



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 19

2020

№ 2 (74)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

**Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю.,
Драпкина О. М.**

4

**Korolev A. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu.,
Drapkina O. M.**

Микроциркуляторное русло кожи
при эссенциальной артериальной гипертензии

Microcirculation of the skin with essential arterial
hypertension

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А.,
Фигурский С. А., Михайличенко С. И.**

11

**Mikhailichenko M. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A.,
Figurski S. A., Mikhailichenko S. I.**

Особенности нарушений микроциркуляции
и межклеточных взаимодействий
при местной холодовой травме

Features of disturbances of microcirculation
and intercellular interactions in local cold injury

Обраменко И. Е.

18

Obramenko I. E.

Семиотика апикальной формы
гипертрофической кардиомиопатии
при магнитно-резонансной томографии

Semiotics of apical hypertrophic cardiomyopathy
in magnetic resonance imaging

Крылов В. В.

24

Krylov V. V.

Клинический случай комбинированной хирургической
коррекции ишемической митральной недостаточности

Clinical case study: combined surgical treatment
of ischemic mitral regurgitation

Шанаев И. Н.

32

Shanaev I. N.

Изучение системных гемодинамических нарушений
у пациентов с варикозной и посттромботической
болезнями

The study of systemic hemodynamic disorders
of patients with varicose and post-thrombotic diseases

Яровенко Г. В.

38

Yarovenko G. V.

Диагностические возможности
тепловизионного исследования трофических язв

Diagnostic possibilities of thermal vision study of trophic
ulcers

**Корнеева Н. В., Оттева Э. Н., Ковалева М. А.,
Жмеренецкий К. В.**
Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы:
возможности метода в оценке микроциркуляторных
нарушений при системной склеродермии

**43 Korneeva N. V., Otteva E. N., Kovaleva M. A.,
Zhmerenetsky K. V.**
Biomicroscopy of the bulbar conjunctiva:
the possibilities of the method in assessing
microcirculatory disorders in systemic sclerosis

**Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М.,
Удальцова Е. В.**
Состояние капиллярного русла у детей
с аллергическими заболеваниями респираторного
тракта по данным компьютерной капилляроскопии
ногтевого ложа

51 Mizernitskiy Yu. L., Melnikova I. M., Udaltsova E. V.
The state of the capillary bed in children with allergic
diseases of the respiratory tract according to computer
capillaroscopy of the nail bed

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г.,
Томсон В. В.**
Влияние ишемического посткондиционирования на
реакцию микроглии неокортекса
при глобальной ишемии головного мозга у крыс

Original articles (experimental investigations)

**59 Shcherbak N. S., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G.,
Thomson V. V.**
Effect of ischemic postconditioning on reaction
of neocortex microglia after global brain ischemia
in rats

Оригинальные статьи (прикладная медицина)

Ураков А. Л., Уракова Н. А.
Перекись водорода обесцвечивает кровь
в полости гематомы под ногтем и в толще кожи
в области кровоподтека

Original articles (applied medicine)

67 Urakov A. L., Urakova N. A.
Hydrogen peroxide discolors blood in the cavity
of the hematoma under the nail and in the skin over
the bruise

Лекции

Lectures

Цырлин В. А.
Фармакология антигипертензивных средств

75 Tsyrlin V. A.
The pharmacology of antihypertensive medicines

Информация о научных конференциях

Information about scientific conferences

XXVI Всероссийская конференция молодых ученых
с международным участием «Актуальные проблемы
биомедицины – 2020»

89 XXVI Всероссийская конференция молодых ученых
с международным участием «Актуальные проблемы
биомедицины – 2020»

Письмо в редакцию

91 Letter in edition

Правила для авторов

92 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),
Alexander Brill (Birmingham, United Kingdom),
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),
G. I. Lobov (Saint-Petersburg, 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 Беяков Н. А. (Санкт-Петербург),
профессор Брилли А. Г. (Бирмингем, Великобритания),
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 Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Милуков 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
Редакция: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.
Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 20.05.2020 г.
Формат: А4
Печать офсетная
Тираж 1000
Заказ № 181

УДК 612.143; 612.145; 616.12-008.331.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10

А. И. КОРОЛЕВ¹, А. А. ФЕДОРОВИЧ^{1,2}, А. Ю. ГОРШКОВ¹,
О. М. ДРАПКИНА¹

Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
101990, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10/3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный научный центр РФ "Институт медико-биологических проблем"» Российской академии наук, Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.03.20; принята к печати 29.04.20

Резюме

Обзор посвящен вопросам нарушения микроциркуляции в коже при эссенциальной артериальной гипертензии по данным двух методов – капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. Дополняя друг друга, методы дают информацию о структурном и функциональном состоянии артериоларных, капиллярных и венулярных сосудов в микрососудистом модуле. При артериальной гипертензии наиболее характерными нарушениями в микроциркуляторном модуле кожи являются вазомоторная дисфункция микрососудистого эндотелия, уменьшение дилататорного резерва и капиллярная rareфикация. Основной объем данной информации получен в неакральных участках кожи, где характер тканевой перфузии носит в основном нутритивную направленность. Не исследованным остается характер кровотока в акральных участках кожи, где доминирует симпатическая адренергическая система регуляции, а тканевая перфузия характеризуется терморегуляторной шунтовой направленностью. В представленном обзоре систематизированы данные о структурно-функциональном состоянии микроциркуляторного кровотока у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией и определены направления дальнейшего изучения данного вопроса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистивные микрососуды, артериальное давление, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.

UDC 612.143; 612.145; 616.12-008.331.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10

A. I. KOROLEV¹, A. A. FEDOROVICH^{1,2}, A. Yu. GORSHKOV¹,
O. M. DRAPKINA¹

Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia
10/36, Petroverigskiy str., Moscow, Russia, 101990

² The Russian Federation State Research Center – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (IBMP), Moscow, Russia
76A, Khoroshevskoe highway, Moscow, Russia, 123007
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Received 10.03.20; accepted 29.04.20

Summary

The review describes the skin microcirculation disorders with essential arterial hypertension by the capillaroscopy and laser Doppler flowmetry. The methods are complementary to each other and provide information about the structural and functional state of arteriolar, capillary and venular vessels in the microvasculature. The most common disorders in the skin microvasculature attending the arterial hypertension are vasomotor dysfunction of the microvascular endothelium, a decreasing of the dilator reserve, and capillary rarefaction. The bulk information was obtained in non-acral areas of the skin, where the tissue perfusion is has mainly nutritional pattern. The blood flow pattern in of the skin acral areas, where the sympathetic adrenergic system of regulation dominates, is still unexplored, and tissue perfusion is characterized by a thermoregulatory shunt orientation.

Keywords: arterial hypertension, resistive microvessels, blood pressure, cappilaroscopy, laser Doppler flowmetry

For citation: Korolev A. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.

В настоящее время все больший интерес специалистов различных областей медицины привлекает микроциркуляторное русло (МЦР), которое первым вовлекается в различные патологические процессы и во многих случаях является основной «мишенью» для самых разных групп фармакологических препаратов. Особый интерес представляет артериальная гипертензия (АГ), являющаяся гемодинамическим заболеванием, повышение артериального давления (АД) при котором обусловлено увеличением сердечного выброса и/или увеличением периферического сосудистого сопротивления (ПСС) [1].

В формировании ПСС ключевую роль играют сосуды (МЦР), что обусловлено рядом факторов. Во-первых, в сосудах диаметром меньше 150 мкм число Рейнольдса становится меньше единицы, что приводит к преобладанию вязких сил крови над кинетическими [2]. Во-вторых, артериоларные микрососуды за счет высокой вазомоторной активности могут существенно изменять величину своего просвета вплоть до полной его окклюзии, что отражается не только на ПСС, но и на тканевом метаболизме.

Несмотря на большое число работ по АГ, подавляющее большинство из них рассматривает состояние МЦР в ассоциации с нарушениями углеводного обмена, гиперхолестеринемией, ожирением. Исследования при изолированной эссенциальной АГ не столь многочисленны. В рамках обзора приведены сведения о структурно-функциональном состоянии МЦР по данным видеокапилляроскопии (ВКС) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у лиц с эссенциальной АГ, а также рассматриваются перспективы дальнейшего изучения данного вопроса.

Объекты и методы исследования МЦР

Наиболее доступными объектами для неинвазивного исследования микроциркуляции у человека являются слизистая ротовой полости, конъюнктив, глазное дно и кожа [3]. В 1913 г. для прижизненного изучения МЦР был предложен метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, однако только конец 1970-х гг. ознаменовался ростом числа работ в клинике внутренних болезней с использованием данного метода [4]. Исследования микроциркуляции показали уменьшение числа капилляров и венул в конъюнктиве у пациентов с АГ [5–7], а в сетчатке уменьшение числа капилляров сопровождается еще и снижением скорости капиллярного кровотока [8]. Несмотря на перспективность и доступность МЦР конъюнктивы для изучения в клинической практике, в России на сегодняшний день нет специализированного оборудования для этих целей, а в современной зарубежной литературе встречаются лишь единичные упоминания об этом методе [4].

Наиболее удобным объектом для исследования МЦР является кожа, в которой представлены практически все механизмы регуляции микроциркуляторных процессов (местные, нейрогенные симпатические и ноцицептивные, гуморальные и др.) и отражаются не только местные, но и большинство системных процессов, как в норме, так и при патологии [9, 10]. Большим преимуществом кожи является возможность проводить исследования в режиме длительного мониторинга и выполнять широкий спектр функциональных тестов [11].

Как показал ультраструктурный анализ поверхностного слоя кожи, в неакральных участках МЦР построено по модульному типу – имеет одну приносящую артериолу диаметром не более 30 мкм, дренирующую венулу диаметром не более 50 мкм и сеть обменных микрососудов [12]. Структурная организация капиллярного русла построена таким образом, что по отношению к поверхности кожи все капилляры располагаются перпендикулярно, и непосредственно у самой поверхности, на глубине 100–150 мкм, располагается переходный отдел капилляра – зона перехода артериальной системы в венозную. Единственная область кожи, в которой капилляры можно визуализировать на всем их протяжении, – это ногтевое ложе, где капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи. В 1823 г. Пуркинэ впервые описал капилляры ногтевого ложа, а в 1911 г. обнаружено, что капилляры данной локализации можно рассмотреть под микроскопом, если нанести на ноготь иммерсионное масло [13]. В настоящее время ВКС ногтевого ложа позволяет получать информацию о структурном (длина, форма, размеры, распределение, количество) и функциональном состоянии (скорость кровотока, степень гидратации интерстициального пространства) капиллярного русла кожи.

В ходе исследований капиллярного русла кожи было установлено, что характер капиллярного кровотока носит колебательный характер, который регистрируется как при ВКС [14], так и при ЛДФ [15]. Капилляры, как и посткапиллярные венулы, не имеют гладкомышечных клеток и структурно представляют собой монослой эндотелиальных клеток, что является структурной основой для обменных процессов, поэтому оказывать влияние на параметры гемодинамики капилляры не способны. Характер капиллярного кровотока формируется на докапиллярном уровне артериолами, фундаментальной особенностью которых является высокая вазомоторная активность. Прекапиллярные артериолы, как и более крупные артериолы, находятся в постоянном движении, изменяя величину своего просвета и тонус, что проявляется в виде вазомоций (*vasa* – «сосуд», *motion* – «движение»).

Вазомоции резистивных артериол обусловлены спонтанной сократительной активностью гладкомышечных клеток, которая модулируется со стороны внутреннего просвета микрососуда эндотелиальными факторами, а со стороны наружного просвета нейрогенными факторами различной природы (симпатической адренергической, сенсорной пептидергической). По механизму положительных и отрицательных обратных связей основные тонусформирующие механизмы (миогенный, нейрогенный, эндотелиальный) модулируют притекающий объем крови до оптимальных для транкапиллярного обмена значений. В процессе регуляции гемодинамических параметров обменных процессов вазомоции артериол могут вносить существенный вклад и в формирование периферического сосудистого сопротивления.

Для оценки вазомоторной функции микрососудов кожи наиболее широкое распространение получил метод ЛДФ с амплитудно-частотным анализом колебаний тканевой перфузии. Метод основан на

оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения. При лазерном зондировании в диапазоне длин волн от 630 до 800 нм глубина проникновения излучения не превышает 1,0–1,2 мм, и регистрируемый доплеровский сдвиг частоты дают эритроциты, которые в различных сосудах движутся с различными скоростями (артериолы – 700–3900 мкм/с, капилляры – 100–600 мкм/с, вены – 300–1200 мкм/с). В результате флоуметрии можно получить данные об объемном кровотоке в 1 мм³ кожи, который носит колебательный характер, что обусловлено одновременным действием нескольких регуляторных механизмов на уровне артериол. Из работ I. Braverman [12] следует, что на данной глубине располагаются артериолы диаметром не более 30–50 мкм, которые и формируют параметры капиллярного кровотока. Важным преимуществом метода ЛДФ является возможность длительного мониторинга с оценкой функционального состояния МЦР как в покое, так и при функциональных тестах [16].

ВКС в исследовании МЦР при АГ

В целом анализ литературы демонстрирует значительное число работ, посвященных данной тематике, в ходе которых исследователи пытаются выявить закономерные изменения МЦР при эссенциальной АГ.

Так, при изучении уровня давления в капиллярах ногтевого ложа выявлено повышение давления у лиц с АГ [17–20], следствием чего может являться нарушение фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена с преобладанием процессов фильтрации и развитием скрытой задержки жидкости в тканях, что отмечают ряд исследователей [18, 21, 22].

