердца 1 %-м раствором ТТС. Следует отметить, что данный метод обязательно требует адекватной реперфузии во избежание получения ложных результатов, поэтому реперфузия сердца не должна

осуществляться менее 2 ч (и это при условии хорошего восстановления коронарного кровотока, в иных случаях реперфузия должна быть длительнее).

5. *Оценка сократительной способности левого желудочка донорского сердца после его эксплантации из реципиента перед морфологическим исследованием.* Этот способ нам не встретился в литературе, однако его применение вполне возможно. Суть метода заключается в следующем: после эксплантации донорского сердца через некоторое время после трансплантации (при этом необходимо сохранить максимально длинный участок восходящей аорты) сердце повторно подключается к аппарату Лангендорфа, и осуществляется его ретроградная перфузия стандартным методом. При этом в полость левого желудочка вводится баллон, и после создания с его помощью пред- и постнагрузки производится оценка сократительной способности левого желудочка в виде значений систолического и диастолического внутрилевожелудочкового давления в изоволюметрическом режиме, т. е. стандартным для перфузии по Лангендорфу способом. Здесь следует оговориться, что методологически правильно создать адекватную гидродинамическую нагрузку на левый желудочек изолированного сердца баллоном, введенным в его полость, что возможно только у исходно интактного, «здорового» сердца, подразумевая, что у него отсутствует диастолическая дисфункция или, тем более, ишемическая контрактура. Связано это с тем, что величина нагрузки (эквивалентная объему введенной в баллон жидкости) устанавливается с ориентировкой на величину диастолического давления в полости левого желудочка, которое зависит от созданной преднагрузки, т. е., от объема введенной в полость баллона жидкости. Но такая зависимость справедлива только для неповрежденного миокарда. Если же есть основания предполагать, что сердце неинтактно (а после трансплантации оно не может быть интактным), то уровень фактического диастолического давления в желудочке остается неизвестным. Однако остается возможность оценить пульсовое давление, развиваемое левым желудочком, без оценки абсолютных значений систолического и диастолического давления. Впрочем, описанный методологический подход все равно неоднозначен, продолжает вызывать споры, поэтому вряд ли стоит рекомендовать его в качестве рутинного и обязательного.

Результаты исследования и их обсуждение

Сразу следует пояснить, что данная статья не преследует цель публикации результатов исследования кардиоплегических и органоконсервирующих растворов или результатов других способов защиты сердца от ишемического и реперфузионного повреждения — этому посвящены отдельные публикации. Предварительные результаты сравнения двух кардиоплегических растворов на данной модели в данной статье приводятся как завершающий этап описания данной методики, чтобы продемонстрировать, что полученные результаты сопоставимы с результатами аналогичного сравнительного исследования, полученными на другой экспериментальной модели.

На 12 крысах стока Wistar были тестированы органоконсервирующий раствор Кустодиол (n=5) и кардиоплегический раствор собственной разработки на основе буферного раствора Кребса — Хенселейта (n=7). Продолжительность холодной ишемии миокарда составляла 120 мин, затем в трансплантационном сердце запускался кровоток на 180 мин, после чего миокард подвергался гистохимическому исследованию для установления объема необратимого повреждения миокарда путем окрашивания его срезов 1 %-м раствором трифенилтетразолия хлорида. Размер необратимого повреждения миокарда составил $3,5 \pm 1,2$ % во второй экспериментальной группе и более 75 % в первой экспериментальной группе (точное значение для группы с Кустодиолом привести невозможно, так как коронарный кровоток у сердец, консервированных Кустодиолом, оказался крайне низким — всего $0,4 \pm 0,1$ мл/мин, что, вероятно, также является следствием неадекватной кардиопротекции). Данные результаты согласуются с результатами, полученными ранее на модели перфузии изолированного сердца: размер необратимого повреждения при 60-минутной нормотермической ишемии составил $83,9 \pm 8,6$ % при использовании Кустодиола и 14 ± 5 % при использовании раствора на основе буфера Кребса — Хенселейта [2]. Крайне негативные результаты тестирования Кустодиола — достаточно распространенного органоконсервирующего раствора — требуют дальнейших исследований, а сопоставимость приведенных результатов позволяет активно использовать модель гетеротопической трансплантации сердца для тестирования способов кардиопротекции.

Заключение

Данная методика позволяет воспроизводить ишемию-реперфузию сердца в эксперименте с целью изучения патофизиологии этих состояний, а также тестирование фармакологических препаратов — кардиопротекторов, кардиоплегических растворов и других факторов, способных оказать на ишемизированное сердце какие-либо эффекты. Владение этой методикой существенно расширяет возможности специалиста, занимающегося фундаментальными и прикладными исследованиями в области ишемии миокарда.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 17-04-02061 «МикроРНК-223-5p и -3p-зависимые механизмы некроптоза в миокарде сердечного аллогraftа при трансплантации донорского сердца».

Funding Acknowledgements

The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation No 17-04-02061 «MiR-223-5p and -3p-based myocardial necroptosis pathways in the cardiac allograft in heart transplantation».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Минасян С. М., Галагудза М. М., Дмитриев Ю. В. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – № 3 (51). – С. 4–16. [Minasyan SM, Galagudza MM, Dmitriyev YuV, Karpov AA, Bobrova EA, Krasichkov AS, Grigor'ev EB, Vlasov TD. Konservatsiya donorskogo serdtsa: istoriya i sovremennost's pozitsii translyatsionnoy meditsiny. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2014;3(51):4–16. (In Russ.)].
2. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriyev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. J Cardiovasc. Thorac. Surg. 2015;20(4):510–519. Doi: 10.1093/icvts/ivu432.
3. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 4 (32). – С. 54–59. [Minasyan SM, Galagudza MM, Sonin DL, Bobrova EA, Zverev DA, Korolev DV, Dmitriyev YuV, Vasil'eva MS. Metodika perfuzii izolirovannogo serdtsa krysy. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2010;4(32):54–59. (In Russ.)].
4. Минасян С. М., Галагудза М. М., Васильева М. С. и др. Защита миокарда от глобальной ишемии/реперфузии с использованием кардиоплегического раствора на основе буфера Кребса-Хензелейта // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 4. – С. 353–361. [Minasyan SM, Galagudza MM, Vasil'yeva MS, Kurapeev DI, Zverev DA. Zashchita miokarda ot global'noy ishemii/reperfuzii s ispol'zovaniyem kardioplegicheskogo rastvora na osnove bufera Krebsa-Khenzelayta. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova. 2010;96(4):353–361. (In Russ.)].
5. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriyev YuV, Kurapeev DI, Vlasov TD. Myocardial protection against global ischemia with Krebs-Henseleit buffer-based cardioplegic solution. J Cardiothorac. Surg. 2013;8:60. Doi: 10.1186/1749-8090-8-60.
6. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriyev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. J Cardiovasc. Thorac. Surg. 2015;20(4):510–519. Doi: 10.1093/icvts/ivu432.
7. Ruzza A, Vespignani R, Czer LS, De Robertis M, Wu GN, Trento A. Heterotopic Heart Transplantation in Rats: Improved Anesthetic and Surgical Technique. Transplantation Proceedings. 2010;42(9):3828–3832. Doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.097.
8. Shan J, Huang Y, Feng L, Luo L, Li C, Ke N, Zhang C, Li Y. A Modified Technique for Heterotopic Heart Transplantation in Rats. J Surg Res. 2010;164(1):155–161. Doi: 10.1016/j.jss.2009.05.024.

Информация об авторах

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НОИ биомедицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции

и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ca@yandex.ru.

Полешенко Яна Игоревна – студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, зоолаборант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Шубина Полина Юрьевна – студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, зоолаборант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: shubina.polina97@mail.ru.

Протсак Егор Сергеевич – студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, зоолаборант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Дружинский Дмитрий Александрович – студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, профессор кафедры патофизиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Усков Иван Сергеевич – младший научный сотрудник института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: ivan.uskoff@yandex.ru.

Дмитриев Юрий Валерьевич – младший научный сотрудник института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com.

Authors information

Minasyan Sarkis Minasovich – senior researcher at the Scientific Research Institute of Biomedicine of Pavlov University, senior researcher at the Scientific Research Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: ca@yandex.ru.

Poleschenko Yana Igorevna – student at the Pavlov University, Saint-Petersburg, zoological assistant of the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Shubina Polina Yurievna – student at the Pavlov University, Saint-Petersburg, zoological assistant of the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: shubina.polina97@mail.ru.

Protsak Egor Sergeevich – student at the Pavlov University, Saint-Petersburg, zoological assistant of the Almazov National Medical Research Centre, email: egor-protsak@yandex.ru

Druzhinsky Dmitry Aleksandrovich – student at the Pavlov University, Saint-Petersburg, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Galagudza Mikhail Mikhailovich – director at the Institute of Experimental Medicine of the Almazov National Medical Research Centre, professor at the Department of Pathophysiology of the Pavlov University, Saint-Petersburg, doctor of medical science, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Uskov Ivan Sergeevich – junior researcher at the Institute of Experimental Medicine of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: ivan.uskoff@yandex.ru.

Dmitriy Yuri Valerievich – junior Researcher at the Institute of Experimental Medicine of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com.

УДК 616-092.9+616-5-005

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-68-77

Е. Н. ГЛАГОЛЕВА¹, Д. Р. ФАЙЗУЛЛИНА², Г. А. ПЛИСКО³,
Е. Г. СУХОРИУКОВА², Г. Ю. ЮКИНА², Е. Р. АРАВИЙСКАЯ²,
Е. В. СОКОЛОВСКИЙ², Н. Н. ПЕТРИЩЕВ²

Оценка эффекта от комбинированного воздействия местной противовоспалительной терапии (Ивермектин) и импульсного лазера на красителе (595 нм) на инициированное LL-37 розацеаподобное воспаление у мышей

¹ ООО «КомМод», Санкт-Петербург, Россия

191014, Санкт-Петербург, ул. Парадная, д. 3, корп. 2, литер А, пом. 282Н

² 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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197376, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 14, лит. А

e-mail: lasmed@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.05.19; принята к печати 19.07.19

Резюме

Введение. Розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся наличием в патогенезе воспаления и сосудистых изменений, обусловленных воздействием антимикробных пептидов (LL-37) и Толл-подобных рецепторов (TLR2). Установление данного патогенетического звена является мишенью для новой терапии розацеа.

Цель – оценить потенциальное сочетанное действие местного крема Ивермектина 1 %-го и импульсного лазера на красителе (PDL) с длиной волны 595 нм на модели розацеаподобного воспаления у мышей после 4-кратного введения рекомбинантного антимикробного пептида LL-37.