Противоречивые результаты были получены относительно скорости капиллярного кровотока у лиц с АГ, которая в одних случаях была снижена, в других не отличалась от таковой в группе контроля [23].

Другие авторы в своих исследованиях оценивали плотность капиллярной сети (ПКС) и выявили, что при АГ отмечается уменьшение как числа функционирующих капилляров (функциональная rareфикация), так и общего числа капилляров (структурная rareфикация) [24–26]. Уменьшение числа капилляров отмечается не только при венозной окклюзии, которую проводят для оценки структурной rareфикации, но и при артериальной окклюзии в момент постокклюзионной реактивной гиперемии [26]. В другом исследовании между ПКС и уровнем АД выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь – чем меньше капилляров, тем выше уровень АД [24]. Уменьшение ПКС отмечается не только у пациентов с АГ, но и у лиц с пограничным повышением АД и нормальными значениями АД, но предрасположенностью к АГ по семейной линии [27, 28].

Снижение ПКС рассматривается как одна из возможных причин повышения АД, что послужило поводом для проведения ряда исследований о влиянии антигипертензивной терапии на капиллярное русло кожи.

В 2006 г. H. Debbabi et al. [29] провели исследование, в котором показали, что у пациентов с впервые выявленной АГ ПКС ниже как в покое (функциональная rareфикация), так и при венозной окклюзии (структурная rareфикация) относительно группы контроля и группы АГ на фоне терапии. Позднее авторы продемонстрировали преимущества одних антигипертензивных препаратов над другими для нормализации ПКС, функции эндотелия и уровня АД [30]. Схожие результаты продемонстрированы и в другом исследовании [31], при котором увеличение ПКС отмечалось только при комбинации двух антигипертензивных препаратов.

В другом исследовании G. L. Penna et al. [32] не отметили эффекта на состояние капиллярного русла кожи от лечения антигипертензивными препаратами, что может быть обусловлено коротким сроком медикаментозной терапии (3 месяца).

Первое проспективное исследование, оценивающее влияние антигипертензивной терапии на капиллярную rareфикацию у лиц с АГ и низким сердечно-сосудистым риском было проведено в 2013 г. [33]. Авторы продемонстрировали увеличение ПКС и улучшение эндотелиальной функции после 6-месячного курса лечения препаратами группы β-блокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Подводя итоги результатов ВКС, можно констатировать, что наиболее характерным изменением МЦР на уровне капиллярной сети, ассоциированным с АГ, является снижение ПКС. Важно, что на фоне лечения антигипертензивными препаратами не менее 6 месяцев отмечается повышение ПКС и улучшение эндотелиальной функции, однако данные положительные эффекты развиваются значительно позже нормализации уровня АД.

ЛДФ в исследовании МЦР при АГ

Метод ЛДФ является относительно новым, и данные по функциональному состоянию микроциркуляторного русла кожи при АГ немногочисленны. Большинство из доступных работ при АГ посвящены состоянию дилататорного резерва микрососудистого русла при различных тестах. Исследователи отмечают у больных с АГ снижение уровня постокклюзионной реактивной гиперемии при пробе с артериальной окклюзией [16, 34, 35], снижение дилататорного ответа МЦР при тепловой пробе, который обусловлен релизингом эндотелием оксида азота [16, 36, 37–39]. В 2011 г. рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов метод ЛДФ был включен в список рекомендованных для оценки функции сосудистого эндотелия [40]. Нарушение эндотелиальной функции микрососудов при АГ отмечается в ответ на ионофорез или микродиализ ацетилхолина [36, 41–45]. Снижение дилататорного ответа микрососудистого русла кожи при АГ отмечается также и при электростимуляционной пробе, расширение микрососудов при которой обусловлено дилататорным действием нейропептидов системы ноцицепции [16]. На фоне снижения дилататорного резерва при всех видах сосудорасширяющих стимулов констрикторная активность микрососудов не продемонстрировала повышенной активности [16].

На фоне антигипертензивной терапии отмечается восстановление вазодилатации в ответ на ацетилхолин [45], а отмена терапии, в свою очередь, приводит к снижению уровня постокклюзионной реактивной гиперемии [46, 47]. Другие исследователи отмечают снижение констрикторного ответа микрососудов в коже нижних конечностей при постуральной пробе на фоне приема антагонистов кальция [48].

Более интересными являются результаты ЛДФ с амплитудно-частотным анализом колебаний кровотока, которые позволяют оценить функциональное состояние каждого из основных тонусформирующих механизмов на уровне прекапиллярных артериол отдельно. Так, В. Gryglewska et al. [49] по результатам амплитудно-частотного фурье-анализа выявила наличие у больных с маскированной гипертензией достоверное увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных вазомоций, что можно расценивать как снижение тонуса со стороны данных регуляторных механизмов. Интересно, что на этом фоне концентрация норадреналина в крови была выше относительно нормотензивных испытуемых. Авторы работы предполагают, что увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных вазомоций при маскированной гипертензией носит компенсаторный характер, который направлен на обеспечение метаболических потребностей тканей на фоне уменьшения числа функционирующих капилляров, а повышение АД обусловлено влиянием различных гормонов, провоспалительных цитокинов и других гуморальных веществ.

Схожие результаты вазомоторной активности резистивных прекапиллярных артериол кожи у пациентов с АГ получены М. Rossi et al. [50]. Исследователи отметили у пациентов с АГ более высокий уровень тканевой перфузии по сравнению с нормотензивными испытуемыми, что обусловлено увеличением амплитуды вазомоций эндотелиального, нейрогенного, респираторно-обусловленного и кардиального (пульсового) механизмов модуляции микрокровотока. Высокую вазомоторную активность микрососудистого эндотелия авторы объясняют реакцией на увеличение напряжения сдвига при высоких значениях АД, а увеличение амплитуды вазомоций в диапазоне нейрогенного механизма регуляции – активацией симпатической нервной системы. Увеличение амплитуды пульсовых колебаний авторы объясняют высоким уровнем АД, а увеличение амплитуды респираторно-независимых колебаний кровотока – компенсаторной реакцией, направленной на увеличение времени для экстракции тканями кислорода в условиях микрососудистой rareфикации.

В другом исследовании группа ученых не получили достоверных различий в амплитуде тонусформирующих механизмов модуляции микрокровотока у пациентов с АГ, но выявили увеличение амплитуды респираторно-связанных колебаний, величина которых отражает степень веноулярного кровенаполнения и по мере прогрессирования АГ нарастает [16]. Дальнейшие исследования показали, что при разделении пациентов по степени веноулярного кровенаполнения на две группы они между собой кардинально различаются по функциональному состоянию резистивных артериол.

Пациенты с нормальным уровнем кровенаполнения венул имели достоверное снижение амплитуды нейрогенных и эндотелиальных вазомоций, в отличие от нормотензивных испытуемых, что указывает на повышение тонуса со стороны данных регуляторных механизмов. У пациентов второй группы (с повышенным уровнем веноулярного кровенаполнения) отмечалось противоположное состояние резистивных артериол – увеличение амплитуды миогенных вазомоций (снижение тонуса) прекапиллярных артериол и увеличение амплитуды пульсовых колебаний. На основании полученных результатов авторы выделяют два уровня ПСС – прекапиллярный и посткапиллярный. При первом варианте тонус прекапиллярных артериол повышен, а при втором снижен, но на этом фоне уровень АД в данной группе достоверно выше как в дневные, так и в ночные часы, относительно пациентов с прекапиллярным уровнем ПСС. Достоверных взаимосвязей между амплитудой тонусформирующих механизмов и уровнем АД авторы не выявили, но отмечают положительную корреляционную взаимосвязь между амплитудой респираторно-обусловленных колебаний кровотока с уровнем АД в дневные и ночные часы в группе нормотензивных испытуемых и в ночные часы в группе с повышенным уровнем веноулярного кровенаполнения (посткапиллярный уровень ПСС). Также исследователи отмечают наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи со степенью ночного снижения АД в данных группах [51, 52].

В другом исследовании показано наличие взаимосвязи уровня веноулярного кровенаполнения с дилататорным резервом и уровнем АД у нормотензивных испытуемых. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь с уровнем дилататорного ответа на все виды сосудорасширяющих стимулов (тепловой стимул, постокклюзионная реактивная гиперемия, активация системы ноцицепции) и положительная с уровнем АД как в дневные, так и в ночные часы [53].

Все приведенные выше данные по ЛДФ у больных с АГ получены в коже предплечья, в неакральных зонах конечностей. Учитывая регионарные особенности ангиоархитектоники МЦР кожи, представляется весьма интересным оценить характер микроциркуляторного кровотока именно в акральных участках кожи. Структурной особенностью данных участков кожи является обилие поверхностно расположенных артериоло-веноулярных анастомозов (АВА) различного диаметра, которые очень плотно иннервированы, а величина их просвета регулируется исключительно симпатической адренергической нервной системой. В неакральных участках (тело, проксимальные участки конечностей) их число не столь значительно, как в акральных участках кожи, которые лишены волосяного покрова (ладонная и подошвенная поверхность конечностей), где плотность АВА может достигать 600 на 1 см² в области подушечки пальцев ногтевых фаланг, а в области ладоней и ступней – до 100 на 1 см² [54]. Основная функция АВА – терморегуляторная. Так, при температуре окружающего воздуха +31±1 °С, когда констрикторная функция симпатической адренергической системы минимальна, поток

через все АВА конечностей может достигать 500 мл/мин и более, что составляет порядка 10 % объема циркулирующей крови взрослого человека, а перепады среднего АД в пальцевых артериях при этом достигают 15 мм рт. ст. [55].

В доступной литературе нам удалось найти одну работу, где частично анализировались результаты ЛДФ в подушечке ногтевой фаланги пальцев кисти у больных с АГ [56]. Авторы изучали гендерные различия регуляторных механизмов, но сопоставления с группой контроля в работе не приводится. Исходя из опубликованных в работе результатов, можно предполагать наличие у больных с АГ повышение миогенного и нейрогенного компонентов тонуса с элементами вазомоторной дисфункции эндотелия микрососудов у больных обоих полов.

Заключение

В обзоре рассмотрены только два метода исследования микроциркуляции в коже у человека – ВКС и ЛДФ, которые по информативности дополняют друг друга, давая возможность получать данные о структурном и функциональном состоянии артериоларных, капиллярных и веноулярных сосудов микрососудистого модуля кожи. Одномоментное применение обоих методов встречается только в одной работе [57], в которой КС и ЛДФ выполняли на разных верхних конечностях.

Анализируя приведенные литературные данные, можно сделать заключение, что наиболее характерными признаками нарушений в микроциркуляторном модуле кожи при АГ являются вазомоторная дисфункция микрососудистого эндотелия, уменьшение дилаторного резерва МЦР и капиллярная rareфикация. Необходимо особенно подчеркнуть, что основной объем приведенной информации получен в неакральных участках кожи, где характер тканевой перфузии имеет в основном нутритивную направленность.

Не исследованным остается характер кровотока в акральных участках кожи, где доминирует симпатическая адренергическая нервная регуляция, а тканевая перфузия характеризуется терморегуляторной, шунтовой направленностью.

Единичные работы по амплитудно-частотному анализу колебаний тканевой перфузии при АГ сегодня не позволяют получить полного представления о функциональном состоянии тонусформирующих механизмов резистивных микрососудов кожи. Практически не исследованным остается и констрикторная активность резистивных микрососудов.

Таким образом, дальнейшее изучение механизмов структурно-функциональных изменений микроциркуляции при АГ представляется крайне перспективным направлением. Фундаментальное изучение процесса развития и прогрессирования АГ, основанное на анализе микроциркуляторных изменений, может способствовать разработке персонализированных программ профилактики, лечения и мониторинга состояния пациентов с АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Frohlich ED, Ventura HO. Pathophysiology: disease mechanisms (In the hand book). Hypertension Clinical Publishing Oxford. 2009;1–14.
2. Caro CG, Predley TJ, Schroter RC, Seed WA. Flow in pipes and around objects (In the hand book). The Mechanics of the Circulation. Cambridge University Press. 2012;45–79.
3. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke RP, Leithäuser B, Wolf S, Park J-W. Microcirculation in hypertensive patients. Biorheology. 2013;50:241–255. Doi: 10.3233/BIR-130645.
4. Ковалева М. А., Жмеренецкий К. В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных // Журн. мед.-биол. исслед. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 79–88. [Kovaleva MA, Zhmerenetsky KV. A review of direct methods for studying microcirculation and evaluating the data obtained. J Med Biol Res. 2020;8(1):79–88. (In Russ.)]. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79.
5. Harper RN, Moore MA, Marr MC, Watts LE, Hutchings PM. Arteriolar rarefaction in the conjunctiva of human essential hypertensives. Microvasc Res. 1978;16(3):369–372. Doi: 10.1016/0026-2862(78)90070-5.
6. Sullivan JM, Prewitt RL, Josephs JA. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. Hypertension. 1983;5(6):844–851. Doi: 10.1161/01.hyp.5.6.844.
7. Bosch AJ, Harazny JM, Kistner I, Friedrich S, Wojtkiewicz J, Schmieder RE. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild-moderate hypertension. BMC Cardiovasc Disor. 2017;17:300. Doi: 10.1186/s12872-017-0732-x.
8. Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel HT, Reim M. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. Hypertension. 1994;23(4):464–467. Doi: 10.1161/01.hyp.23.4.464.
9. Martini R, Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;70(2):213–229. Doi: 10.3233/CH-189903.
10. Low DA, Jones H, Cable NT, Alexander LM, Kenney WL. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. Eur J Appl Physiol. 2020;120:1–16. Doi: 10.1007/s00421-019-04246-y.
11. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. Reg. Circ. Microcirc. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
12. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. Microcirculation. 1997;4(3):329–340. Doi: 10.3109/10739689709146797.
13. Фабрикантов О. Л., Проникина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // Сиб. науч. журн. – 2018. – Т. 38, № 2. – С. 62–67. [Fabrikantov OL, Pronichkina MM. Capillaroscopic parameters of microcirculation of the nail bed (review). Siberian Scientific Journal. 2018;38(2):62–67. (In Russ.)]. Doi: 10.15372/SSMJ20180210.
14. Hahn M, Klysz T, Jünger M. Synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity in capillaries of human skin. J. Invest. Dermatol. 1996;106(6):1256–1259. Doi: 10.1111/1523-1747.ep12348955.
15. Meyer MF, Rose CJ, Hülsmann J-O, Schatz H, Pfohl M. Impaired 0.1-Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neu-

ropathy in diabetes. *Microvasc Res.* 2003;65(2):88–95. Doi: 10.1016/s0026-2862902000015-8.

16. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Реферат. кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Reg. Circ. Microcirc.* 2010;9(1):49–60. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.

17. Eichna LW, Brodley J. Capillary blood pressure in man. Direct measurements in the digits of normal and hypertensive subjects during vasoconstriction and vasodilatation variously induced. *J Clin Invest.* 1942;21(6):711–729. Doi: 10.1172/JCI 101347.

18. Tooke JE, Williams SA. Capillary blood pressure. *Adv Exp Med Biol.* 1987;220:209–214. Doi: 10.1007/978-1-4613-1927-6_37.

19. Williams SA, Boolell M, MacGregor GA., Smaje LH., Wasserman SM., Tooke JE. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1990;79(1):5–8. Doi: 10.1042/cs0790005.

20. James MA, Tullett J, Hemsley AG, Shore AC. Effects of aging and hypertension on the microcirculation. *Hypertension.* 2006;47(5):968–974. Doi: 10.1161/10.1161/01.HYP.0000209939.05482.61.

21. Гурфинкель Ю. И., Макеева О. В., Острожинский В. А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // Функциональная диагностика. – 2010. – Т. 2. – С. 18–25. [Gurfinkel' JuI, Makeeva OV, Ostrozhinskij VA. Features of microcirculation, endothelial function and pulse wave velocity in patients with initial stages of arterial hypertension. *Functional diagnostics.* 2010;2:18–25. (In Russ.)].

22. Kanischeva E, Fedorovich A, Loukianov M, Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60–80 years. *J Hypertens.* 2010;28 (Suppl. A):E182.

23. Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(6):501–503. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00278.x.

24. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(2):265–268.

25. Antonios TFF, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(4):998–1001. Doi: 10.1161/01.hyp.33.4.998.

26. Serne EH, Gans ROB, terMaaten JC, Tangelder GJ, Donker AJM, Stehouwer CDA. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension.* 2001;38(2):238–242. Doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.

27. Antonios TFF, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension.* 1999;34(4 Pt 1):655–658. Doi: 10.1161/01.hyp.34.4.655.

28. Antonios TFF, Rattray FM, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart.* 2003;89(2):175–178. Doi: 10.1136/heart.89.2.175.

29. Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M, Levy BI, Tibirica E. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2006;19(5):477–483. Doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.021.

30. Debbabi H, Bonnin P, Levy BI. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010;23(10):1136–1143. Doi: 10.1038/ajh.2010.115.

31. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, Muiesan ML, Paini A, Duse S, La Boria E, Semeraro F, Cancarini A, Rosei CA, Sarkar A, Ruggeri G, Caimi L, Ricotta D, Rizzoni D, Rosei EA. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *Journal Hypertension.* 2014;32(3):565–574. Doi: 10.1097/HJH.0000000000000067.

32. Penna GL, Garbero RF, Neves MF, Oigman W, Bottino DA, Bouskela E. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63(5):613–618. Doi: 10.1590/s1807-59322008000500008.

33. Kaiser SE, Sanjuali AF, Estato V, Gomes MB., Tibirica E. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals. *Microcirculation.* 2013;20(8):703–716. Doi: 10.1111/micc.12067.

34. Farkas K, Kolossvary E, Jarai Z, Nemcsik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):97–102. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.015.

35. Васильев А. П., Стрельцов Н. Н., Секисова М. А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностические значения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 14–19. [Vasilyev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, Malishevskiy MV, Samoylova IV. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(5):14–19. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2011-5-14-19.

36. Lindstedt IH, Edvinsson ML, Edvinsson L. Reduced responsiveness of cutaneous microcirculation in essential hypertension – a pilot study. *Blood Press.* 2006;15(5):275–280. Doi: 10.1080/08037050600996586.

37. Gryglewska B, Necki M, Zelawski M, Cwynar M, Baron T, Mrozek M, Grodzicki T. Local heat stress and skin flowmotion in subjects with familial predisposition or newly diagnosed hypertension. *Blood Press.* 2010;19(6):366–372. Doi: 10.3109/08037051.2010.488053.

38. Gryglewska B, Necki M, Zelawski M, Cwynar M, Baron T, Mrozek M, Grodzicki T. Fractal dimension of skin microcirculation in subjects with familial predisposition or newly diagnosed hypertension. *Cardiol J.* 2011;18(1):26–32.

39. Smith CJ, Santhanam L, Bruning RS, Stanhewicz A, Bercowitz DE, Holowatz LA. Upregulation of iNOS contributes to attenuated cutaneous vasodilation in essential hypertensive humans. *Hypertension.* 2011;58(3):935–942. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178129.

40. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Preven Rehabil* 2011;18(6):775–789. Doi: 10.1177/1741826711398179.

41. Rossi M, Taddei S, Fabbri A, Tintiri G, Credidio L, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A, Guisti C. Cutaneous vasodilation to acetylcholin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29(3):406–411. Doi: 10.1097/00005344-199703000-00015.

42. Holowatz LA, Kenney WL. Up-regulation of arginase activity contributes to attenuated reflex cutaneous vasodilatation in hypertensive humans. *J Physiology*. 2007;581(Pt 2):863–872. Doi: 10.1113/jphysiol.2007.128595.
43. Bruning RS, Kenney WL, Alexander LM. Altered skin flow motion in hypertensive humans. *Microvasc Res*. 2015; 97:81–87. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.01.001.
44. Ticcinelli V, Stankovski T, Latsenko D, Bernjak A, Bradbury AE, Gallagher AR, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Coherence and coupling functions reveal microvascular impairment in treated hypertension. *Front Physiol*. 2017;8:749. Doi: 10.3389/fphys.2017.00749.
45. Craighed DH, Smith CJ, Alexander LM. Blood pressure normalization via pharmacotherapy improves cutaneous microvascular function through NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Microcirculation*. 2017;24(7). Doi: 10.1111/micc.12382.
46. Sieg-Dobrescu D, Burnier M, Hayoz D, Brunner H-R, Waerber B. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response. *J Hypertens* 2001;19(8):1387–1382. Doi: 10.1097/00004872-200108000-00006.
47. Vuilleumit P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens*. 2002;20(9):1753–1757. Doi: 10.1097/00004872-200209000-00018.
48. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Melillo E, Mariani M. Amlodipin, Enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):621–625. Doi: 10.1161/01.hyp.35.2.621.
49. Gryglewska B, Necki M, Cwynar M, Baron T, Grodzicki T. Neurogenic and myogenic resting skin blood flow motion in subjects with masked hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):551–558.
50. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011;29(8):1569–1576. Doi: 10.1097/HJH.0b013e328348b653.
51. Fedorovich AA, Rogoza AN, Chikhladze NM. Characteristics of functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential arterial hypertension. *Microvasc Res*. 2014;93:105–113. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.04.005.
52. Функциональное состояние артериоларных микро-сосудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью / А. А. Федорович, Ш. Б. Гориева, А. Н. Рогоза, Н. М. Чихладзе // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 45–60. [Fedorovich AA, Gorieva SB, Rogoza AN, Chikhladze NM. Functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential hypertension. *Reg. Circ. Microcirc*. 2014;13(3):45–60. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-45-60.
53. Федорович А. А., Рогоза А. Н., Бойцов С. А. Взаимосвязь функции артериоларного и венуларного отделов сосудистого русла с дилататорным резервом и параметрами центральной гемодинамики // Функцион. диагностика. – 2009. – Т. 1. – С. 14–22. [Fedorovich AA, Rogoza AN, Boytsov SA. Relationship of the functional state of arteriolar and venular parts of the vascular bed of the skin to the level of blood pressure. *Funct. diagnostics*. 2009;1:14–22. (In Russ.)].
54. Popoff NW. The digital vascular system – With reference to the state Glomus in inflammation Arteriosclerotic gangrene, diabetic gangrene trombo-angiitis obliterans and supernumerary digits in man. *Arch. Pathol*. 1934;18:295–330.
55. Lossius K, Eriksen M, Walloe L. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. *J. Physiol*. 1993;460:641–655. Doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019491.
56. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, Л. В. Васильева, В. В. Матвеев, Н. А. Колесниченко // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 6. – С. 746–751. [Podzolkov VI, Vasil'eva LV, Matveev VV, Kolesnichenko NA. Sex characteristics of the microcirculation in healthy subjects and in patients with the first degree arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):746–451. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.
57. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res*. 2002;53(1):271–276. Doi: 10.1016/s0008-6363(01)00450-3.

Информация об авторах

Королев Андрей Игоревич – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kakandrey@list.ru, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник Лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: drapkina@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Authors information

Korolev Andrey I. – postgraduate student, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: kakandrey@list.ru, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Fedorovich Andrey A. – PhD, senior research officer of the development of fundamental and applied aspects of obesity, «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine», senior research officer of the laboratory of physiology of the cardiorespiratory system and baromedicine Research Center Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (IBMP), Moscow, Russia, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Gorshkov Alexander Yu. – PhD, researcher officer of the development of fundamental and applied aspects of obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Drapkina Oksana M. – Grand Dr. of Medical Sciences, professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: drapkina@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

УДК 616-002-008.953-091

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-11-17

М. И. МИХАЙЛИЧЕНКО, К. Г. ШАПОВАЛОВ,
В. А. МУДРОВ, С. А. ФИГУРСКИЙ, С. И. МИХАЙЛИЧЕНКО

Особенности нарушений микроциркуляции и межклеточных взаимодействий при местной холодовой травме

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «А»
e-mail: pochta@chitgma.ru

Статья поступила в редакцию 02.10.19; принята к печати 24.01.20

Резюме

Цель – оценить нарушения микроциркуляции, иннервации и межклеточных взаимодействий в зависимости от тяжести и сроков холодового поражения тканей. **Материалы и методы.** Объект исследования – 50 больных с местной холодовой травмой нижних конечностей III–IV степени, а также их кровь. Больные распределялись на две группы в зависимости от периода клинического течения: на 5-е и 30-е сутки холодовой травмы. Одновременно пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня поражения. 1-я группа – отморожения только пальцев. 2-я группа – пациенты, у которых граница поражения распространялась на предплюсну и плюсну. Пострадавшие с холодовой травмой проксимальных сегментов нижних конечностей составили 3-ю группу. Исследования проводили на 5-е сутки с момента травмы. Оценивали феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования и амплитуда М-ответа. **Результаты.** У пострадавших с местной холодовой травмой отмечалось повышение адгезивной способности кровяных пластинок к лимфоцитам, которое достоверно снижалось на 30-е сутки. На 5-е сутки число лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток возрастало в 2,2 раза, а степень адгезии – в 1,7 раза. У пациентов на 5 сутки травмы значение М-ответа снижено в 1,7, выявленные изменения сохранялись и на 30-е сутки. У больных с отморожениями только пальцев конечностей процент ЛТА повышался в 1,3 раза, а степень адгезии – в 1,5 раза. Регистрируемые ЭНМГ потенциалы снижались в 1,7 раза. У пациентов 2-й группы способность тромбоцитов к адгезии с лимфоцитами возрастала в 1,6 раза, причем среднее число пластинок, которые участвовали в розеткообразовании, увеличивалось в 2,1. Регистрируемые ЭНМГ-потенциалы снижались в 2,5 раза. У больных с максимальным уровнем поражения тканей холодом способность лимфоцитов и пластинок к адгезии увеличивалась в 3 раза, а степень адгезии – в 3,5 раза, амплитуда М-ответа снижалась в 2,6 раза. **Выводы.** У пациентов с местной холодовой травмой в крови увеличивается способность к адгезии тромбоцитов к лимфоцитам. Повышение числа ЛТА и степени ЛТА пропорционально уровню поврежденных холодом тканей. У пострадавших с отморожениями регистрируется резкое снижение амплитуды М-ответа, которое усугубляется с возрастанием уровня поврежденных тканей. При местной холодовой травме максимальные отклонения активности лимфоцитарно-пластиночных взаимодействий и амплитуды М-ответа электронейромиографии регистрировались в ранние сроки с момента криповреждения.

Ключевые слова: местная холодовая травма, нарушения микроциркуляции, электронейромиография, дисфункция эндотелия

Для цитирования: Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А., Фигурский С. А., Михайличенко С. И. Особенности нарушений микроциркуляции и межклеточных взаимодействий при местной холодовой травме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):11–17. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-11-17.