Материал и методы. Использовались взрослые самки белых мышей BALB/c, массой 23,5±0,66 г, разделенные на 4 группы: контроль; группа 2 (вводили биодистиллированную воду в объеме 40 мкл, в течение 48 ч); группа 3 (без лечения, вводили внутрикожно паравертебрально в поясничную область 40 мкл пептида LL-37 (320 мкМ) 4-кратно каждые 12 ч); группа 4 (с лечением, производили нанесение крема Ивермектина 1 %-го после каждого введения пептида, через 60 ч после первого введения производили лечение на аппарате PDL с длиной волны 595 нм, площадь облучаемой поверхности – 50 мм²).

Результаты. Исследование продемонстрировало, что локальное введение LL-37 в кожу мышей вызвало резкое расширение и полнокровие сосудов как артериального, так и венозного звена. Нарушилась целостность стенки сосудов микроциркуляторного русла в дерме и гиподерме, в результате чего в тканях определялись множественные мелкие кровоизлияния. В сохранившихся сосудах эндотелий был набухшим, адвентиция инфильтрирована лейкоцитами. Количество тучных клеток значительно увеличилось, однако лишь некоторые из них дегранулировали.

Выводы. В результате комбинированного местного противовоспалительного и лазерного воздействий инфильтрация лейкоцитами дермы и гиподермы снизилась, в дерме наблюдалось запустение части сосудов, эндотелий в них был набухшим. В гиподерме сохранялись расширенные полнокровные сосуды, эндотелий в них отсутствовал, сохранялась незначительная инфильтрация адвентиции. Предложенный комбинированный вариант воздействия, с учетом морфологической картины, является перспективным и требует дополнительного изучения у пациентов с розацеа без использования инвазивных методов исследований.

Ключевые слова: розацеа, микроциркуляция русла кожи, кателицидины, LL-37, лазерное облучение, тучные клетки

Для цитирования: Глаголева Е. Н., Файзуллина Д. Р., Плиско Г. А., Сухорукова Е. Г., Юкина Г. Ю., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Петрищев Н. Н. Оценка эффекта от комбинированного воздействия местной противовоспалительной терапии (Ивермектин) и импульсного лазера на красителе (595 нм) на инициированное LL-37 розацеаподобное воспаление у мышей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):68–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-68-77.

E. N. GLAGOLEVA¹, D. R. FAIZILLINA², G. A. PLISKO³,
E. G. SUKHORUKOVA², G. YU. YUKINA², E. R. ARAVIISKAIA²,
E. V. SOKOLOVSKY², N. N. PETRISHCHEV²

Evaluation of the effect of the combined effects of local anti-inflammatory therapy (ivermectin) and a pulsed dye laser (595 nm) on LL-37 induced rosacea-like inflammation on mice

¹ «KomMod» LTD, Russia, St. Petersburg

3 Paradnaya street, St. Petersburg, Russia, 191014

² Pavlov University, Russia, St. Petersburg

6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022

³ Saint-Petersburg state University of chemical and pharmaceutical Sciences, Russia, St. Petersburg

14 Professor Popov street, St. Petersburg, Russia, 197376

e-mail: lasmed@yandex.ru

Received 22.05.19; accepted 19.07.19

Summary

Introduction. Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis characterized by the presence of pathogenesis of inflammation and vascular changes caused by exposure to antimicrobial peptides (LL-37) and toll-like receptors (TLR2). It has been established that the pathogenetic link is a target for a new therapy of rosacea.

Objective – to evaluate the potential combined effect of local Ivermectin 1 % cream and a pulsed dye laser (PDL) with a wavelength of 595 nm on a model of rosacea-like inflammation on mice after 4-fold introduction of recombinant antimicrobial peptide LL-37.

Material and methods. Adult female BALB/c white mice weighing 23.5±0.66 g were used, divided into 4 groups: control; group 2 (biodistillate water was introduced in a volume of 40 µl, within 48 hours); group 3 (without treatment, intracutaneously injected paravertebrally into the lumbar region 40 µl of peptide LL-37 (320 µM), 4 times every 12 hours); group 4 (with treatment, 1 % Ivermectin cream was applied after each peptide injection, 60 hours after the first injection, the PDL device with a wavelength of 595 nm was treated, the area irradiated with a surface of 50 mm²).

Results. The result indicates that the local injection of LL-37 into the skin of mice caused a dramatic expansion and fullness of the vessels of both the arterial and venous link. The integrity of the walls of the blood vessels of the microcirculatory bed in the dermis and the hypodermis has broken, resulting in multiple small hemorrhages in the tissues. In the remaining vessels, the endothelium was swollen, the adventitia was infiltrated with leukocytes. The number of mast cells increased significantly, but only some of them degranulated.

Conclusions. As a result of the combined local anti-inflammatory and laser effects, leukocyte infiltration of the dermis and hypodermis decreased, in the dermis a part of the vessels was desolate, the endothelium in them was swollen. Enlarged full blood vessels remained in the hypodermis, the endothelium was absent in them, insignificant adventitia infiltration remained. The proposed combination of effects, taking into account the morphological picture, is promising and requires additional study in patients with rosacea without the use of invasive research methods.

Keywords: rosacea, microcirculation of skin, cathelicidins, LL-37, laser irradiation, mast cell

For citation: Glagoleva E. N., Faizillina D. R., Plisko G. A., Sukhorukova E. G., Yukina G. Yu. Araviiskaia E. R., Sokolovsky E. V., Petrishchev N. N. Evaluation of the effect of the combined effects of local anti-inflammatory therapy (ivermectin) and a pulsed dye laser (595 nm) on LL-37 induced rosacea-like inflammation on mice. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(3):68–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-68-77. (In Russ.).

Введение

Розацеа (от лат. *rosaceus* – «розовый») – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов (шифр МКБ-10: L71) [1, 2]. В Российской Федерации распространенность данного заболевания составляет около 5 % [3], однако, по некоторым данным [4], эти цифры могут превышать 20 %.

Гистологические признаки розацеа хорошо изучены, при этом разные подтипы заболевания могут иметь свои особенности. При *эритематозно-телеангиэктатическом* подтипе наблюдаются телеангиэктазии (расширение просвета капилляров и венул

верхних слоев дермы, их необычная форма – извилистые, с выступами в просвет сосуда), сравнительно малое число эндотелиальных клеток, в устьях волосяных фолликул выявляется клещ *Demodex folliculorum*. Периваскулярный инфильтрат окружает расширенные сосуды, обычно выявляется при средней степени тяжести процесса, состоит в основном из мононуклеаров (лимфоциты – В-клетки CD20+, Т-лимфоциты CD3+ (в основном CD4+ и, в меньшей степени, CD8+), гистиоциты, плазматические клетки. Отек верхних слоев дермы визуализируется в сосочковом и верхней части сетчатого слоев дермы и сопровождается воспалительным инфильтратом,

количество муцина снижено или он отсутствует в свободных пространствах. Число тучных клеток увеличено, они расположены периваскулярно, могут играть роль в неоангиогенезе [5].

При *папуло-пустулезном подтипе* выявляются спонгиоз в эпидермисе, признаки острого воспаления в сально-волосяном фолликуле и эластоз [6–8].

При *гранулематозном варианте* наблюдаются признаки гранулематозного воспаления в дерме без признаков казеозного некроза [9]. Принадлежность ретенционных элементов при розацеа к волосяному фолликулу является неоднозначным моментом, так как воспалительный инфильтрат обычно расположен перифолликулярно, но иногда наблюдаются экстрафолликулярные абсцессы [10].

Установлено, что в патогенезе розацеа присутствуют два главных патофизиологических процесса – воспаление и сосудистые изменения микроциркуляторного русла кожи. Расширение сосудов с повреждением эндотелия приводит к экссудации жидкой части плазмы, белков и медиаторов воспаления из капилляров в окружающие ткани, что инициирует периваскулярную инфильтрацию (нейтрофильную, позже – макрофагальную и лимфоцитарную) и хроническое воспаление [11].

Описанные патофизиологические процессы протекают при активном участии антимикробных пептидов и Толл-подобных рецепторов (TLR2) [12–14]. У пациентов с розацеа отмечается значительное повышение уровня экспрессии TLR2, как следствие, под действием триггерных факторов он стимулирует образование цитокинов и антимикробных пептидов (в частности, кателицидина LL-37), которые в коже здоровых пациентов не обнаруживаются [14–16]. Кателицин LL-37 участвует в патогенезе многих воспалительных заболеваний кожи (псориаз, атопический дерматит), обладает мощным провоспалительным потенциалом [17] и усиливает хемотаксис, ангиогенез и экспрессию межклеточных компонентов матрикса [18].

К. Yamasaki et al. [19] и др. еще в 2007 г. продемонстрировали на мышах, что при введении в кожу пептиды инициировали розацеаподобную отечную эритему с центральным некрозом и инфильтрацию полиморфноядерными лейкоцитами. Одним из основных источников кателицидина LL-37 являются тучные клетки. К. Agonì [7] показал, что у пациентов с розацеа их количество значительно повышено в дерме по сравнению с нормальными показателями. В экспериментах на моделях мышей с дефицитом этих клеток введение пептида LL-37 не инициировало развития воспаления, в то время как у мышей дикой линии введение пептида LL-37 приводило к усилению воспаления и повышению мРНК, химазы, триптазы и металлопротеиназы-9 [20].

В современной практике применяется большое количество алгоритмов лечения розацеа, включающих применение *системной терапии* (антибактериальные препараты, системные ретиноиды, препараты группы 5-нитроимидазолов, ангиостабилизирующие средства), *наружной терапии* (азелаиновая кислота, Метронидазол, Клиндамицина фосфат, ингибиторы

кальциневрина, топические ретиноиды, Бензоилпероксид), а также *немедикаментозной терапии* (широкоформатный импульсный свет (IPL), импульсные лазеры на красителе (PDL), диодные, александритовые, длинноимпульсные неодимовые лазеры на алюмо-иттриевом гранате (Nd:YAG-лазеры) [1, 2, 21–25]. Однако монотерапия не всегда дает стойкий терапевтический результат.

На сегодняшний день для достижения максимальных терапевтических результатов и длительной ремиссии у пациентов оправдано комбинировать разные методы лечения в рамках концепции CLEAR [21, 26, 27]. Одним из перспективных методов лечения розацеа является комбинация топического Ивермектина 1 %-го и импульсного лазера на красителе с длиной волны от 595 нм.