UDC 616-002-008.953-091

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-11-17

М. I. MIKHAILICHENKO, K. G. SHAPOVALOV,
V. A. MUDROV, S. A. FIGURSKI, S. I. MIKHAILICHENKO

Features of disturbances of microcirculation and intercellular interactions in local cold injury

Chita state medical Academy, Chita, Russia
39 «A», Gorky str., Chita, Russia, 672000
e-mail: pochta@chitgma.ru

Received 02.10.19; accepted 24.01.20

Summary

The aim of the work is to evaluate microcirculation, innervation and intercellular interactions depending on the severity and timing of cold tissue lesions. **Materials and methods.** 50 patients with III–IV degree of lower extremities local cold injury, as well as their blood were explored. Patients were divided into two groups depending on the period of clinical course: 5 and 30 days of cold injury. At the same time, the patients were divided into 3 groups according to the level of the

lesion. The 1 group patients had only fingers frostbitten. Group 2 – patients had lesion boundary extended to the metatarsals and metatarsals. Patients with cold trauma of the proximal segments of the lower extremities belonged to group 3, had the damage level limited by the lower third of the low leg in the most cases. Studies in these groups were carried out on the 5th day after the injury. The phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation and the amplitude of M-response were evaluated. *Results.* In patients with frostbite, the increased adhesive ability of blood platelets to lymphocytes, was significantly decreased by 30 days. By the day 5, the number of lymphocyte-platelet rosettes increased 2.2 times, and the degree of adhesion 1.7 times. By the day 5 of the injury, the value of the M-response was reduced by 1.7, and the detected changes were preserved for day 30. In patients with fingers frostbitten, the percentage of LTA increased by 1.3 times, and the degree of adhesion by 1.5 times. Registered ENMG potentials decreased by 1.7 times. In group 2, the ability of platelets to adhere to lymphocytes increased by 1.6 times, and the average number of plates participated in rosette formation increased by 2.1. The registered ENMG potentials decreased by 2.5 times. In patients with the maximum level of cold tissue damage, the adhesive ability of lymphocytes and platelets increased by 3 times, and the degree of adhesion increased by 3.5 times, the amplitude of the M-response decreased by 2.6 times. *Conclusions.* The patients with local cold injury have been demonstrated the increasing of the platelets ability to adhesion to lymphocytes. The increasing of the number and degree of LTA was proportional to the level of tissues damaged by cold. Also, patients with frostbite had a sharp decreasing of in the amplitude of the M-response (motor response), which was getting worse with the increasing of severity of tissue damage. In the case of local cold injury, the maximum activity deviations in the activity of lymphocytic-lamellar interactions and the m-response amplitude of the electroneuromyography were recorded in the early period of cold injury, with a tendency to restore the wound process on the 30th day.

Keywords: local cold injury, disturbance of microcirculation, electroneuromyography, endothelial dysfunction

For citation: Mikhailichenko M. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A., Figurski S. A., Mikhailichenko S. I. Features of disturbances of microcirculation and intercellular interactions in local cold injury. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):11–17. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-11-17.

Введение

Воздействие низких температур может изменять структуру мембран клеток, активировать гемостаз, повреждать эндотелий либо нарушать его секреторную функцию [1–3]. Реализация механизмов защиты при повреждении стенки сосудов сопровождается повышением адгезивной активности кровяных пластинок к лимфоцитам (так называемый феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА)) [4].

Как правило, при холодовой альтерации происходит нарушение микроциркуляции и индукция выраженной дисфункции эндотелия, а в комплексе с экстремально низкими температурами локальный кровоток может полностью останавливаться [1, 5]. В настоящее время эндотелий рассматривается как нейроэндокринный орган [4, 7, 8], который выполняет ряд функций: регуляцию тромбогенности и тромборезистентности, тонуса и роста сосудов, а также адгезии лейкоцитов к стенке сосудов и иным клеткам. Известно, что среди механизмов развития деструкции при отморожениях важное место занимают процессы альтерации эндотелия параллельно с его дисфункцией [5], так как эндотелиальные клетки сосудов, ввиду высокой дифференцировки, максимально чувствительны к любому повреждению [9]. При этом наблюдаются серьезные сдвиги свертывающей системы крови, фибринолиза и нарушения тканевого обмена [2, 4]. Дисфункция эндотелия и, как следствие, нарушения гемостаза у пациентов с местной холодовой травмой сохраняются в течение длительного срока, что отражается в негативном течении раневого процесса, наличии трофических нарушений и, зачастую, стойкой инвалидизации [6].

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия занимает важное место в течении защитных и репаративных процессов [3]. Тромбоциты участвуют в формировании коагратов, способствуют миграции лимфоцитов и их фиксации на поврежденной поверхности сосудистой стенки, что позволяет им противостоять силе сдвига протекающей жидкости (A. Solpov et al.,

2006). Соответственно, снижение скорости кровотока в поврежденной конечности, которое наблюдается у всех пациентов с местной холодовой травмой [8, 11, 12], провоцирует резкое повышение миграции форменных элементов в интерстиций с усугублением отека и вторичной альтерацией тканей [13]. Нарушения межклеточных взаимодействий интегрально отражают состояние гемостаза, эндотелия и микроциркуляции. Многочисленными работами Ю. А. Витковского и др. (2006) доказано, что лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия является общобиологическим процессом. Ее роль в условиях нормы пока еще не достаточно изучена. В то же время при различных патологических состояниях образующиеся лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты принимают непосредственное участие в протекании местных иммунологических и гемостатических реакций, а также репаративных процессах, направленных на восстановление поврежденных тканей и стабилизацию микроциркуляторного кровотока.

При холодовой альтерации особо уязвимыми оказываются дистальные отделы периферической нервной системы [3, 5]. Поражаются сенсорные, моторные и автономные нервные волокна. В связи с этим происходит деградация мягкотканых структур пораженного сегмента, активация артериовенозных шунтов с перераспределением кровотока, деминерализацией костного каркаса пораженных сегментов и, как следствие, формированием стойких трофических нарушений [10].

Цель работы – оценить нарушения микроциркуляции, иннервации и межклеточных взаимодействий в зависимости от тяжести и сроков холодовой травмы тканей.

Материалы и методы исследования

В работе с людьми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964). Объектом исследования являлись 50 больных с местной холодовой

Таблица 1

Динамика лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и ЭНМГ у пострадавших с отморожениями (M±SD)

Table 1

Dynamics of lymphocyte-platelet adhesion and ENMG in patients with frostbite (M±SD)

Показатель	Контроль (n=15)	5-е сутки с момента травмы	30-е сутки с момента травмы
Процент адгезии	14,0±2,14	32,3±4,8, p<0,001	19,1±0,9, p<0,001, p ₁ <0,001
Степень адгезии	2,03±0,16	7,2±0,5, p<0,001	5,1±0,2, p<0,001, p ₁ <0,001
Амплитуда М-ответа, мВ	4,09±0,54	0,4±0,01, p<0,001	0,8±0,02, p<0,001, p ₁ <0,001

Примечание: p – достоверность разницы показателей относительно контроля; p₁ – достоверность разницы показателей относительно предыдущего периода.

травмой нижних конечностей III–IV степени, а также их кровь. Возраст пострадавших варьировал от 16 до 50 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в областном центре термической травмы на базе Городской клинической больницы № 1 г. Читы в 2016–2018 гг. Больные распределялись на две группы в зависимости от периода клинического течения: на 5-е и 30-е сутки холодовой травмы.

Одновременно пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня поражения. 1-я группа – отморожения только пальцев (n=15). 2-я группа – пациенты, у которых граница поражения распространялась на предплюсну и плюсну (n=17). Пострадавшие с холодовой травмой проксимальных сегментов нижних конечностей составили 3-ю группу, уровень поражения в большинстве случаев ограничивался нижней третью голени (n=13). Исследования в этих группах проводили на 5-е сутки с момента травмы. В ходе исследования 5 пациентов исключены ввиду выявления у последних гемодинамически значимого стеноза атеросклеротического генеза артерий нижних конечностей.

Контрольные данные получены при обследовании 15 здоровых идентичных по возрасту добровольцев. Оценку ЛТА и данных электронейромиографии (ЭНМГ) проводили на 5-е и 30-е сутки с момента травмы.

Феномен ЛТА определяли оригинальным методом Ю. А. Витковского и др. (1999) в крови пострадавших и здоровых людей.

С помощью аппарата «Нейро-ВМП» научно-медицинской фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново) проведено исследование накожной стимуляционной электронейромиографии пораженной конечности импульсами в диапазоне 10–35 мА, продолжительностью 200–300 мс. При исследовании регистрирующий активный электрод располагали на 5 см ниже бугристости большеберцовой кости и на 1 см латеральнее гребня большеберцовой кости, регистрирующий референтный электрод располагали на 6 см ниже активного регистрирующего электрода, в проекции сухожилия передней большеберцовой мышцы. Регистрация проводилась с *m. Tibialis anterior*, иннервирующий нерв – *n. Peroneus profundus*. Точка стимуляции – на 2 см латеральнее бугристости большеберцовой кости. Исследовали параметры М-ответа в области пораженной конечности по стандартной методике.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась

с помощью пакета программ IBM «SPSS Statistics Version 25.0» (2017). Полученные данные представлены в виде медианы, средней величины и доверительного интервала. Учитывая численность исследуемых групп – менее 50, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения показателей, распределение которых отличалось от нормального, использован непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счет сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела – Уоллиса с последующим определением уровня значимости p. Учитывая выявление различий при сравнении всех исследуемых групп с помощью критерия Краскела – Уоллиса, для более точного описания наблюдаемых тенденций использован критерий Манна – Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Учитывая отсутствие нормального распределения, для оценки связи между двумя показателями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Исходя из полученного значения ρ определена теснота связи по шкале Чеддока и ее направление (прямая или обратная). В последующем рассчитывали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости. Прогностическая модель построена путем нелинейного регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

На 5-е сутки с момента холодовой альтерации, на фоне большого числа пораженных холодом клеток и частичного восстановления кровотока в поврежденном сегменте, регистрируются выраженные отклонения межклеточных взаимодействий, периферической иннервации и, как следствие, выраженное снижение микроциркуляторного кровотока.

У всех пострадавших с местной холодовой травмой отмечалось повышение адгезивной способности кровяных пластинок к лимфоцитам, которое затем достоверно снижалось на 30-е сутки (p₁<0,05) (табл. 1). На 5-е сутки число лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток возрастало относительно контроля в 2,2 раза (p<0,05), а степень адгезии – в 1,7 раза (p<0,05). Это происходило за счет перенесенного воздействия низких температур на клетки крови и

Таблица 2

Показатели ЭНМГ и ЛТА у пациентов в зависимости от уровня пораженных тканей

Table 2

Indicators of ENMG and LTA in patients depending on from the level of affected tissues

Группа	Процент адгезии	Степень адгезии	Амплитуда М-ответа, мВ
Контроль (n=15)	14,00±2,14 (95 % ДИ 12,9–14,5)	2,03±0,16 (95 % ДИ 1,99–2,02)	4,09±0,54 (95 % ДИ 4,01–4,38)
1-я (n= 15)	18,03±4,23 (95 % ДИ 14,9–19,2), p<0,001	2,97±0,71 (95 % ДИ 2,59–3,43), p<0,001	1,42±0,38 (95 % ДИ 1,19–1,44), p<0,001
2-я (n= 17)	22,01±4,01 (95 % ДИ 20,4–23,6), p<0,001, p ₁ <0,001	4,19±0,81 (95 % ДИ 3,69–4,41), p<0,001, p ₁ <0,001	1,02±0,32 (95 % ДИ 0,79–1,03), p<0,001, p ₁ <0,001
3-я (n= 13)	41,02±5,81 (95 % ДИ 37,7–46,2), p<0,001, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	7,41±1,19 (95 % ДИ 6,68–8,13), p<0,001, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	0,42±0,13 (95 % ДИ 0,34–0,5), p<0,001, p ₁ <0,001, p ₂ <0,001

П р и м е ч а н и е: p – достоверность разницы показателей относительно контроля; p₁ – достоверность разницы показателей относительно 1-й группы больных; p₂ – достоверность разницы показателей относительно 2-й группы больных.

эндотелий, повреждения гликокаликса, а также в результате общей реакции организма на альтерацию и значительное обнажение субэндотелиального матрикса [7, 8, 11]. На 5-е сутки феномен ЛТА достигал максимальной выраженности относительно контроля. Это можно объяснить тем, что в указанные сроки с момента поражения регистрируется пиковое значение дисфункции эндотелия, которое, помимо формирования клеточных коагратов, реализуется и в значительном повышении концентрации молекул межклеточной адгезии, резком возрастании уровня большинства провоспалительных цитокинов, а также агрегационной способности тромбоцитов [13]. Агрегация кровяных пластинок – базовый момент в нарушении микроциркуляции и, как следствие, потенцировании вторичной альтерации. Активация тромбоцитов отчасти наступает за счет GP-рецепторов и прочих молекул межклеточной адгезии. Происходит формирование порочного круга, и мы полагаем, что подобного рода механизмы имеют существенное значение в патогенезе местной холодовой травмы.

При оценке состояния периферической иннервации в зоне тканей, которые подвергались холодовому воздействию, обнаружено, что ЭНМГ-потенциалы значительно изменялись. Так, у пациентов на 5-е сутки травмы значение амплитуды М-ответа снижено в 1,7 (p<0,001), причем выявленные изменения сохранялись и на 30-е сутки – в 1,3 раза (p<0,001) относительно контроля. Это указывает на стойкость дегенеративных изменений нервной ткани.