Ивермектин – препарат из группы макроциклических лактонов. Механизм действия Ивермектина основан на снижении клеточного и гуморального иммунного ответов. Ивермектин снижает активность фагоцитоза нейтрофилов, хемотаксис и продукцию оксидантов фагоцитами (подобно макролидным антибиотикам). Показано, что исходное соединение Ивермектина значимо регулировало ФНО- α , IL-1 β и IL-10 при липополисахаридиндуцированном воспалении в исследованиях *in vitro* [28, 29]. Приведены данные, свидетельствующие в пользу наличия у Ивермектина противовоспалительного эффекта, в частности, за счет снижения образования LL-37 через ингибирование *KLK5* гена в эпидермисе [30–36]. Препарат зарегистрирован для лечения розацеа в РФ с 2016 г.

Импульсный лазер на красителе с длиной волны 595 нм позволяет работать с диффузной эритемой и стойко расширенными телеангиэктазиями [37–39]. Хромофором для данной длины волны является гемоглобин. Существует два типа параметров: воздействие с пурпурой на разрыв стенки сосуда и выходом содержимого в межклеточное пространство, для этого используется длительность импульса от 1,5 до 3 мс, плотностью энергии от 7 до 9 Дж/см², и параметры без пурпуры, которые спаивают стенки сосудов, длительность импульса от 6 до 20 мс и невысокая мощность оказывают противовоспалительный эффект в эндотелии сосудов, тем самым потенцируя эффект от проводимой противовоспалительной наружной терапии.

Цель работы заключается в оценке потенциального сочетанного действия местного крема Ивермектина 1 %-го и импульсного лазера на красителе с длиной волны 595 нм на модели розацеаподобного воспаления у мышей после 4-кратного введения рекомбинантного антимикробного пептида LL-37. Установление данного патогенетического звена является мишенью для новой терапии розацеа.

Материал и методы исследования

В работе использовали взрослых самок белых мышей BALB/c, массой 23,5 $\pm$ 0,66 г. Мыши содержались в обычных условиях вивария. Все эксперименты *in vivo* выполнены в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных

Количество тучных клеток в коже мышей при розацеаподобном воспалении после введения LL-37 и после комбинированного лечения

The number of mast cells in the skin of mice with rosacea-like inflammation after administration of LL-37 and after combined treatment

Показатель морфометрии (количество)	Группа 2 (бидистиллированная вода)	Группа 3 (LL-37)	Группа 4 (LL-37 и лечение)
Тучные клетки	41±6	91±3*, p=0,004329	41±2**, p=0,002165

* – показатели статистически значимо отличаются от группы с введением бидистиллированной воды ($p<0,05$);

** – показатели статистически значимо отличаются от группы с введением пептида LL-37 без лечения ($p<0,05$).

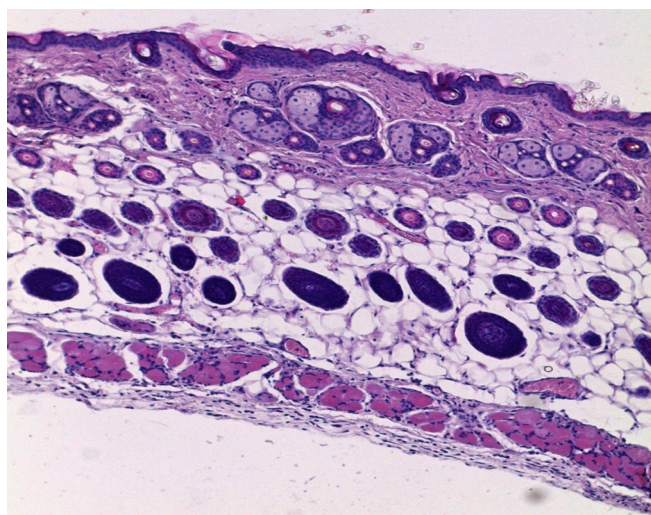


Рис. 1. Кожа контрольного животного. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об. $\times 10$, ок. $\times 10$

Fig. 1. The skin of control animal. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 10$, lens $\times 10$.

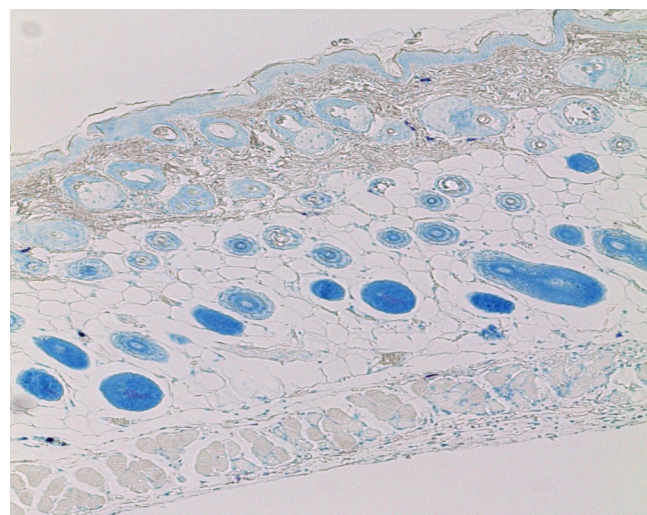


Рис. 2. Тучные клетки в коже контрольного животного. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: об. $\times 10$, ок. $\times 10$

Fig. 2. Mast cells in skin of a control animal. Stained with toluidine blue. Magnification: $\times 10$, lens $\times 10$

животных (принципы Европейской конвенции, Страсбург, 1986 г., и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными, 1996 г.). Животных разделили на 4 группы:

1) контроль – интактные животные;
2) группа 2 – производилось 4-кратное введение бидистиллированной воды в объеме 40 мкл в течение 48 ч;

3) группа 3 – без лечения. В соответствии с ранее описанной моделью розацеа, животным после механического удаления шерсти вводили подкожно паравerteбрально в поясничную область 40 мкл пептида LL-37 (CAP-18, *Cathelicidin*) (PeptideSciences™, США) в концентрации 320 мкМ 2 раза в день 4-кратно каждые 12 ч. Внутрикожные инъекции выполняли с обязательным формированием папулы;

4) группа 4 – с лечением. Розацеаподобное воспаление вызывали, как и описано в п. 3, однако наносили крем Ивермектин 1 %-й после каждого введения пептида и через 60 ч после первого введения производили облучение на аппарате PDL «Vbeam™ Perfecta» (Candela, США) с длиной волны 595 нм, площадь облучаемой поверхности – 50 мм². Параметры облучения: импульсный режим, длина импульса – 10 мс, плотность энергии – 5,5 Дж/см². Использовали эллипсоидную насадку 3×10 мм, длительность импульса – 20 мс, плотность энергии – 14 Дж/см² воздействие на расширенные телеангиэктазии.

Через 12 ч после последней инъекции воды или пептида производили взятие кожи для последующего гистологического исследования при помощи панч-иглы диаметром 0,8 мм.

Для этого животных наркотизировали путем внутривенного введения препаратов Золетил 50 (VIRBAC, Франция) и Ксила (Interchemie werken «De Adelaar B. V.», Нидерланды) в равных объемах в дозе 0,5 мл/кг. При

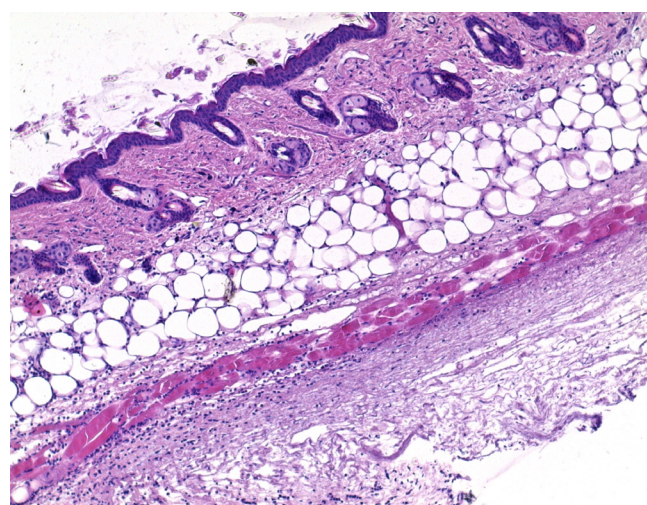


Рис. 3. Кожа экспериментального животного (введение пептида LL-37). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение: об. $\times 10$, ок. $\times 10$

Fig. 3. Experimental animal skin (administration of peptide LL-37). Stained with hematoxylin and eosin, magnification: $\times 10$, lens $\times 10$

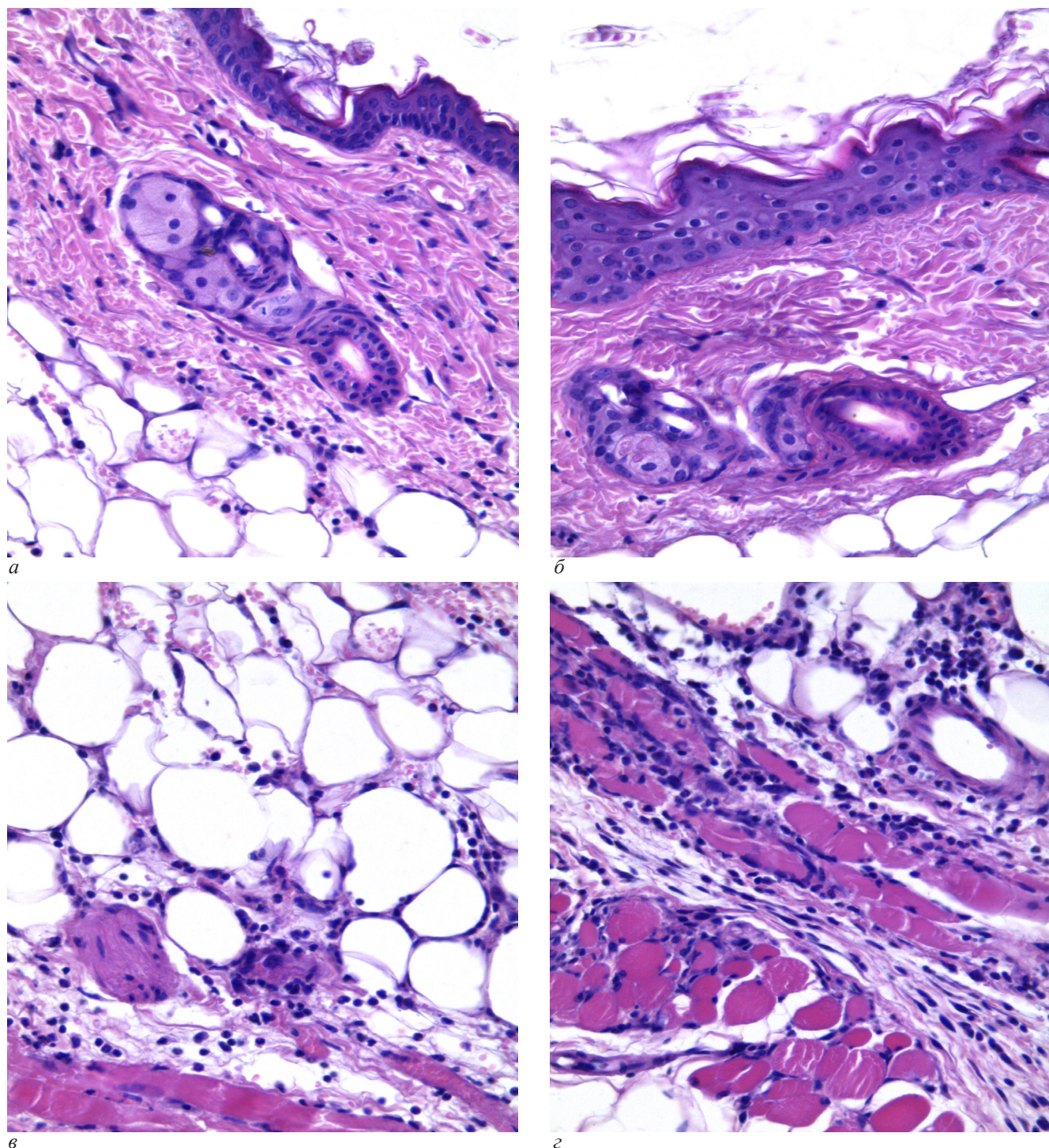


Рис. 4. Кожа животного после введения пептида LL-37:

а, б – эпидермис, дерма и гиподерма. Умеренная инфильтрация лейкоцитами, свободнолежащие эритроциты в тканях кожи; в – глубокий слой гиподермы; з – глубокий слой гиподермы и поперечнополосатая скелетная мышечная ткань. Значительная инфильтрация лейкоцитами в глубоких слоях гиподермы и в мышечной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об. $\times 40$, ок. $\times 10$.

Fig. 4. The skin of the animal after administration of peptide LL-37:

а, б – epidermis, dermis and hypodermis. Moderate leukocyte infiltration, free-standing red blood cells in skin tissue; в – deep layer of the hypodermis; з – deep layer of the hypodermis and striated skeletal muscle tissue. Significant leukocyte infiltration in the deep layers of the hypodermis and muscle tissue. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 40$, lens $\times 10$

необходимости дополнительно вводили до $\frac{1}{3}$ первоначального объема смеси препаратов. Затем мышь помещали на термостатируемый столик TCAT-2 Temperature Controller (*Physitemp*, США) с постоянным поддержанием ректальной температуры $38 \pm 0,5$ °C. Кожу спины очищали от шерсти механически при помощи триммера перед первым введением и за 12 ч до взятия кожи на гистологическое исследование.

Дополнительными критериями для оценки терапии были индекс эритемы Национального общества розацеа США, предложенный в 2004 г. (от 0 до 3, где 0 – отсутствие признака, 1, 2 и 3 балла – слабое, умеренное и значительное проявление признака) и площадь поражения кожи в месте введения пептида [40].

Для гистологического исследования кожу фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине на фосфат-

ном буфере (pH 7,4) не менее 24 ч. Для получения сопоставимых результатов от всех животных образцы обрабатывали параллельно и в одинаковых условиях. После формалиновой фиксации для морфологического анализа использовали стандартную гистологическую методику со спиртами возрастающей концентрации, материал заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы Accu-Cut SRT 200 (*Sakura*, Япония), для обзорного исследования препаратов использовали окраску гематоксилином Майера и эозином (*Bio-Optica*, Италия). Визуализацию тучных клеток проводили окрашиванием толуидиновым синим (*Bio-Optica*, Италия) с последующим подсчетом на каждом срезе при увеличении 400 в 20 полях зрения (размер каждого поля – 0,33×0,25 мм). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при окуляре 10, объективе 10 и 40. Фотосъемку гистологических объектов выполняли, используя цифровую микрофотокамеру ICC50 (*Leica*, Германия).

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с использованием стандартного пакета программ («Statistica 7.0 Stat. Soft for Windows»). Вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$), оценку значимости различий показателей проводили с применением критерия Вилкоксона. Значимость различий определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Патоморфологическое исследование показало, что у животных контрольной группы цитоархитектоника слоев кожи не нарушена. Эпидермис без патологических изменений, дерма представлена плотными пучками коллагеновых волокон, структура которых не изменена. Число тучных клеток составляет 41 ± 6 , они располагаются поодиночке или небольшими группами по 2–3 клетки между пучками коллагеновых волокон и около сосудов равномерно, с преобладанием в глубоких слоях дермы (таблица). В поверхностных слоях дермы сосуды микроциркуляторного русла не визуализируются, в дерме и гиподерме сосуды полнокровны. Эндотелий сосудов без патологических изменений. Сальные железы и волосы в норме (рис. 1; 2).

У животных 3-й группы цитоархитектоника слоев кожи после введения пептида не нарушена. В клетках эпидермиса наблюдается перинуклеарный отек. В дерме определяется отек коллагеновых волокон и свободно лежащие среди волокон многочисленные эритроциты (на границе дермы и гиподермы). Сосуды микроциркуляторного русла полнокровны. Дерма и соединительнотканые прослойки гиподермы густо инфильтрированы клетками воспалительного ряда (лейкоциты, макрофаги). Сосуды в гиподерме резко растянуты и полнокровны, эндотелий набухший, адвентиция инфильтрирована лейкоцитами (рис. 3; 4). При введении пептида ТК группами располагаются на границе между дермой и гиподермой, и их количество значимо увеличивается до 91 ± 3 . При этом только единичные ТК дегранулированы (рис. 5).

В коже животных 4-й группы на препаратах визуально выделяются две области: в первом случае опре-

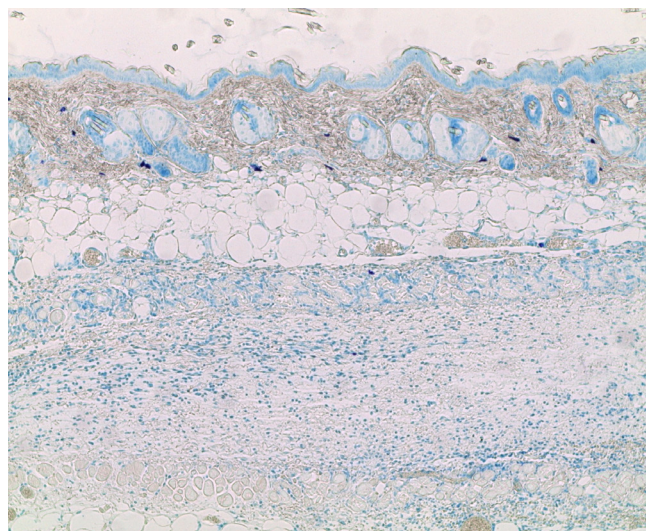


Рис. 5. Тучные клетки в коже животного после введения пептида LL-37. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: об. ×10, ок. ×10

Fig. 5. Mast cells in the animal skin after administration of peptide LL-37. Stained with toluidine blue. Magnification: ×10, lens ×10

деляются участки скопления клеточного детрита и лейкоцитов на месте эпидермиса и в наружных слоях дермы, во втором случае – участки без инфильтратов (рис. 6). В местах расположения пустул в подлежащем глубоком слое дермы и в гиподерме определяется значительная инфильтрация лейкоцитами (рис. 7). Часть сосудов в дерме запустевшие, эндотелий в них набухший. Сосуды в гиподерме расширены и полнокровны, эндотелий отсутствует, адвентиция незначительно инфильтрирована лейкоцитами.

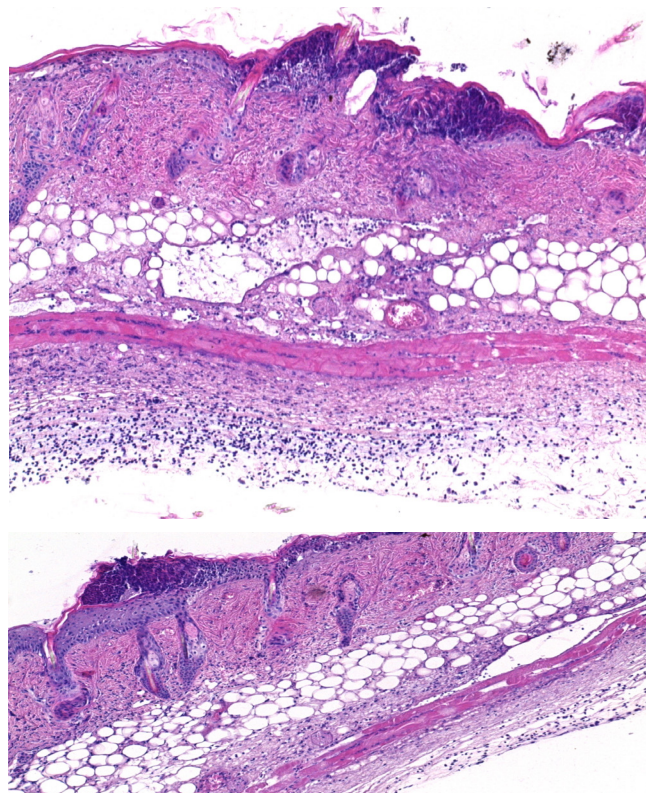


Рис. 6. Кожа экспериментального животного после лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об. ×10, ок. ×10

Fig. 6. The skin of the experimental animal after treatment. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: ×10, lens ×10