Установлена обратная взаимосвязь между показателями ЛТА и показателем ЭНМГ у пациентов с местной холодовой травмой в разные периоды заболевания (r=–0,7), отражающая параллельно протекающие процессы альтерации периферической нервной и сосудистой системы конечностей. Происходит выключение или нарушение кровообращения периферии, а также тканевой перфузии, что, вне всякого сомнения, ведет к поражению периферических нервов и, как

следствие, угнетению периферической иннервации. Хотя нельзя исключить и первичное повреждение периферических нервов действием холода, с последующими нарушениями регуляторной и трофической иннервации. Данный вопрос в современной литературе практически не освещен и требует уточнения [3, 8, 13]. Также необходимо указать и наличие отека (дисбаланс Старлинга) в очаге альтерации и в перифокальных тканях, который, хоть и является патогенетически обоснованной и целесообразной реакцией организма на повреждение, но косвенно создает неблагоприятные условия для функционирования периферических нервов вследствие реализации многоуровневых межклеточных взаимодействий [10, 12]. Клиническим подтверждением нарушений периферической иннервации являются и отдаленные последствия местной холодовой травмы. К ним относятся широко распространенные у реконвалесцентов парестезии, нарушения чувствительности и снижение функции пораженной конечности [10].

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между объемом пораженных тканей и процентом адгезии равен 0,862. Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая (рис. 1).

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между объемом пораженных тканей и степенью адгезии равен 0,929. Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая (рис. 2).

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между объемом пораженных тканей и амплитудой М-ответа равен –0,926. Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая (рис. 3).

У пострадавших с холодовой травмой по мере возрастания массива повреждения тканей конечностей усиливалась способность тромбоцитов к адгезии с лимфоцитами, а биоэлектрическая активность мышц

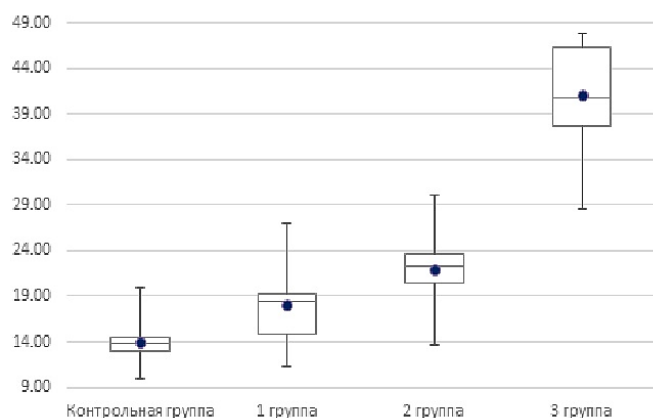


Рис. 1. Значение процента адгезии в исследуемых группах
Fig. 1. Value of adhesion percentage in the studied groups

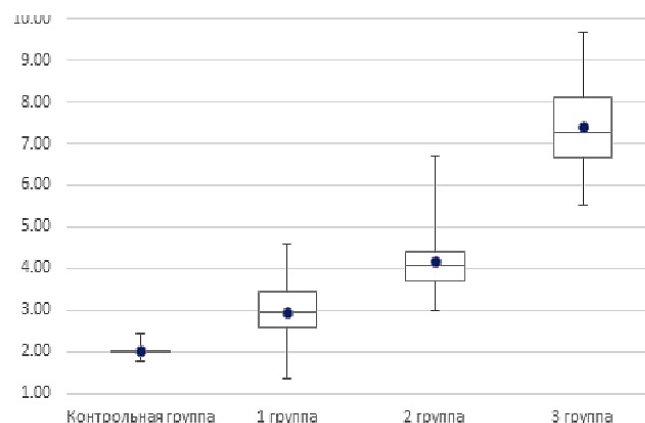


Рис. 2. Значение степени адгезии в исследуемых группах
Fig. 2. The value of the degree of adhesion in the study groups

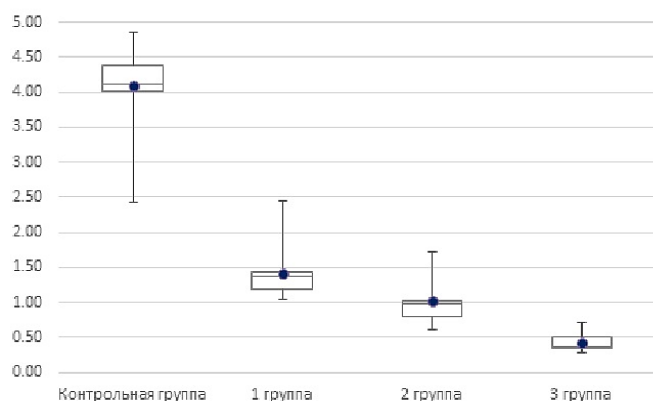


Рис. 3. Значение амплитуды М-ответа в исследуемых группах
Fig. 3. The value of the M-response amplitude in the studied groups

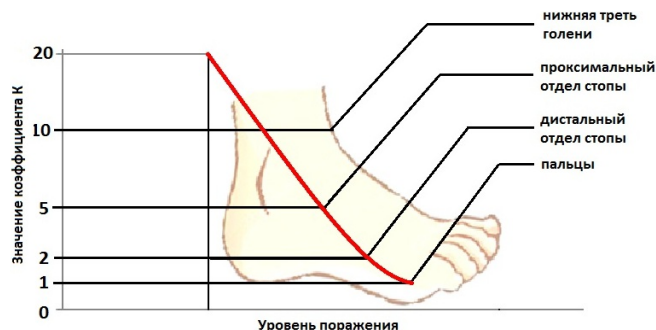


Рис. 4. Оценка взаимосвязи значения коэффициента К и уровня поражения тканей дистальных сегментов нижних конечностей
Fig. 4. Assessment of the relationship between the K coefficient and the level of tissue damage in the distal segments of the lower extremities

снижалась (рис. 1–3). У больных с отморожениями только пальцев конечностей процент ЛТА повышался в 1,3 раза ($p < 0,05$), а степень адгезии – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Регистрируемые ЭНМГ-потенциалы снижались в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Установлено, что у пациентов 2-й группы относительно контроля способность тромбоцитов к адгезии с лимфоцитами возрастала в 1,6 раза ($p < 0,001$), причем среднее число пластинок, которые участвовали в розеткообразовании, увеличивалось в 2,1 раза ($p < 0,001$). Одновременно регистрируемые ЭНМГ-потенциалы снижались в 2,5 раза ($p < 0,05$). Кроме того, по сравнению с показателями пострадавших с минимальным объемом пораженных низкими температурами тканей, процент ЛТА повышался в 1,2 раза ($p_1 < 0,05$), а степень адгезии возрастала в 1,4 раза ($p_1 < 0,05$). При этом регистрируемые ЭНМГ-потенциалы снижались в 1,1 раза ($p < 0,05$).

У больных с максимальным уровнем поражения тканей холодом по сравнению с контрольными значениями способность лимфоцитов и пластинок к адгезии увеличивалась в 3 раза ($p < 0,001$), а степень адгезии – в 3,5 раза ($p < 0,001$), регистрируемая амплитуда М-ответа снижалась в 2,6 раза ($p < 0,05$). Примечательно, что относительно пациентов с минимальной тяжестью отморожения процент ЛТА больше в 2,3 раза ($p_1 < 0,001$), а среднее число пластинок, участвовавших в розеткообразовании, – в 2,3 раза ($p_1 < 0,001$). Регист-

рируемая амплитуда М-ответа снижалась в 1,7 раза ($p < 0,05$). Наконец, по сравнению с параметрами больных 2-й группы, способность лимфоцитов к адгезии с тромбоцитами больше в 1,8 раза ($p_2 < 0,001$), а степень адгезии – в 1,7 раза ($p_2 < 0,001$). Амплитуда моторного ответа снижалась в 2,0 раза ($p < 0,05$).

На основании уравнения нелинейной регрессии, в которое были включены параметры ЛТА и ЭНМГ, определена закономерность, выражающаяся формулой: $K = 0,04 \cdot PA \cdot DA / AMR$, где PA (percent of adhesion) – процент адгезии; DA (degree of adhesion) – степень адгезии; AMR (amplitude of M-response) – амплитуда М-ответа (мВ). При значениях коэффициента К более 1,0 прогнозируется отморожение на уровне пальцев, более 2,0 – на уровне дистального сегмента стопы, более 5,0 – на уровне проксимального сегмента стопы, более 10 – на уровне нижней трети голени. Коэффициент корреляции между уровнем поражения тканей нижних конечностей и значением коэффициента К составляет 0,792. Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая. Коэффициент детерминации R^2 равен 0,628. Скорректированный R^2 равен 0,622. Учитывая результаты статистического анализа, можно считать разработанную модель приемлемой для прогнозирования объема поражения тканей при отморожении дистальных сегментов нижних конечностей (рис. 4).

По всей видимости, увеличение объема альтерации провоцирует значительное повреждение сосудистой стенки и обнажение субэндотелиального матрикса или тканевого фактора. В ответ на это активируется все большее число тромбоцитов, что влечет за собой повышение числа образующихся коагратов и степени адгезии. По современным представлениям [11], тромбоциты являются клетками воспаления. В связи с этим процессы экссудации в очаге повреждения также значительно активизируются, что влечет за собой нарушение иннервации пораженного участка.

Холодовое повреждение прямо и косвенно инициирует изменения состояния микроциркуляции, которые в последующем приводят к дистрофическим процессам в пораженном сегменте конечности, в том числе в периферических нервах и их окончаниях [1, 2, 5]. Но и альтерация нервов тоже, вероятно, способна вызывать нарушения трофической иннервации, а также способствовать срывам механизмов локальной нейрометаболической регуляции. Известно, что при отморожениях, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, фиксируются изменения максимальных амплитуд колебаний кровотока в нейрогенном диапазоне. Причем данные сдвиги находятся в зависимости как от сроков с момента альтерации, так и от массива повреждения тканей [10, 12].

Таким образом, при местной холодовой травме регистрируются выраженные изменения состояния периферического и, в особенности, микроциркуляторного кровотока и иннервации, которые, вероятно, вносят существенный вклад в характерное для данного вида травмы затяжное неблагоприятное течение раневого процесса, развитие вторичных гнойно-септических и трофических осложнений с длительной и стойкой утратой трудоспособности пострадавших.

Выводы

1. У пациентов с местной холодовой травмой в крови увеличивается способность к адгезии тромбоцитов к лимфоцитам. Повышение числа ЛТА и степени ЛТА пропорционально уровню поврежденных холодом тканей.

2. У пострадавших с отморожениями регистрируется резкое снижение амплитуды М-ответа (моторного ответа), которое усугубляется с возрастанием уровня поврежденных тканей.

3. У больных с местной холодовой травмой максимальные отклонения активности лимфоцитарно-пластиночных взаимодействий и амплитуды М-ответа электронейромиографии регистрировались в ранние сроки с момента криоповреждения, с тенденцией к восстановлению на 30-е сутки течения раневого процесса.

4. У больных с местной холодовой травмой имеется прямая связь между уровнем пораженных тканей и ЛТА, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая.

5. У пациентов с отморожениями установлена обратная связь между уровнем пораженных тканей и амплитудой М-ответа, сила связи по шкале Чеддока – высокая.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Сизоненко В. А. Классификация холодовой травмы // Забайк. мед. журн. – 2014. – Т. 4. – С. 54–59. [Sizonenko VA. Classification of cold injury. Zabaikalsky Medical Journal. 2014;4:54–59. (In Russ.).]
2. Николаев В. М., Алексеев Р. З., Федорова С. А. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов в организме больных холодовой травмой // Якут. мед. журн. – 2018. – Т. 2, № 62. – С. 34–38. [Nikolaev VM, Alekseev RZ, Fedorova SA. Intensity of free radical oxidation of lipids in the body of patients with cold trauma. Yakut medical journal. 2018;2(62):34–38. (In Russ.).]
3. Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г., Михайличенко С. И. Изменения агрегации тромбоцитов у больных с криотравмой // Хирург. практика. – 2011. – Т. 3. – С. 21–23. [Mikhailichenko MI, Shapovalov KG, Mikhailichenko SI. Changes of platelet aggregation in patients with create vol. Surgical practice. 2011;3:21–23. (In Russ.).]
4. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С. 745–753. [Vitkovsky YA, Kuznik BI, Solpov AV. Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion. Medical immunology. 2006;8(5–6):745–753. (In Russ.).]
5. Винник Ю. С., Юрьева М. Ю., Теплякова О. В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. – 2014. – Т. 22, № 31. – С. 21–23. [Vinnik YS, Yurieva MY, Teplyakova OV, Salmina AB, Tretyakova NG. The value of endothelial dysfunction in the pathogenesis of local cold injury. Russian medical journal. Medical review. 2014;22(31):21–23. (In Russ.).]
6. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). // Артер. гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (review). Hypertension. 2017;23(2):88–102. (In Russ.).] Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
7. Сизоненко В. А. Холодовая травма // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 98–101. [Sizonenko VA. Cold injury. Bul. East Siberian Scientific Center SB RAMN. 2007;(4):98–101. (In Russ.).]
8. Шапкин Ю. Г., Гамзатова П. К., Стекольников Н. Ю. Эндотелиальная дисфункция в отдаленном периоде холодовой травмы // Вестн. эксперим. и клин. хир. – 2014. – № 4. – С. 359–363. [Shapkin YG, Gamzatov PK, Stekolnikov NY. Endothelial dysfunction in there mote period of cold injury. Bulletin of experimental and clinical surgery. 2014;(4):359–363. (In Russ.).]
9. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Бурдинский Е. Н. Изменения сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2008. – № 5. – С. 67–68. [Shapovalov KG, Sizonenko VA, Burdinski EN. Changes in vascular tone and indicators of microcirculation in frostbite of the lower extremities. Grekov's Bulletin of Surgery. 2008;(5)67–68. (In Russ.).]
10. Руюткина Л. А., Руюткин Д. С. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы // Мед. совет. – 2018. – № 4. – С. 28–35. [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Pancreatogenic diabetes mellitus/diabetes mellitus type 3C: current status

problems. *Medical advice*. 2018;(4):28–35. (In Russ.). Doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-28-35.

11. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с. [Ketlinski SA, Simbirtsev AS. *Cytokines*. SPb, Foliant, 2008:552. (In Russ.)].

12. Целуйко С. С., Заболотских Т. В., Дудариков С. А. и др. Действие холода на организм. Криопротекторы и средства противоишемической защиты тканей // Якут. мед. журн. – 2018. – Т. 2, № 62. – С. 48–55. [Tseluyko SS, Zabolotskikh TV, Dudnikov SA, Krasavina NP, Korneeva LS. *The Effect of cold on the body. Cryoprotectants and means of anti-ischemic protection of fabrics*. Yakut medical journal. 2018;2(62):48–55. (In Russ.)].

13. Manganaro MS, Millet JD, Brown RK, Viglianti BL, Wale DJ, Wong KK. *The utility of bone scintigraphy with SPECT/CT in the evaluation and management of frostbite injuries*. Br. J Radiol. 2019;92(1094):2018–2045. Doi: 10.1259/ogs.2018.45.11.

Информация об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия, e-mail: angelo999@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8660-2982.

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия, e-mail: shkg26@mail.ru.

Мудров Виктор Андреевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Фигурский Сергей Александрович – клинический ординатор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия, e-mail: figura89@yandex.ru.

Михайличенко Сергей Игоревич – кардиохирург, ФГБУ «Главный внештатный госпиталь им. Н. Н. Бурденко, г. Москва, Россия, e-mail: sergeimikh777@mail.ru.

Information about authors

Mikhailichenko Maxim M. – MD, assistant of the Department of faculty surgery, Chita State Medical Academy, Chita, ORCID: 0000-0001-8660-2982, eLibrary SPIN: 4975-6313, e-mail: angelo999@yandex.ru.

Shapovalov Konstantin G. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of anesthesiology and resuscitation, Chita State Medical Academy, Chita, ORCID: 0000-0002-3485-5176, eLibrary SPIN: 6086-5984, e-mail: shkg26@mail.ru.

Mudrov Victor A. – MD, associate Professor of obstetrics, Chita State Medical Academy, Chita, ORCID: 0000-0002-5961-5400, eLibrary SPIN: 5821-3203, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Figurski Sergei A. – MD, clinical resident of the Department of faculty surgery, Chita state medical Academy, Chita, ORCID: 0000-0002-3959-9503, eLibrary SPIN: 9902-2915, e-mail: figura89@yandex.ru.

Mikhailichenko Sergei I. – MD, surgeon, Main hospital of the Ministry of defense by N. N. Burdenko, Moscow, e-mail: sergeimikh777@mail.ru.

УДК 616-079.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-18-23

И. Е. ОБРАМЕНКО

Семиотика апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии при магнитно-резонансной томографии

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», г. Волгоград, Россия
400008, Россия, г. Волгоград, пр. Университетский, д. 106
e-mail: custvol@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.09.19; принята к печати 13.12.19

Резюме

Введение. Гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) страдает около 0,2 % взрослого населения Земли. Ранняя и своевременная диагностика апикальной формы ГКМП остается актуальной медицинской проблемой, поскольку заболевание обладает широкой вариабельностью клинических проявлений и часто протекает либо бессимптомно, либо с симптомами, характерными для других заболеваний сердца. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является информативным методом лучевой диагностики гипертрофической кардиомиопатии. **Цель** – совершенствование лучевой диагностики при апикальной форме гипертрофической кардиомиопатии. **Материалы и методы.** Обследованы 98 больных апикальной формой гипертрофической кардиомиопатии в возрасте 19 от до 76 лет. Из них было 48 мужчин и 50 женщин. Все обследуемые были осмотрены кардиологом, всем пациентам проведены электрокардиография и эхокардиография, 45 пациентам выполнена магнитно-резонансная томография сердца. **Результаты.** В нашем исследовании у 13 пациентов при МРТ определялась изолированная форма АпГКМП, у 32 – смешанная. У 42,2 % больных с симметричной гипертрофией всех апикальных сегментов при МРТ наблюдалась пикообразная конфигурация левого желудочка (ЛЖ). Симптом облитерации полости левого желудочка определялся у 19 пациентов. Симптом секвестрации полости ЛЖ определялся у 5 обследуемых. У 5 больных выявлена аневризма на верхушке левого желудочка, у 1 – на верхушке правого желудочка. Признаки обструкции выносящего тракта левого желудочка визуализировались у 2 пациентов, в 5 случаях определялась внутрижелудочковая обструкция на уровне средних сегментов левого желудочка. Акинез и гипокинез выявлялись в зонах фиброзных изменений (n=21) или в зонах кардиосклероза (n=2). У 17,8 % обследуемых выявлен некомпактный миокард, в 3 случаях он сочетался с АпГКМП. При контрастном усилении у 29 пациентов определялись очаги (n=22) или зоны (n=7) патологического накопления контрастного вещества, которые свидетельствовали о замещении миокарда фиброзной тканью. **Заключение.** Таким образом, МРТ сердца позволяет получить изображения верхушки сердца в различных косых плоскостях, определить толщину миокарда в гипертрофированных сегментах, оценить сократимость миокарда, выявить микроаневризму на верхушке, зоны фиброза, дифференцировать некомпактный миокард от ГКМП и является методом выбора при АпГКМП.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, гипертрофическая кардиомиопатия, апикальная форма гипертрофической кардиомиопатии

Для цитирования: Обраменко И. Е. Семиотика апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии при магнитно-резонансной томографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):18–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-18-23.

UDC 616-079.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-18-23

I. E. OBRAMENKO

Semiotics of apical hypertrophic cardiomyopathy in magnetic resonance Imaging

The Volgograd regional clinical cardiological center, Volgograd, Russia
106, Universitetskiy pr., Volgograd, Russia, 400008
E-mail: custvol@yandex.ru

Received 23.09.19; accepted 13.12.19

Summary

Introduction. About 0.2 % of the adult population all over the world suffers from hypertrophic cardiomyopathy. Early and timely diagnosis of the apical form of hypertrophic cardiomyopathy remains an urgent medical problem, since the disease has a wide variability of clinical manifestations and often occurs asymptomatic or with symptoms of other heart diseases. Magnetic resonance imaging is an informative method of radiation diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. **The aim** is improving of radiology diagnostics in applying to the apical form of hypertrophic cardiomyopathy. **Materials and methods.** 98 patients with apical hypertrophic cardiomyopathy aged 19 to 76 years were examined. There were 48 men and 50 women. All subjects were examined by a cardiologist, all patients underwent electrocardiography and echocardiography, 45 patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the heart. **Results.** In our study 13 patients had MRI determined the isolated form of apical form of hypertrophic cardiomyopathy, 32 had combined one. 42.2% of the patients with symmetrical hypertrophy of all apical segments

had sawtoothed configuration of the LV revealed by MRI. The symptom of left ventricular cavity obliteration was determined in 19 patients. The symptom of LV cavity sequestration was determined in 5 subjects. 5 patients had an aneurysm on the top of the left ventricle, 1 – on the top of the right ventricle. Signs of left ventricular outflow tract obstruction were visualized in 2 patients, intraventricular obstruction at the level of the middle segments of the left ventricle was determined in 5 cases. Akinesis and hypokinesis were detected in areas of fibrous changes (n=21) or in areas of cardiosclerosis (n=2). In 17.8 % of subjects identified non-compacted myocardium, in 3 cases it was combined with apical form of hypertrophic cardiomyopathy. With contrast enhancement in 29 patients, foci (n=22) or zones (n=7) of pathological accumulation of contrast agent were determined, which indicated the replacement of myocardium with fibrous tissue.

Keywords: *magnetic resonance imaging, hypertrophic cardiomyopathy, apical form of hypertrophic cardiomyopathy*

For citation: Obramenko I. E. Semiotics of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy in Magnetic Resonance Imaging. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):18–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-18-23.

Введение

Гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) страдает около 0,2 % (или 1:500) взрослого населения Земли [1]. Среди детей частота данного заболевания, по данным популяционных исследований [2], составляет 0,3–0,5 на 100 000 в год. У мужчин ГКМП встречается чаще, чем у женщин [3].

Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется увеличением толщины стенки левого (реже правого) желудочка, нормальными или уменьшенными размерами полости левого желудочка (ЛЖ), значительным нарушением диастолической функции желудочка и частым возникновением нарушений сердечного ритма [4]. В 40–60 % случаев у взрослых и подростков с ГКМП отмечается аутосомно-доминантный тип наследования, и заболевание вызывается мутацией в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда. У 5–10 % взрослых ГКМП развивается в результате других генетических заболеваний, в 25–30 % случаев этиология заболевания неизвестна [3, 5, 6]. ГКМП – практически единственное кардиоваскулярное заболевание, которое может манифестировать в любом возрасте человека – от младенчества до глубокой старости, при этом средний возраст больных при установке диагноза составляет 30–40 лет [4]. ГКМП относится к категории неуклонно прогрессирующих заболеваний, снижает качество жизни у значительной части пациентов, приводит к инвалидности. Она является одной из главных причин внезапной смерти у пациентов всех возрастных групп и самой частой – в молодом возрасте [7]. Это определяет высокую медико-социальную значимость заболевания.

Самой трудной для диагностики среди всех форм ГКМП является апикальная (или верхушечная) кардиомиопатия (АпГКМ). Распространенность ее оценить трудно. По данным разных авторов [8, 9], в популяции она составляет от 2 до 8–10 %. По результатам последних исследований, проведенных в Британии, доля АпГКМ составляет около $\frac{1}{3}$ всех случаев заболевания [10], что связывают с возросшими возможностями инструментальной диагностики, прежде всего магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ранняя и своевременная диагностика АпГКМ является актуальной медицинской проблемой, так как заболевание обладает широкой вариабельностью клинических проявлений и часто протекает либо бессимптомно, либо с симптомами, характерными для других заболеваний сердца. В России публикации, посвященные лучевым методам диагностики АпГКМ, единичны и в основном касаются эхокардиографии. Врачи лучевой

диагностики мало знакомы с семиотикой заболевания, не знают особенностей получения изображения и его оценки. Не разработаны единый методический подход к лучевой диагностике АпГКМ, показания к проведению различных методов исследования, диагностический алгоритм.

Цель – совершенствование лучевой диагностики при апикальной форме гипертрофической кардиомиопатии.

Материалы и методы исследования

Обследованы 98 больных апикальной формой гипертрофической кардиомиопатии в возрасте от 19 до 76 лет. Из них было 48 мужчин и 50 женщин. Все обследуемые были осмотрены кардиологом, всем пациентам проведены электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ), 45 пациентам выполнена магнитно-резонансная томография сердца. Эхокардиография проводилась на ультразвуковых (УЗ) сканерах «Acuson SC 2000» (Siemens-Acuson) и «Acuson 128XP» (Acuson) датчиками с частотой 2,5–4,0 МГц, MyLab seven (Esaote, Италия), датчиком 1,5–4,0 МГц, по стандартному протоколу, рекомендованному EACVI. МРТ выполнялась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Espree (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследования сердца проводили с ЭКГ-синхронизацией, с задержкой дыхания по стандартной программе с получением T1-, T2-взвешенных изображений, T1-взвешенных изображений с подавлением МР-сигнала от жировой ткани в аксиальной, фронтальной и косых плоскостях (по короткой оси, в 2-камерной и 4-камерной проекциях, по выводящему тракту ЛЖ) для оценки морфологии сердца и в режиме динамического сканирования в тех же проекциях, с последующим внутривенным болюсным введением контрастного вещества.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагностическим критерием любой ГКМП является утолщение стенки ЛЖ ≥ 15 мм в одном или более сегментах миокарда, по результатам любой методики визуализации, а также соотношение 1:1,5 гипертрофированных и негипертрофированных сегментов при ассиметричных формах ГКМП [4]. При АпГКМ выявляют ассиметричное утолщение миокарда только верхушечных сегментов ≥ 15 мм левого или, реже, правого желудочков. При АпГКМП соотношения толщины апикальных сегментов к толщине базальных сегментов составляет 1:1,3–1,5. Выделяют изолированную апикальную гипертрофию или смешанную



Рис. 1. МР-томограмма сердца пациента К., 48 лет, в 4-камерной проекции. Визуализируется утолщение апикальных сегментов и верхушки левого желудочка. Полость левого желудочка по форме напоминает карту пиковой масти

Fig. 1. MR-tomogram of a heart of the patient K., 48 years, in the four-chamber projection. The thickening of the apical segments and the apex of the left ventricle is visualized. The cavity of the left ventricle resembles a card of peak suit

форму, когда асимметричное утолщение миокарда распространяется на другие сегменты.

МРТ сердца и сосудов является информативным методом лучевой диагностики АПГКМ, так как позволяет оценить морфологию сердца, функцию желудочков, характеристики миокарда. В отличие от эхокардиографии, при МРТ хорошо определяются все сегменты правого и левого желудочков в разных проекциях, что дает возможность идентифицировать даже небольшое число гипертрофированных сегментов. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов, МРТ сердца и сосудов, «если позволяют ресурсы и опыт», должна рассматриваться как базовый метод исследования и выполняться всем пациентам с установленной или предполагаемой АПГКМ [11]. В

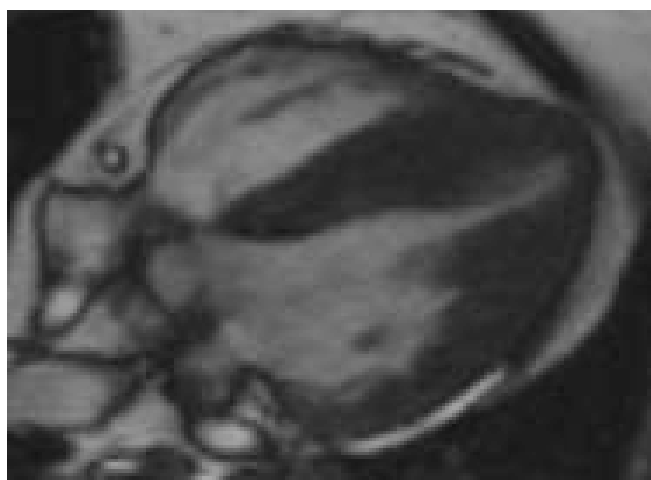
рекомендациях американских специалистов [12, 13] также указывается, что МРТ-визуализация является обоснованной у пациентов с АПГКМ, если данные эхокардиографии неубедительны.

У пациентов с качественно выполненной эхокардиографией МРТ предоставляет ту же информацию о функции и морфологии желудочков. Однако, у пациентов с плохим акустическим изображением при плохой визуализации некоторых областей левого желудочка, таких как переднебоковая стенка, верхушки ЛЖ и правый желудочек, МРТ является методом выбора.

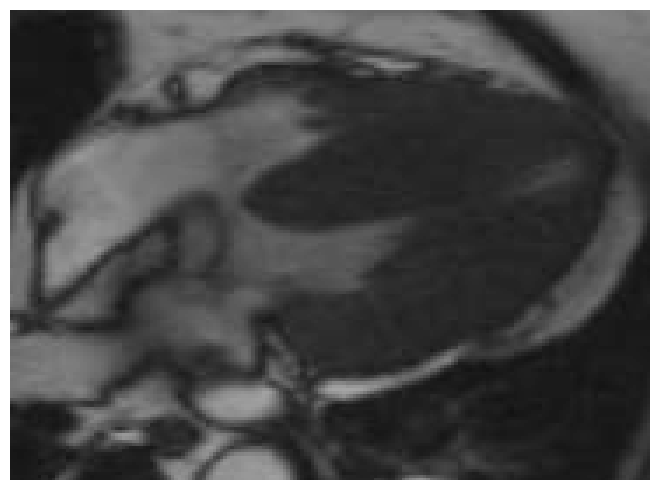
Так как исследование сердца занимает достаточно длительное время, перед исследованием необходимо предупредить пациента о длительности процедуры, объяснить, как правильно делать вдохи-выдохи по команде оператора, и что данная методика подразумевает внутривенное болюсное введение контрастного вещества автоматическим инъектором. Необходимо подчеркнуть, что МРТ должна выполняться специалистами, которые имеют опыт в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Толщина миокарда оценивается на томограммах в базальных и средних сегментах по короткой оси, в апикальных сегментах по короткой оси и из длинных осей. На томограммах по короткой оси срезы должны быть установлены строго перпендикулярно межжелудочковой перегородке, чтобы исключить завышение толщины стенок, и предпочтителен протокол последовательности SSFP. В нашем исследовании у 13 пациентов при МРТ определялась изолированная форма АПГКМ, у 32 – смешанная. При изолированной форме АПГКМ визуализировалось утолщение только апикальных сегментов левого желудочка, при смешанной форме отмечалось утолщение и других сегментов левого желудочка. Верхушка левого желудочка у 3 пациентов была истончена, у остальных обследуемых – утолщена.

У 42,2 % больных с симметричной гипертрофией всех апикальных сегментов при МРТ наблюдалась пикообразная конфигурация ЛЖ, напоминая



а



б

Рис. 2. МР-томограммы пациента К., 51 года, со смешанной формой АПГКМ в 4-камерной проекции: а – в диастолу; б – в систолу. Визуализируется гипертрофия миокарда левого желудочка, наиболее выраженная в апикальных и средних сегментах. В систолу определяется секвестрация полости левого желудочка

Fig. 2. MR tomograms of patient K., 51 years old, with mixed form of apical hypertrophic cardiomyopathy in four-chamber projection: а – in diastole; б – in systole. Left ventricular hypertrophy, most pronounced in the apical and middle segments, is visualized. In systole is determined by the sequestration of the cavity of the left ventricle

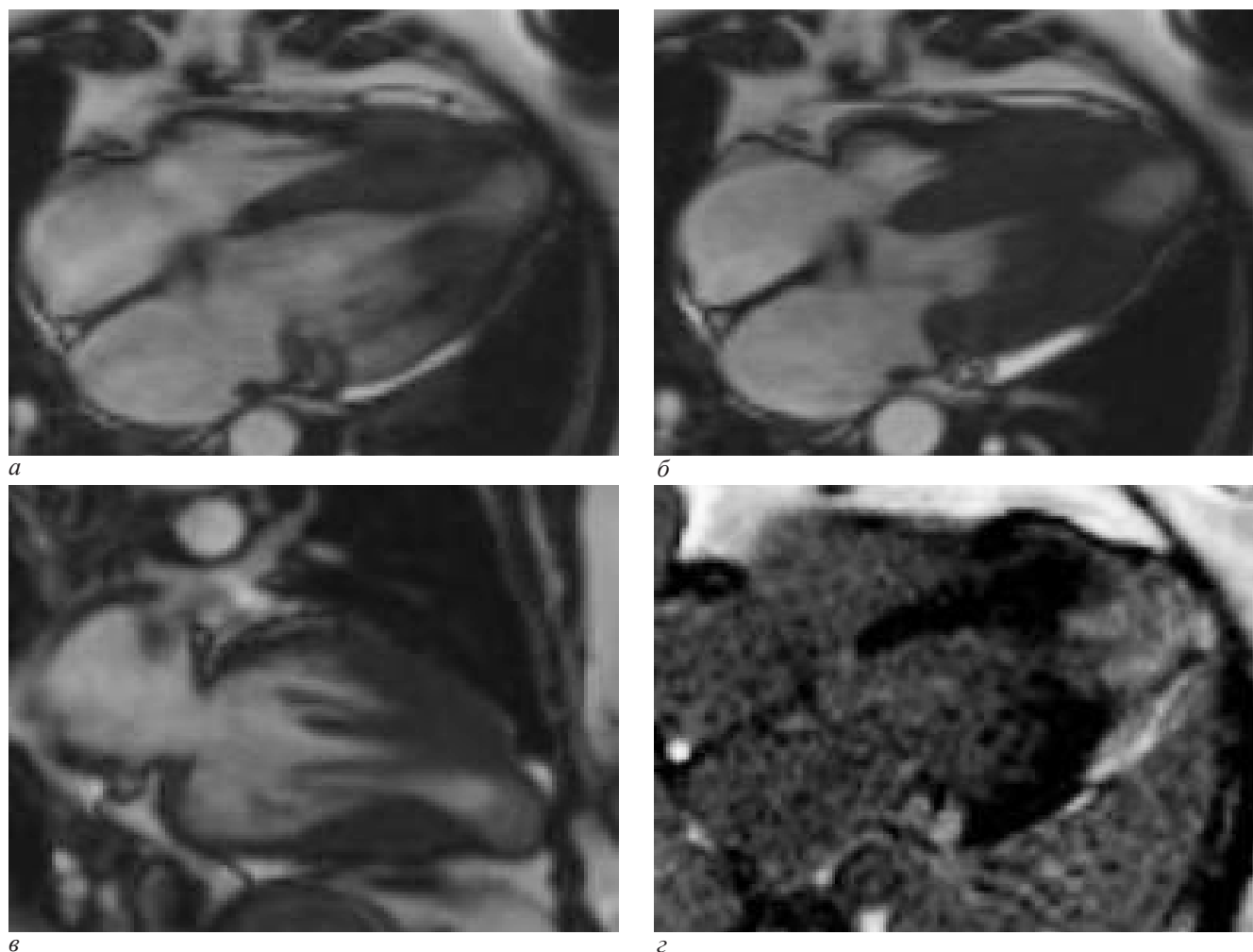


Рис. 3. МР-томограммы пациентки Б., 67 лет, со смешанной формой АпКМП в 4-камерной (а, б, с) и в 2-камерной (д) проекциях: а – кино-МРТ (в диастолу); б – кино-МРТ (в систолу); в – кино-МРТ (в диастолу); д – постконтрастная МР-томограмма в режиме IR GRE: на верхушке левого желудочка определяется аневризма. Тромботических масс в полости аневризмы не выявлено. Визуализируется секвестрация полости левого желудочка в систолу. После контрастного усиления отмечается патологическое диффузное накопление контрастного вещества в верхушечных сегментах левого желудочка в области аневризмы за счет кардиосклероза

Fig. 3. MR tomograms of patient B., 67 years old, with mixed form of apical hypertrophic cardiomyopathy in four-chamber (a, b, c) and two-chamber (d) projections: a – film MRI (diastole); б – film MRI (systole); в – film MRI (diastole); d – post-contrast MR tomogram in IR GRE mode: at the apex of the left ventricle is determined aneurysm. No thrombotic masses were found in the aneurysm cavity. Sequestration of the left ventricular cavity into the systole is visualized. After contrast enhancement is noted diffuse pathological accumulation of contrast agent in the apical segments of the left ventricle in the area of the aneurysm due to cardiosclerosis

ющая карту пиковой масти («ace-of-spades», «spade-shaped») (рис. 1). При выраженном увеличении толщины апикальных или апикальных и средних сегментов у 19 пациентов в систолу полость левого желудочка на уровне гипертрофированных сегментов не прослеживалась – симптом облитерации полости ЛЖ (рис. 4). При этом объем левого желудочка уменьшался. При облитерации полости ЛЖ в области верхушки в конце систолы может оставаться небольшая полость, в которой сохраняется высокое давление, – симптом секвестрации полости ЛЖ (рис. 2; 3). В нашем исследовании данный симптом наблюдался у 5 обследуемых со смешанной формой АпКМП. При эхокардиографии симптом секвестрации полости ЛЖ не определялся.

Постоянное высокое давление в полости в области верхушки желудочка может привести к некоронарогенной ишемии миокарда с последующим формированием аневризм. МРТ имеет преимущество перед другими методами визуализации в выявлении аневризм различных размеров в области верхушки,

а также, при их наличии, позволяет визуализировать тромботические массы в проекции аневризмы. В нашем наблюдении у одного из пациентов при МРТ была подтверждена аневризма на верхушке ЛЖ, которая определялась при ЭхоКГ (рис. 2). У 4 пациентов выявлена микроаневризма верхушки левого желудочка (рис. 4), и у 1 – микроаневризма в области верхушки правого желудочка. Эти микроаневризмы при ЭхоКГ не определялись.

Построение срезов через выводящий тракт левого желудочка позволяет выявить его обструкцию за счет гипертрофированного миокарда при смешанной форме АпГКМ. В нашем наблюдении признаки обструкции выносящего тракта левого желудочка при МРТ выявлены у 2 пациентов, в 5 случаях определялась внутрижелудочковая обструкция на уровне средних сегментов левого желудочка. Фазово-контрастная МРТ дает возможность оценить скорость кровотока через выводящий тракт левого желудочка. Эта методика требует определенных навыков оператора и длительная по времени, поэтому методом выбора для

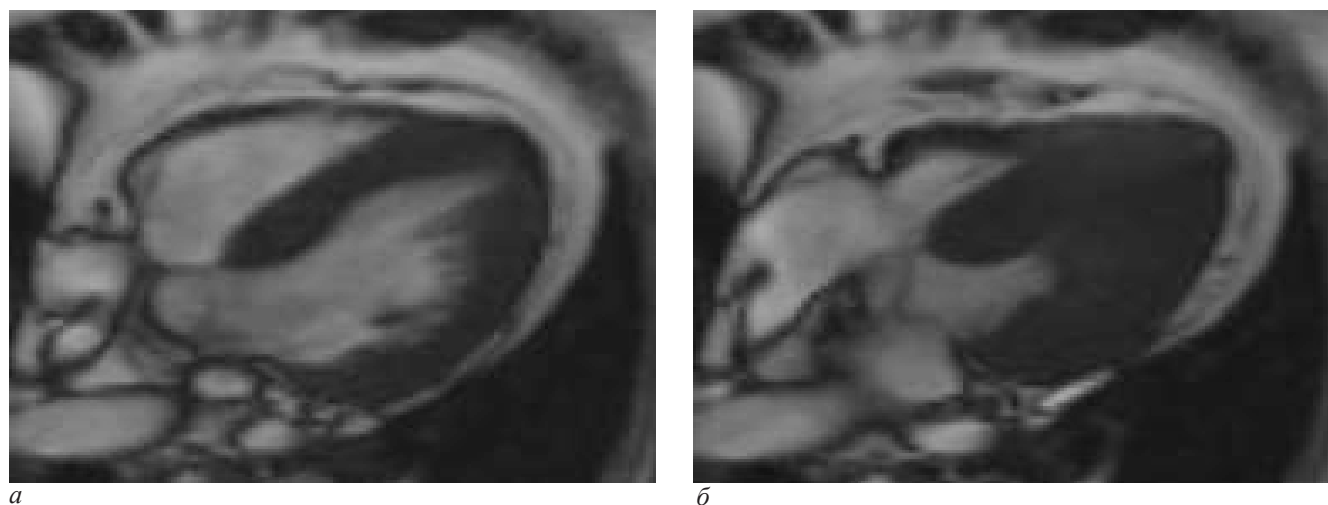


Рис. 4. МР-томограммы сердца пациентки Т., 61 года, в 4-камерной проекции: а – в диастолу; б – в систолу: на уровне базальных, средних и апикальных сегментов левого желудочка отмечается утолщение миокарда. В систолу в средних и апикальных сегментах полость левого желудочка не визуализируется (симптом облитерации полости желудочка). В систолу на верхушке левого желудочка определяется микроаневризма

Fig. 4. Magnetic resonance tomograms of the heart of patient T., 61 years old, in four-chamber projection: а – in diastole; б – in systole: at the level of basal, middle and apical segments of the left ventricle myocardial thickening is noted. In the systole in the middle and apical segments, the left ventricular cavity is not visualized (a symptom of ventricular cavity obliteration). In the systole at the top of the left ventricle is determined by microaneurysm

оценки кровотока является доплеровская эхокардиография.