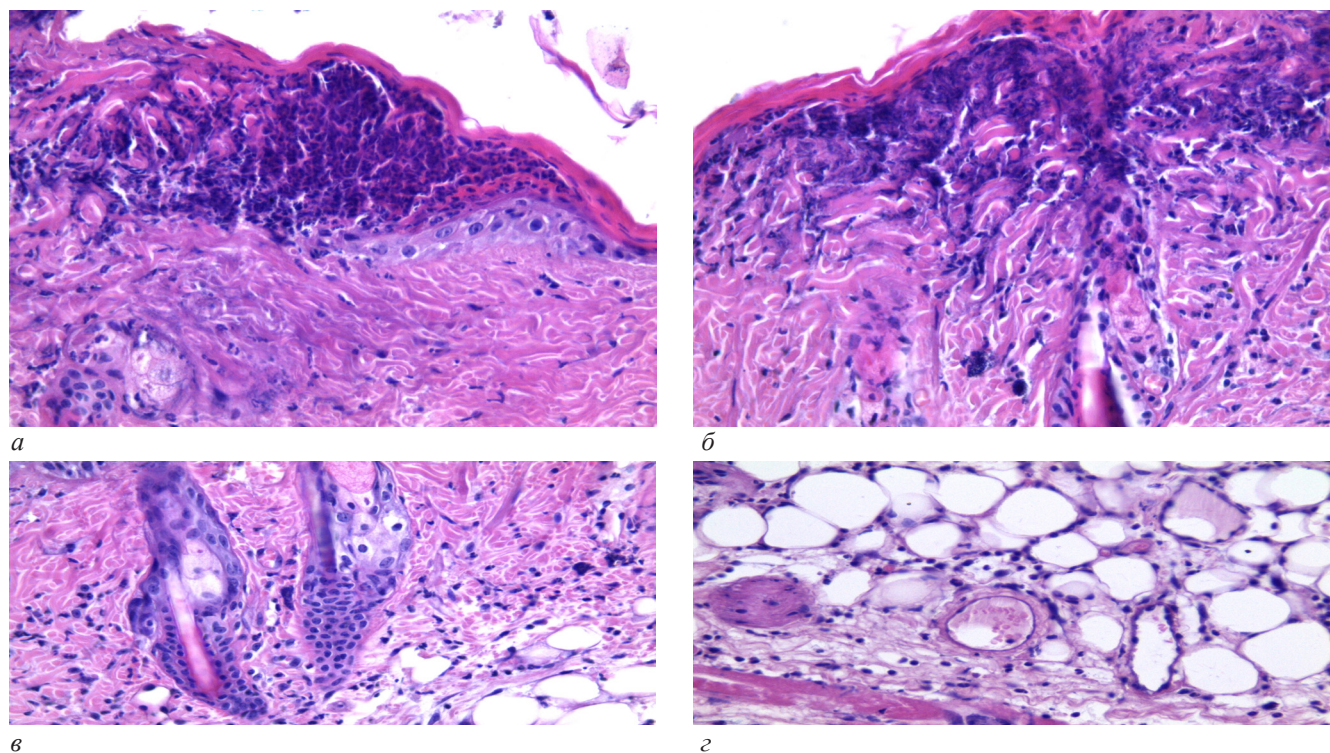


Рис. 7. Кожа экспериментального животного после лечения: а, б – эпидермис, дерма с очаговым скоплением клеточного детрита и лейкоцитами; в, г – глубокие слои дермы и гиподерма, значительно инфильтрированные лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об. $\times 40$, ок. $\times 10$

Fig. 7. The skin of the experimental animal after treatment: а, б – epidermis, dermis with focal accumulation of cellular debris and leukocytes; в, г – deep layers of the dermis and hypodermis significantly infiltrated with leukocytes. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 40$, lens $\times 10$

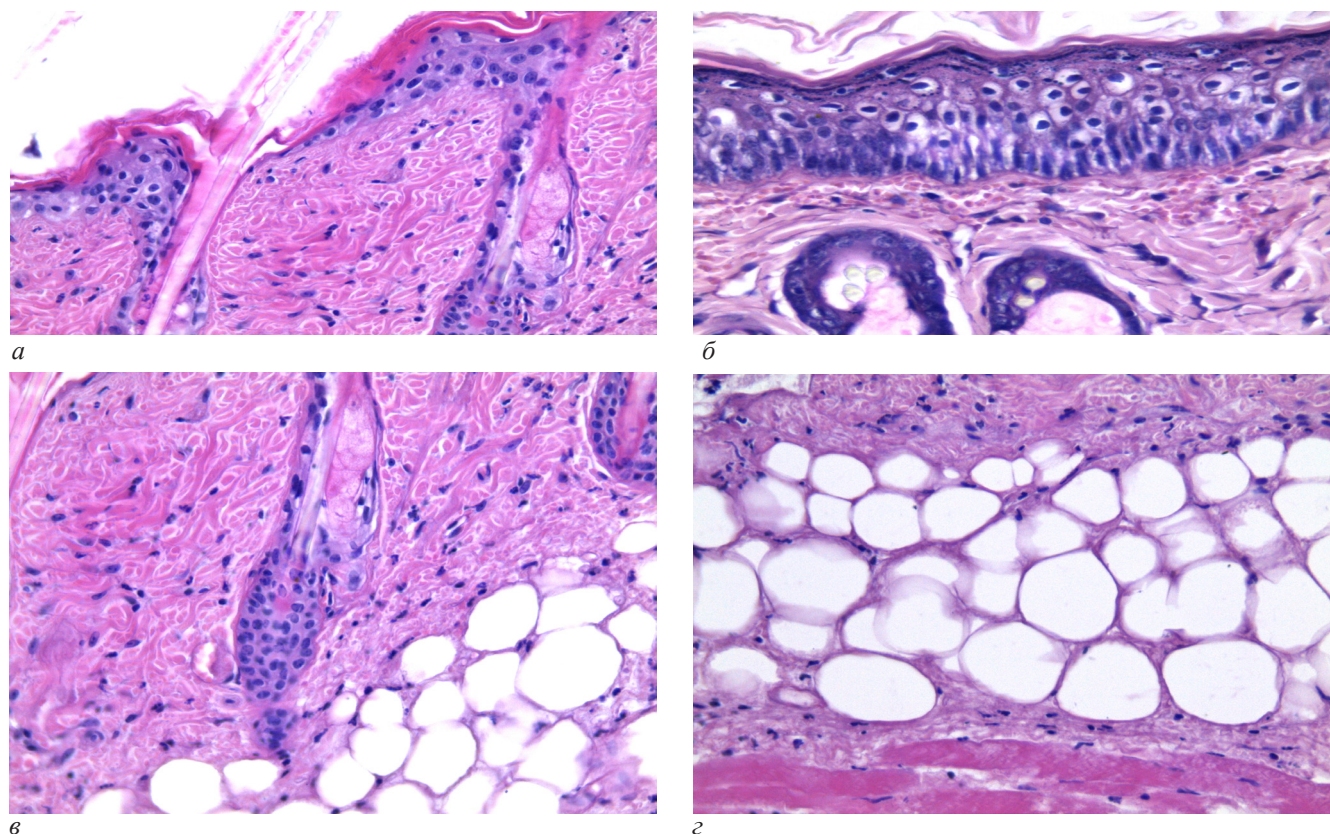


Рис. 8. Кожа животного после лечения: а, б – эпидермис и дерма. Незначительная инфильтрация лейкоцитами, свободнолежащие эритроциты в тканях кожи; в, г – глубокие слои дермы, гиподерма и поперечнополосатая скелетная мышечная ткань. В дерме отмечается незначительная инфильтрация лейкоцитами, в гиподерме инфильтрация отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об. $\times 40$, ок. $\times 10$

Fig. 8. The skin of the experimental animal after treatment: а, б – epidermis and dermis. Minor leukocyte infiltration, free-standing red blood cells in skin tissue. в, г – deep layers of the dermis, hypodermis and striated skeletal muscle tissue. In the dermis, there is a slight infiltration of leukocytes, in the hypodermis there is no infiltration. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 40$, lens $\times 10$

Вне скопления лейкоцитов лейкоцитарная инфильтрация незначительная. В клетках эпидермиса определяется перинуклеарный отек. Однако местами, между коллагеновыми волокнами в дерме, сохраняются скопления свободнолежащих эритроцитов. В гиподерме в соединительнотканых прослойках между адипоцитами лейкоциты не выявляются (рис. 8). Кровеносные сосуды расширены и полнокровны. Количество ТК возвращается к контрольным значениям, составляет 41 ± 2 , что значительно отличается от данных в группе 3 (рис. 9).

В патогенезе розацеа воспаление и сосудистые изменения микроциркуляторного русла обусловлены участием антимикробных пептидов и Толл-подобных рецепторов (TLR2), которые под действием триггерных факторов стимулируют образование цитокинов и антимикробных пептидов (в частности, кателицидина LL-37) [11–14]. Предыдущие исследования на животных показали, что при введении в кожу пептиды инициировали розацеаподобную отечную эритему [19]. Соответственно, в терапии данного заболевания целесообразно воздействовать именно на это патогенетическое звено. При этом монотерапия не всегда оказывает положительный эффект. Целесообразно использовать сочетанные методы лечения, в том числе в рамках концепции CLEAR [21, 26, 41], включающие применение наружной терапии и немедикаментозного воздействия и позволяющие добиться максимальных терапевтических результатов и длительной ремиссии у пациентов. В настоящем исследовании мы оценивали сочетанное действие местного крема Ивермектина 1 %-го и импульсного лазера на красителе с длиной волны 595 нм на модели розацеаподобного воспаления у мышей после 4-кратного введения рекомбинантного антимикробного пептида LL-37.

Проведенное нами экспериментальное исследование на моделях мышей показало, что антимикробные пептиды активировали воспалительный процесс и вызывали сосудистые изменения. Так, локальное введение LL-37 привело к резкому расширению и полнокровию сосудов как артериального, так и венозного звена. Нарушилась целостность стенки сосудов микроциркуляторного русла в дерме и гиподерме, в результате чего в тканях определялись множественные мелкие кровоизлияния. В сохранившихся сосудах эндотелий был набухшим, адвентиция инфильтрирована лейкоцитами. Количество тучных клеток значительно увеличилось, однако лишь некоторые из них дегранулировали. Таким образом, наблюдения подтвердили данные ранее проводившихся исследований о влиянии LL-37 на течение розацеа [19].

Воздействие интенсивным коротковолновым импульсным светом с длиной волны 595 нм, для которого основным хромофором в коже является гемоглобин, приводит к деструкции расширенных патологических сосудов и обуславливает благоприятные условия для формирования противовоспалительного и трофикорегенерирующего эффектов.

Кроме того, мы продемонстрировали, что после комбинированного воздействия с применением Ивермектин-крема 1 %-го и импульсного лазерного

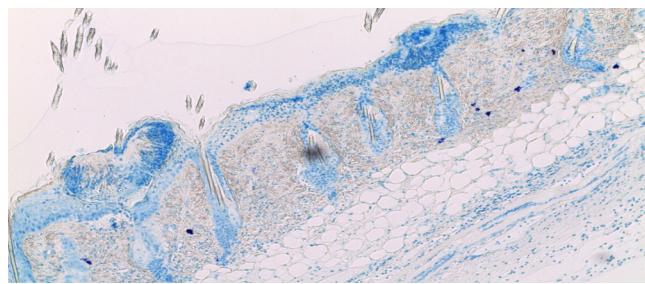


Рис. 9. Тучные клетки в коже экспериментального животного после лечения. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: об. $\times 10$, ок. $\times 10$

Fig. 9. Mast cells in the skin of an experimental animal after treatment. Stained with toluidine blue. Magnification: $\times 10$, lens $\times 10$

облучения кожи длиной волны 595 нм инфильтрация лейкоцитами дермы и гиподермы снизилась, в дерме наблюдалось запустение части сосудов, эндотелий в них был набухшим. В гиподерме сохранялись расширенные полнокровные сосуды, эндотелий в них отсутствовал, сохранялась незначительная инфильтрация адвентиции.

На основании полученных данных эксперимента можно заключить, что предложенный комбинированный вариант воздействия, с учетом морфологической картины, является перспективным и требует дополнительного изучения у пациентов с розацеа с позиции воздействия на воспаление и врожденный иммунитет.

В результате проведенной работы созданный нами комбинированный лечебный протокол может успешно применяться для снижения воспаления и уменьшения сосудистых изменений у пациентов с розацеа. Наружная терапия с применением Ивермектин-крема 1 %-го позволяет добиться быстрого регресса основных папуло-пустулезных и эритематозных проявлений, активно представленных в клинической картине розацеа.

Выводы

1. Таким образом, комбинированная терапия с применением Ивермектин-крема 1 %-го и импульсного лазерного облучения кожи с длиной волны 595 нм на модели индуцированного розацеаподобного воспаления у мышей может быть альтернативой при лечении папуло-пустулезной розацеа, сопровождающейся телеангиэктатической эритемой и папулопустулами.

2. Целесообразно продолжить исследования для объективизации синергичности эффекта противовоспалительных препаратов и лазеров при розацеа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Потеев Н. Н. Современные представления об этиологии, клинике и терапии розацеа // Косметика и медицина. – 2001. – № 6. – С. 15–21. [Poteev NN. Modern presentation about the etiology, clinic and therapy of rosacea. *Kosmetika i meditsina*. 2001;(6):15–21. (In Russ.)].
2. Аравийская Е. П., Самцов А. В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. – М., 2015. [Aravitskaya ER, Samcov AV. Federal clinical guide-

- lines for the management of rosacea patients. Moscow, 2015. (In Russ.).
3. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M, the RISE study group. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:428–434. Doi: 10.1111/jdv.13556.
 4. Кубанова А. А., Махакова Ю. Б. Розацеа: диагностика и лечение // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 27–35. [Kubanov AA, Makhakova YuB. Rosacea: diagnosis and treatment. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015;(4):27–35. (In Russ.)].
 5. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1336–1343. Doi: 10.1111/jdv.12121.
 6. Aroni K, Tsagrani E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology*. 2004;209(3):177–182. Doi: 10.1159/000079886.
 7. Aroni K, Tsagrani E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E. A study of the pathogenesis of Rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(3):125–131. Doi: 10.1007/s00403-007-0816-z.
 8. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: Redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:184–191. Doi: 10.1016/S0151-9638(11)70088-6.
 9. Batra M, Bansal C, Tulsyan S. Granulomatous rosacea: unusual presentation as solitary plaque. *Dermatol Online J*. 2011;17(2):9.
 10. Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Berlin, Heidelberg, 2014. Doi: 10.1007/978-3-540-69375-8.
 11. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, Carlván I, Deret S, Reiniche P, Rivier M, Voegel JJ, Steinhoff M. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2198–2208. Doi: 10.1038/jid.2015.141.
 12. Kim JY, Lim BJ, Sohn HJ, Shin D, Oh SH. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease-activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J*. 2014;55(6):1648–1655. Doi: 10.3349/ymj.2014.55.6.1648.
 13. Coda AB, Hata T, Miller J, Audish D, Kotol P, Two A, Shafiq F, Yamasaki K, Harper JC, Del Rosso JQ, Gallo RL. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15 % gel. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):570–577. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.019.
 14. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2011;15(1):12–15. Doi: 10.1038/jidsymp.2011.4.
 15. Two AM, Hata TR, Nakatsuji T, Coda AB, Kotol PF, Wu W, Shafiq F, Huang EY, Gallo RL. Reduction in serine protease activity correlates with improved rosacea severity in a small, randomized pilot study of a topical serine protease inhibitor. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1143–1145. Doi: 10.1038/jid.2013.472.
 16. Li Y, Xie H, Deng Z, Wang B, Tang Y, Zhao Z, Yuan X, Zuo Z, Xu S, Zhang Y, Li J. Tranexamic acid ameliorates rosacea symptoms through regulating immune response and angiogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:326–334. Doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.031.
 17. Аравийская Е. П., Соколовский Е. В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 102–109. [Araviiskaia ER, Sokolovsky EV. Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically modified skin. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016;(3):102–109. (In Russ.)].
 18. Park HJ, Cho DH, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Bang SI, Song SY, Yamasaki K, Di Nardo A, Gallo RL. Collagen synthesis is suppressed in dermal fibroblasts by the human antimicrobial peptide LL-37. *J Invest Dermatol*. 2009;129(4):843–850. Doi: 10.1038/jid.2008.320.
 19. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, Gallo RL. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975–980. Doi: 10.1038/nm1616.
 20. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, Two A, Gallo RL, Di Nardo A. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2728–2736. Doi: 10.1038/jid.2014.222.
 21. Аравийская Е. П., Соколовский Е. В., Соколов Г. Н. и др. Эритема лица. Особенности диагностики и ухода за кожей // Клини. дерматология и венерология. – 2003. – № 3. – С. 69–73. [Araviiskaia ER, Sokolovsky EV, Sokolov GN, Kuznecov AV, Pankina ES. Erythema of the face. Features of diagnosis and skin care. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. 2003;3:69–73 (In Russ.)].
 22. Buechner SA. Rosacea: An Update. *Dermatology*. 2005;210(2):100–108. Doi: 10.1159/000082564.
 23. Акне и розацеа / под ред. Н. Н. Потеева. – М.: БИНОМ, 2007. [Acne and Rosacea / pod red. N. N. Potekaeva. Moscow, BINOM, 2007. (In Russ.)].
 24. Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е. П. Аравийской, Е. В. Соколовского. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2008. [Guide to dermatocosmetology / pod red. E. R. Aravii-skoi, E. V. Sokolovskogo. SPb., FOLIANT, 2008. (In Russ.)].
 25. Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea: a retrospective review of 52 patients. *Australas J Dermatol*. 2018;59:26–30. Doi: 10.1111/ajd.12522.
 26. Нарушение микроциркуляции при акне / Е. П. Аравийская, М. А. Меништина, Е. Ю. Васина, Н. Ю. Дмитриева // Микроциркуляция в клинической практике. – СПб., 2004. – С. 8. [Araviiskaia ER, Menshutina MA, Vasina EJu, Dmitrieva NJu. Acne microcirculation disorders. Microcirculation in clinical practice. SPb, 2004:6. (In Russ.)].
 27. Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. *Cutis*. 2007;79(1):73–80.
 28. Stankiewicz M, Cabaj W, Jonas WE, Moore LG, Millar K, Ng Chie W. Influence of ivermectin on cellular and humoral immune responses of lambs. *Vet Immunol Immunopathol*. 1995;44(3–4):347–358. Doi: 10.1016/0165-2427(94)05308-F.
 29. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, Song Y, Deng X. Ivermectin exerts anti-inflammatory effect by down-regulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(4):449–455. Doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00684.x.
 30. Thibaut de Ménonville S, Rosignoli C, Soares E, Roquet M, Bertino B, Chappuis J-P, Defoin-Platel/Caussade C, Piwnica D. Topical Treatment of Rosacea with Ivermectin Inhibits Gene Expression of Cathelicidin Innate Immune Mediators, LL-37 and KLK5, in Reconstructed and Ex Vivo Skin Models. *Dermatology and Therapy*. 2017;7(2):213–225. Doi: 10.1007/s13555-017-0176-3.
 31. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laouibi L, Dombrowicz D, Staels B, Ulmann L, Julia V, Vial E, Jomard A, Hacini-Rachinel F, Nicolas JF, Vocanson M. Topical

ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy*. 2017; 72(8):1212–1221. Doi: 10.1111/all.13118.

32. Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical Ivermectin in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Systematic Review of Evidence and Clinical Guideline Recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(3):379–387. Doi: 10.1007/s13555-018-0249-y.

33. Dall'Oglio F, Lacarrubba F, Luca M, Boscaglia S, Miceli G. Clinical and erythema-directed imaging evaluation of papulo-pustular rosacea with topical ivermectin: a 32 weeks duration study. *J Dermatolog Treat*. 2019;20:1–5. Doi: 10.1080/09546634.2019.1572860.

34. Sahni DR, Feldman SR, Taylor SL. Ivermectin 1 % (CD5024) for the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Apr;19(5):511–516. Doi: 10.1080/14656566.2018.1447562.

35. Barańska-Rybak W, Kowalska-Oleńska E. New indications for topical ivermectin 1 % cream: a case series study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(1):58–62. Doi: 10.5114/ada.2019.82825.

36. Feaster B, Cline A, Feldman SR, Taylor S. Clinical effectiveness of novel rosacea therapies. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;46:14–18. Doi: 10.1016/j.coph.2018.12.001.

37. Ali FR, Al-Niaimi F. Laser-assisted drug delivery in dermatology: from animal models to clinical practice. *Lasers in Medical Science*. 2016;31(2):373–381. Doi: 10.1007/s10103-015-1853-z.

38. Baek JO, Hur H, Ryu HR, Kim JS, Lee KR, Kim YR, Choi KH. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea with the fractionation of high-fluence, long-pulsed 595-nm pulsed dye laser. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16:12–14. Doi: 10.1111/jocd.12284.

39. Bulbul Baskan E, Akin Belli A. Evaluation of long-term efficacy, safety, and effect on life quality of pulsed dye laser in rosacea patients. *J of Cosmet and Laser Ther*. 2018;24:1–5. Doi: 10.1080/14764172.2018.1502453.

40. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, Powell F. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):907–912. Doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.048.

41. Webster G, Schaller M, Tan J, Jackson JM, Kerrouche N, Schäfer G. Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: results of a pooled analysis. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):469–474. Doi: 10.1080/09546634.2017.1343435.

Информация об авторах

Глаголева Екатерина Николаевна – главный врач клиники ООО «КомМод», Санкт-Петербург, e-mail: lekate@yandex.ru.

Файзуллина Динара Рафаэлевна – ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Плиско Григорий Алексеевич – младший научный сотрудник ЦЭФ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ, e-mail: grigoriyplisko@gmail.com.

Сухорукова Елена Геннадиевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: len48@inbox.ru.

Юкина Галина Юрьевна – канд. биол. наук, зав. лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: pipson@inbox.ru.

Аравийская Елена Роальдовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: arelenar@mail.ru.

Соколовский Евгений Владиславович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: s40@mail.ru.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Author information

Glagoleva Ekaterina N. – head physician of medical clinic «КомМод», St. Petersburg, e-mail: lekate@yandex.ru.

Faizullina Dinara R. – assistant of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Plisko Grigoriy A. – junior scientific researcher of the Center for Experimental Pharmacology of the Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, e-mail: grigoriyplisko@gmail.com.

Sukhorukova Elena G. – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: len48@inbox.ru.

Yukina Galina Yu. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: pipson@inbox.ru.

Araviiskaia Elena R. – Dr. of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology with Clinic Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: arelenar@mail.ru.

Sokolovsky Evgeniy V. – Dr. of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology with Clinic Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: s40@mail.ru.

Petrishchev Nikolay N. – Dr. of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: lasmed@yandex.ru.

И. А. ТИХОМИРОВА, А. В. МУРАВЬЕВ

Третья объединенная конференция Европейского общества по микроциркуляции (ESM) и Европейской организации сосудистой биологии (EVBO) и XII конференция «Микроциркуляция и гемореология»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия

150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

I. A. TIKHOMIROVA, A. V. MURAVYOV

3rd Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) and the European Vascular Biology Organization (EVBO) and XII Conference «Microcirculation and Hemorheology»

Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Russia, Yaroslavl

108/1 Respublikanskaya street, Yaroslavl, Russia, 150000

e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Так сложилось, что уже в третий раз в один год проходят два важных мероприятия для всех, кто занят исследованиями регионарного кровообращения и микроциркуляции – на этот раз в Маастрихте (Нидерланды) и в Ярославле (Россия) обсуждались достижения и проблемы в этой области научных исследований.

В Маастрихте с 15 по 18 апреля 2019 г. проходила 3-я Объединенная конференция Европейского общества по микроциркуляции (ESM) и Европейской организации сосудистой биологии (EVBO). В программе конференции были в равной степени представлены результаты как фундаментальных, так и клинических исследований. В фокусе научной программы были вопросы физиологии и патологии мелких и крупных кровеносных сосудов: результаты исследований в области сосудистой клеточной биологии, микроциркуляции и связанных с ней заболеваний, а также новые технологии, такие как секвенирование отдельных клеток. Пленарные и сессионные доклады были посвящены сосудистым заболеваниям, ангиогенезу (в том числе лимфатическому), функциям клеток и их предшественников, их гетерогенности и клональной экспансии, старению сосудов и таргетному применению лекарственных препаратов, микро- и макрососудистым патологиям при кардио-метаболических и нейрососудистых заболеваниях и их терапии. Лекцию «Транскрипционная регуляция гематоэнцефалического барьера» прочла лауреат медали EVBO – 2019 профессор E. Dejana (Италия), награжденный премией Мальпиги – 2019 профессор A. Koller (Венгрия) представил лекцию «Плывая по течению в системе микроциркуляции», а профессор L. Sorokin (Германия), номинированная JVR/ESM,

свое выступление посвятила роли эндотелиальных ламининов в функционировании сосудов. Традиционно серьезное внимание было уделено постерным сессиям, в ходе которых комиссией были выбраны лучшие стендовые доклады. Конференция была аккредитована в системе непрерывного медицинского образования ЕАССМЕ, и ее участники могли получить сертификат до 16 СМЕ-кредитов.

Как и в 2017 г., на этот раз самой представительной по количеству была делегация страны – хозяйки форума: в 2017 г. в Женеве 24 % участников были из Швейцарии, в 2019 г. на долю жителей Нидерландов (и Бельгии) пришлось 26 % делегатов (рис. 1). Традиционно широко были представлены на этой конференции делегации Великобритании и Германии. Хочется отметить, что в этом году возросла доля российских участников – если в 2017 г. они (вместе с представителями Восточной Европы) составляли лишь 7 % от общего числа делегатов, то в этом году представительство России возросло до 13 %. Особенно приятно отметить, что результаты своих исследований представляли и молодые ученые из России – Т. Г. Гришачева (Санкт-Петербург) и А. Г. Кутихин (г. Кемерово).

Молодым ученым на этой конференции было уделено особое внимание – начиная с того, что в самом начале заседаний был проведен специальный симпозиум, организованный начинающими исследователями, в ходе конференции для этого контингента участников были запланированы встречи с профессорами и ведущими специалистами по сосудистой биологии и микроциркуляции из разных стран, а также с редактором журнала «Cardiovascular Research» Т. Guzik (Великобритания).

Генеральный секретарь ESM A. Koller и хозяин форума B. Houben выразили свое удовлетворение

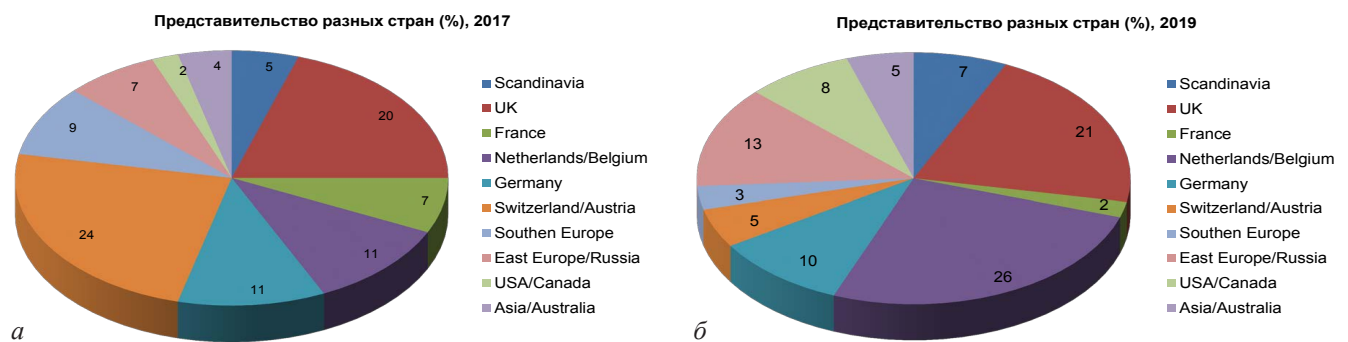


Рис. 1. Представительство исследователей из различных стран на объединенной конференции ESM-EVBO в 2017 (а) и 2019 (б) гг. (данные приведены из [1])

Fig. 1. Ratio of researchers from different countries at the Joint Meeting of ESM-EVBO in 2017 (a) and in 2019 (b) (data taken from [1])

насыщенной программой конференции и ее высоким научным уровнем. Было принято решение, что 4-я Объединенная конференция Европейского общества по микроциркуляции (ESM) и Европейской организации сосудистой биологии (EVBO) состоится в 2021 г. в г. Орхус (Дания), который является побратимом Санкт-Петербурга.

В Ярославле с 30 июня по 3 июля 2019 г. прошла 12-я международная конференция «Микроциркуляция и гемореология: от фундаментальных исследований в клиническую практику». В ее работе приняли участие и выступили с пленарными лекциями, устными и стендовыми докладами 118 делегатов из многих городов России, из Беларуси, а также из стран дальнего зарубежья: Австрии, Болгарии, Венгрии, Израиля, Кипра, Португалии и Франции. В программе конференции были представлены три основных направления исследований, логично опирающиеся на одну платформу: это доклады по микроциркуляции, гемореологии и гемостазиологии.

Для участников конференции 30 июня генеральный секретарь Европейского общества по микроциркуляции профессор Аюш Коллер прочел лекцию «Sensing flow/shear stress in the microcirculation: the

power of observation» («Восприятие течения/напряжения сдвига в системе микроциркуляции: возможность наблюдения»). В своей пленарной лекции В. В. Сидоров (НПО «ЛАЗМА») сообщил о новых технологиях и приборах для сравнительной оценки состояний микроциркуляторно-тканевых систем в локальных областях тела человека с помощью распределенной системы анализаторов микроциркуляции крови. Пленарная лекция главы Европейского общества по клинической гемореологии Ж. Ф. Бруна (Франция) на тему «Реологические ответы на стресс: переоценка ценностей» была посвящена гемореологическим механизмам адаптации к стрессу и влиянию гормонов стресса на микроциркуляцию эритроцитов. Профессор Т. Д. Власов (Санкт-Петербург) выступил с пленарным докладом «Особенности нарушений кровообращения в легких при бронхообструктивной патологии», а профессор С. С. Колесников (Пушино) прочел лекцию «Гептаспиральные рецепторы клеток». Роль важной биомолекулы – фактор Виллебранда – для гемостаза и текучести крови рассмотрена в пленарной лекции профессора П. В. Авдонина (Москва) на тему «Фактор Виллебранда: история изучения и современное состояние проблемы».



Рис. 2. Маастрихтский выставочный и конференц-центр (МЕЦС)

Fig. 2. Maasticht Exhibition and Conference Center (MECC)

В первый день работы конференции были организованы 6 симпозиумов, на которых было заслушано более 40 устных докладов и представлено 6 стендовых сообщений. На первом симпозиуме «Гемореология и микроциркуляция: эксперимент и клинические приложения» в докладах участников конференции были рассмотрены фундаментальные механизмы изменений микроциркуляции, реологии крови и гемостаза, а также показаны пути коррекции нарушений, как на экспериментальных моделях, так и в клинической практике. На симпозиуме «Микро-реология клеток крови: методы исследования, результаты и механизмы изменений» в докладах участников было уделено внимание механизмам изменений микрореологических характеристик эритроцитов и тромбоцитов – их деформируемости и агрегации. Программа этого симпозиума (8 докладов) включала доклады по новым методам и подходам для исследования микрореологии клеток крови, а также анализ влияния активных соединений на клеточные функции на моделях микрореологического поведения эритроцитов и тромбоцитов. На симпозиуме «Механизмы регуляции изменений гемореологии и микроциркуляции» обсуждались вопросы изменений клеточных функций, ассоциированных с их микро-реологией под влиянием газотрансмиттеров (сероводород и оксид азота) и других соединений, а также механизмы ответов микрососудов на ряд стимулов. Симпозиум «Микроциркуляция и ангиогенез» был посвящен разным аспектам микроциркуляции и проблеме ангиогенеза в норме и при патологии. На симпозиуме «Основные проблемы гемореологии: факты и перспективы» обсуждались вопросы общей и сравнительной гемореологии, факторы и механизмы изменения текучести крови в норме и при патологии. На последующих 6 симпозиумах, включенных в программу конференции, были заслушаны и обсуждены доклады, посвященные микроциркуляторным, гемореологическим и коагуляционным изменениям при сахарном диабете и механизмам их коррекции, доклады о новых методах и технологиях исследований микроциркуляции, вопросы исследования микроциркуляции на разных моделях в экспериментальной практике. Отдельный симпозиум был посвящен микрососудистым и гемореологическим нарушениям при сердечно-сосудистой патологии.

Важные фундаментальные проблемы микроциркуляции анализировались в докладах О. П. Горшковой, В. Н. Шуваевой (Санкт-Петербург). В докладах В. К. Хугаевой, А. М. Засеевой и А. В. Ардасенова (Москва) показана важная роль стимуляции лимфотока в патогенезе острого инфаркта миокарда, сопровождающегося патологией легких. В докладе Д. А. Рогаткина и Д. А. Куликова (Москва) «Комплексный физиологический подход к трактовке оптических диагностических данных: почему нужны средства измерений?» показана важность количественной информации при исследованиях микроциркуляции. Прикладные аспекты исследования микроциркуляции и гемореологии

были рассмотрены на заключительном симпозиуме конференции («Проблемы кровообращения, адаптации к мышечным нагрузкам и микроциркуляция»). Темой докладов был анализ механизмов изменения микроциркуляции под влиянием мышечных нагрузок на фоне возрастных изменений. Достаточно широко эти аспекты были представлены в докладе П. В. Михайлова (Ярославль) «Возрастные изменения реологических характеристик крови у лиц с различным режимом двигательной активности».

Всего на конференции было заслушано 119 сообщений, включая пленарные лекции, устные и стендовые доклады. По результатам выступлений молодых ученых были награждены авторы лучших докладов. К началу конференции был напечатан сборник материалов конференции, электронная версия которого доступна по ссылке [2].

На закрытии конференции и при подведении ее итогов были определены перспективы развития исследований в области микроциркуляции и гемореологии.

Литература / References

1. Sluimer JC, Houben AJHM. Joint ESM-EVBO meetings: past, present, and future. *Cardiovascular Research*. 2019;115:e46–e48. Doi:10.1093/cvr/cvz041.
2. Факультет физической культуры: Наука. URL: [http://yspu.org/%D0%A4%D0%B0%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B5%D1%82_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9_%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%83%D1%80%D1%8B:%D0%9D%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%B0](http://yspu.org/%D0%A4%D0%B0%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B5%D1%82_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9_%D0%BA%D1%83%D0%B%D1%8C%D1%82%D1%83%D1%80%D1%8B:%D0%9D%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%B0) (дата обращения 05.05.2019). [Fakul'tet fizicheskoi kul'tury: Nauka. (In Russ.). Available at: http://yspu.org/%D0%A4%D0%B0%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B5%D1%82_%D1%84%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9_%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%83%D1%80%D1%8B:%D0%9D%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%B0 (accessed 05.05.2019).].

Информация об авторах

Тихомирова Ирина Александровна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины, биологии, теории и методики обучения биологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru.

Муравьев Алексей Васильевич – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, e-mail: alexei.47@mail.ru.

Author information

Tikhomirova Irina A. – Doctor of Biological Sciences, professor, Head of the Department of Medicine, biology and teaching biology, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru.

Muravyov Alexei V. – Doctor of Biological Sciences, professor, professor of the Department of biomedical foundations of sports, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, e-mail: alexei.47@mail.ru.

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf. Наилучший формат – *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.).

- *Название учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- *Русскоязычная аннотация* должна быть (если работа оригинальная) структурированной: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–300 слов. В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/> (англ.) или: [http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19\(рус.\)](http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19(рус.)).

- *Название статьи.*

- *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

В основу настоящих требований положен House Style Guide МАИК, полностью ознакомиться можно по ссылке: <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>.

- *Summary.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию; Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- *Keywords.* Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

- *Полный текст* (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion – Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

- *Благодарности* на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- *Благодарности* на английском языке (Acknowledgements).

- *Информация о конфликте интересов* (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы** (и перевод). Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5]. Внимание, НЕ ЦИТИРУЮТСЯ: тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами; статистические сборники (указываются в постраничных сносках); диссертации без депонирования не указываются вообще! Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN). Все имена авторов русскоязычных источников необходимо писать на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников – на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. В начале пишется фамилия автора, затем – инициалы. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала. Пример оформления:

Дулаев А. Л., Цед А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(1): 54–58.

Aleksandr K. Dulaev, Aleksandr N. Tsed, Kutmunaly T. Usubaliev, Konstantin G. Ilyushchenko, Nikita E. Mushtin Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova. 2016;23(1):54–58. (In Russ.)

• **Таблицы** должны быть выполнены в программе MS Word. Их следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский.

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала – минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Кроме того, для каждого рисунка должен быть предоставлен отдельный файл того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.png, *.xls, *.cdr и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Подписи к рисункам необходимо переводить на английский.

• **Фотографии**, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписи к рисунку, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

5. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

7. **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – профессор Н. Н. Петрищев
Зам. главного редактора – д-р мед. наук Т. Д. Власов
Ответственный секретарь – д-р мед. наук С. Н. Тульцева

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – В. А. Черникова
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Author guidelines

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

- 14.01.04 – Internal medicine (Medical Sciences);
- 14.01.05 – Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.11 – Nervous diseases (Medical Sciences);
- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences);
- 14.01.17 – Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.26 – Cardiovascular surgery (Medical Sciences).

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. **Manuscript requirements.** We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx and *.rtf formats). The best format is *.rtf as it excludes conflict between different versions of MS Word program.

2. **Length of the manuscript** should be about 20,000 typographical units.

3. **Text formatting.** Lettering should be in Times New Roman (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins. Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). Repeating blanks and excessive line breaks should be removed from the text in automatic regime through Microsoft word service «find and replace text».

4. **File structure.** The journal editorial board prefers to receive a manuscript as a single complete file with all figures, tables and any additional supplemental materials. Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* Family name(s) should be put before given name(s) and patronymic(s) (if applicable) (Smith J., Nakamoto K., Pavlov I. P., etc).
- *Name of institution* should be official and complete, without abbreviation. If the authors are from different institutions, it is necessary to link the names of institutions and family names, given names and patronymics by adding superscript numbers before the names of institutions and family names of corresponding authors.
- *Russian Annotation* of an original study should start with some brief background information and statement of the study's aims, followed by materials and methods and finishing with the results and conclusions. The resume should completely correspond to the article content. Please note that your abstract should be within 200–300 words. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.
- *Article title.*
- *Keywords.* Provide 3-10 keywords necessary for indexing purposes. Keywords in Russian should match pairwise those in English. These requirements are based on House Style Guide that can be found at <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>.
- *Summary.* English version of the abstract should completely correspond to Russian version in terms of content and structure and be written in good English.
- *Article title.* English title should be formulated in good English and completely match Russian title. Words in English title should start from capital letters except prepositions and conjunctions, for example: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.
- *Author names.* Family names, given names and patronymics should be given as they appear in your international passport or in papers published earlier in international journals, for example: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have an international passport should use transliteration standard BGN/PCGN.
- *Affiliation.* Full official English name(s) of institution(s) should be indicated. The most comprehensive list of Russian institutions and their official English names can be found at eLibrary.ru.
- *Keywords.* In order to choose keywords in English, Medical Subject Headings (MeSH) should be used.
- *Full text* (in Russian and/or in English) must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated.
- *Acknowledgements in Russian.* Those individuals who provided help during the research but are not authors as well as information about funding of research and preparation of the paper (fund, commercial or governmental organization, private individual, etc). It is not required to indicate the amount of funding.
- *Acknowledgements in English.*
- *Conflict of interest.* The authors are required to disclose potential and evident conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest is any situation (financial relationships, work at institutions interested in published material financially or politically, job duties, etc) that can influence the author(s) and lead to concealing, falsification of the data or their misinterpretation. Disclosure of the conflict of interest by one or a few authors does not cause rejection to publish the paper. Evidence for concealment of potential and evident conflicts of interest may imply rejection of consideration and publication of the manuscript;
- *Reference list.* Reference list should comply with the requirements of Vancouver style, with indication of DOI (digital object identifier) at the end of each reference. DOI can be found at <http://search.crossref.org>. To obtain DOI, it is necessary to type article title in English in search box. Number the references in square brackets ([1, 2, 3, 4, 5]) in the list in the order in which they appear in the text, not in alphabetical order. Conference abstracts and textbooks are not cited. Conference proceedings www.microcirculation.ru 17 (3)/ 2018 Regional hemodynamics and microcirculation may be included in the reference list only if they can be found with search engines; statistical books (indicated in borderline references); dissertations without deposit are not indicated. References may include printed (published) and on-line editions (books with ISBN or papers from journals with ISBN). All Russian authors' names are given in transliteration in the system BSI whereas foreign authors' names are given in English. Russian journal titles in English should be taken from the publisher (usually journal site has an English version). The titles of foreign journals and books should be given in the original. Indicate all authors. It is not allowed to exchange the names of authors in published sources. Family name precedes given name initials. It is recommended to use the standard BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographi-

cal Names for British Official Use). For transliteration of the text in compliance with BGN standard use reference <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. The authors are responsible for accuracy and authenticity of the data given in the submitted manuscript.

Example of a reference: Puri R, Leong DP, Nicholls SJ et al. Coronary artery wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodelling in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2015;10(12):1440–1148. Doi: 10.4244/EIJV10I12A249.

- **Tables** are drawn in MS Word. They should be put in the text, they should have numbered title and user-friendly clearly denoted graphic charts. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text but does not duplicate them. Table references must be given in the text. Table titles should be translated into English.

- **Figures** (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office should be clear and contrast. Graphic material should be minimal, but sufficient to completely describe the experimental data. Each figure should be placed in the text and have a numbered legend. In addition, a separate file (in formats *.png, *.xls, *.cdr) must be supplied for each figure. References to figures in the text are required. Legends must be translated into English.

- **Photographs and screenshots** must be uploaded separately in formats *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc and *.docx – in case of making additional marks in image). Image resolution should be ≥ 300 dpi. Image files are assigned names corresponding to the figure number in the text. A separate figure legend corresponding to the title of photograph in the text should be included in file description (example: Fig 1. Sechenov Ivan Mikhaylovich).

5. **Compliance with ethical standards.** Publication of the results of original study requires an informed consent statement signed by the authors. All animal experiments should comply with ethical principles and guidelines of biomedical research involving animals. In both cases it should be clearly indicated that the protocol is approved by Ethics Committee, including the name of organization, its address, protocol number and the date of Committee meeting.

6. **Supporting documents.** Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format). Supporting documents include cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of institution and by all coauthors (for each institution indicated in manuscript a separate cover letter is required). Cover letter should state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, and that there is no conflict of interest. Article contains no information that is not subject to publishing.

7. **Cover letter** signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal "Regional hemodynamics and microcirculation", including on-line version». The content should be uploaded on the journal site. Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

ELECTRONIC VERSION OF MANUSCRIPT SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL SITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

Telephone/Fax (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – N. N. Petrishchev
Vice editor – T. D. Vlasov
Senior Associate Editor – S. N. Tultseva
E-mail address for correspondence: tultseva@yandex.ru

Layout designer – A. A. Chirkova
Corrector – V. A. Chernikova
Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022