При кино-МРТ оценивают локальную и глобальную сократимость миокарда. В области гипертрофированных сегментов могут визуализироваться разные изменения сократимости миокарда: дискинез, гипокинез, акинез. Акинез и гипокинез выявлялись в зонах фиброзных изменений (n=21) или в зонах кардиосклероза (n=2).

У 35 обследуемых с АпГКМ наблюдалась гипертрофия трабекул.

Отдельной проблемой является наличие некомпактного миокарда, который может как сочетаться

с гипертрофией миокарда, так и имитировать его при ЭхоКГ и привести к ошибочному диагнозу ГКМП. Магнитно-резонансная томография позволяет выявить некомпактный миокард, который представляет собой губчатый слой сердечной мышцы со сниженной сократительной способностью и глубокими межтрабекулярными пространствами (лакунами). У 5 пациентов из 98 обследованных, по данным эхокардиографии, был заподозрен некомпактный миокард. Всем им проведена МРТ сердца, где было подтверждено наличие некомпактного миокарда. В 2 случаях диагноз АпГКМ был снят. У 3 пациентов имелось сочетание АпГКМ и некомпактного миокарда.

Исследования с АпГКМ должны проводиться с контрастным усилением с использованием препаратов на основе гадолиния. Контрастное вещество вводится из расчета на килограмм массы тела автоматическим инъектором. В фазу динамического сканирования после введения контрастного вещества визуализировались облитерация и секвестрация полости левого желудочка. В отсроченную фазу у 29 обследуемых определялись очаги (n=22) или зоны (n=7) патологического накопления контрастного вещества, которые свидетельствовали о замещении миокарда фиброзной тканью. Отсроченное сканирование желательнее проводить в нескольких косых плоскостях.

Заключение

Таким образом, МРТ является высокоинформативным методом в диагностике АпГКМ. МРТ сердца позволяет получить изображения верхушки сердца в различных косых плоскостях, определить толщину миокарда в гипертрофированных сегментах, оценить сократимость миокарда, выявить микроаневризму на верхушке, зоны фиброза, отдифференцировать некомпактный миокард от ГКМП. У пациентов с некачественным акустическим изображением на эхограммах, при неудовлетворительной визуализации некоторых областей левого желудочка, МРТ является методом выбора.

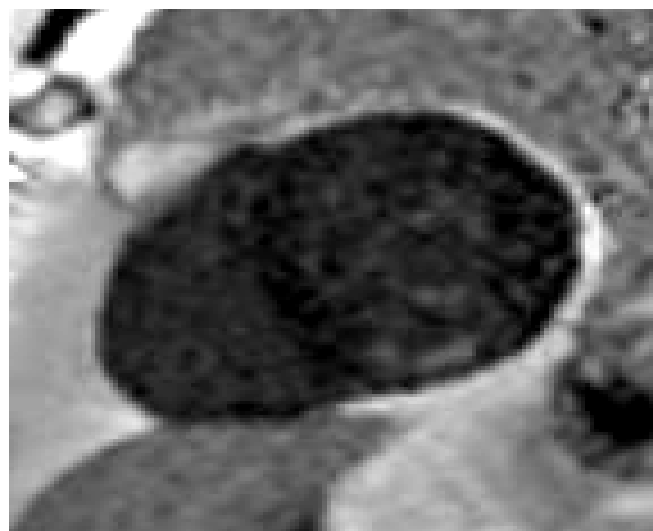


Рис. 5. МР-томограмма сердца пациента М., 54 лет, по короткой оси в режиме IR GRE после контрастного усиления. В отсроченную фазу контрастирования в среднем нижнем сегменте левого желудочка визуализируется линейная зона фиброза

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of patient M.'s heart, 54 years old, short axis in IR GRE mode after contrast enhancement. In the delayed phase of contrast, the linear zone of fibrosis is visualized in the middle lower segment of the left ventricle

Благодарности / Acknowledgments

Выражается благодарность *Зенченко Дмитрию Игоревичу*, кандидату медицинских наук, ассистенту кафедры кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, за помощь в проведении эхокардиографии пациентам и в подготовке статьи. / We are grateful to *Dmitry Igorevich Zenchenko*, M. D., PHD, assistant of the Department of Cardiology with functional diagnostics of the Volgograd State Medical University for assistance in conducting echocardiography of patients and in preparing the article.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. 2014 ECS Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *EHJ*. 2014;(35):2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB et al. Clinical Features and Outcomes of Childhood Dilated Cardiomyopathy. Results From a National Population-Based Study. *Circulation*. 2006;114(24):2671–2678. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128.
3. Bevilacqua LM, Berul ChI. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy Genetics. *Molecular Genetics of Cardiac Electrophysiology*. 2000;(231):181–194. Doi: 10.1007/978-1-4615-4517-0.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая) // Кардиол. вестн. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 3–23. [Clinical guidelines on diagnosis and treatment of cardiomyopathy (hypertrophic). *Kardiologicheskiiy vestnik*. 2016;11(1):3–23. (In Russ.)].
5. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2009;(54):201–211. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.075.
6. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2001;(33):655–670. Doi: 10.1006/jmcc.2001.1340.

7. Шерхова М. Х., Стукалова О. В., Терновой С. К. Атипичная гипертрофическая кардиомиопатия. Диагностика с помощью магнитно-резонансной томографии // *REJR*. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 77–80. [Sherkhova MH, Stukalova OV, Ternovoy SK. Atypical hypertrophic cardiomyopathy. Diagnosis by magnetic resonance imaging. *REJR*. 2014;4(3):77–80. (In Russ.)].

8. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy systematic review. *JAMA*. 2002;(287):1308–1320. Doi: 10.1001/jama.287.10.1308.

9. Reddy V, Korcarz C, Weinert L et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;98(21):2354. Doi: 10.1161/01.CIR.98.21.2354.

10. Dastidar AG, Singhal P, Venuti G et al. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) characteristics in apical versus non-apical hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *JCMR*. 2016;18(1):269. Doi: 10.1186/1532-429X-18-S1-P269.

11. Hamada M, Takamura Y, Otani T et al. Left ventricular noncompaction mimicking hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol*. 2016;(220):825–827. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.278.

12. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC*. 2003;42(9):1687–1713. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00941-0.

13. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. *Heart*. 2004;(90):645–649. Doi: 10.1136/hrt.2003.014969.

Информация об авторе

Обраменко Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, зав. отделом лучевой диагностики, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», г. Волгоград, Россия, e-mail: custvol@yandex.ru.

Author information

Obraamenko Irina E. – M. D. Med., Head of Radiology Department, Volgograd regional clinical cardiological center, Volgograd, Russia, e-mail: custvol@yandex.ru.

УДК [616.127-005.4+616.126.422]-089
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-24-31

В. В. КРЫЛОВ

Клинический случай комбинированной хирургической коррекции ишемической митральной недостаточности

Федеральное казенное учреждение «Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, Центр сердечно-сосудистой хирургии, кардиохирургическое отделение, Москва, Россия 107014, Россия, Москва, Большая Оленья ул., д. 8А
e-mail: malus5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.01.20; принята к печати 29.04.20

Резюме

Введение. Активное изучение митральной недостаточности ишемического генеза и современный агрессивный подход к ее хирургическому лечению в сочетании с постоянным совершенствованием пластических клапаносохраняющих методов делают хирургический вариант лечения ишемической митральной недостаточности (ИМН) наиболее перспективным, однако выбор оптимальной хирургической тактики при данной патологии продолжает обсуждаться. **Наблюдение.** Описан случай комбинированной хирургической коррекции выраженной ИМН (пликация переднелатеральной комиссуры с оттягиванием пролабирующего сегмента ПСМК (А1), прошиванием и реимплантацией оторванной краевой хорды и аннулопластики жестким неразомкнутым опорным кольцом Carbomedics AnnuloFlo-28), возникшей на фоне прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенного инфаркта миокарда, в сочетании с коронарным шунтированием (аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПКА, ЗБВ, ВТК и маммарокоронарное шунтирование ДВ) в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии (КОНСОЛ). **Выводы.** Наличие при ИМН не только «классической» дилатации фиброзного кольца митрального клапана (МК), но и ишемического повреждения створок и подклапанных структур (отрыв хорд с нарушением коаптации створок, нарушение функционирования папиллярных мышц), помимо аннулопластики фиброзного кольца МК, требует выполнения пластической коррекции данных дефектов, что в описанном клиническом наблюдении обусловило отсутствие резидуальной и рецидивной митральной недостаточности в непосредственном и ближайшем послеоперационном периодах.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, митральный клапан, ишемическая митральная недостаточность, хирургическая коррекция ишемической митральной недостаточности

Для цитирования: Крылов В. В. Клинический случай комбинированной хирургической коррекции ишемической митральной недостаточности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):24–31. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-24-31.

UDC [616.127-005.4+616.126.422]-089
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-24-31

V. V. KRYLOV

Clinical case study: combined surgical treatment of ischemic mitral regurgitation

P. V. Mandryka Central Military Hospital, Russian Ministry of Defense, Center of Cardiovascular Surgery, cardiovascular surgery department, Moscow, Russia
8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, Russia, 107014
e-mail: malus5@yandex.ru

Received 28.01.20; accepted 29.04.20

Summary

Relevance. An active study of ischemic mitral regurgitation and a modern aggressive approach to its surgical treatment in combination with continuous improvement of plastic valve-retaining methods make the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation the most promising, however, the choice of optimal surgical tactics for this pathology continues to be discussed. **Objective.** The clinical case of combined surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation (plication of the anterolateral commissure by pulling the prolapsing segment of AML (A1), suturing and reimplantation of the ruptured marginal chordae and annuloplasty with the rigid complete annuloplasty ring), formed on the background of progressive ischemic heart disease after myocardial infarction, in combination with CABG (autovenous coronary artery bypass grafting of right coronary artery, posterolateral branch and obtuse marginal branch and mammary coronary artery bypass grafting of diagonal branch). **Conclusion.** The presence of a «classic» dilatation of the fibrous ring of the mitral valve and an ischemic damage of the leaflets and subvalvular structures (tearing of the chords with impaired coaptation of the leaflets, malfunctioning of the papillary muscles) requires plastic correction of these defects in addition to «classic» annuloplasty of the fibrous ring of the mitral valve, which results to the absence of residual and recurrent mitral regurgitation in the immediate postoperative period.

Keywords: ischemic heart disease, myocardial infarction, mitral valve, ischemic mitral regurgitation, surgical treatment of ischemic mitral regurgitation

For citation: Krylov V. V. Clinical case study: combined surgical treatment of ischemic mitral regurgitation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):24–31. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-24-31.

Введение

Современное развитие и совершенствование методов диагностики и лечения патологии сердечно-сосудистой системы обуславливает появление все большего числа задач, стоящих перед практикующими врачами. Однако 1-е место в структуре патологии сердечно-сосудистой системы по-прежнему занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения [1–4].

Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) – недостаточность митрального клапана (МК), формирующаяся на фоне ИБС и являющаяся как ее осложнением (например, при инфаркте миокарда с разрывом папиллярных мышц или сухожильных хорд), так и следствием развития ишемического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) на фоне хронической ишемии миокарда. Таким образом, ИМН может развиваться остро, являясь жизнеугрожающей, или постепенно развиваться на фоне ишемического ремоделирования ЛЖ [5–9].

Клинический спектр ИМН отличается большим разнообразием, что обусловлено влиянием на митральный аппарат типа ишемического ремоделирования ЛЖ, который в большинстве случаев определяется размером, локализацией и распространенностью некротических изменений миокарда ЛЖ [10, 11].

Механизмы формирования недостаточности МК при ИБС [5, 8, 12]:

- 1) дилатация фиброзного кольца МК;
- 2) фиброзная деформация створок МК;
- 3) разрыв, расщепление или перфорация створок МК;
- 4) избыточная подвижность створок МК (пролапс) в результате растяжения или разрыва хордального аппарата или папиллярных мышц;
- 5) ограничение подвижности створок МК или их подтягивание («тетеринг») в результате фиброзных изменений хордального аппарата или папиллярных мышц.

Также для лучшего понимания специфических механизмов развития ИМН следует привести патофизиологическую классификацию дисфункции митрального аппарата А. Carpentier [13] (таблица).

В последующем для III типа дисфункции были установлены подтипы:

IIIa тип – подтягивание («тетеринг») створок в диастолу;

IIIb тип – подтягивание («тетеринг») створок в систолу.

ИМН, развивающаяся на фоне ишемического ремоделирования ЛЖ, регистрируется у большинства пациентов и, как правило, является следствием I, II и IIIb типа клапанной дисфункции по А. Carpentier [6, 13, 14] изолированно или в сочетании. Однако данные последних исследований [5, 6, 9, 10] позволяют отнести к механизмам ее развития также разрыв, расщепление или перфорацию створок МК, возникающие в условиях измененной гемодинамики на фоне нарушения нормального функционирования комплекса «ЛП – МК – ЛЖ» вследствие ишемического ремоделирования.

По современным данным [2, 15, 16], различная степень дисфункции МК ишемического генеза диагностируется у 55 % больных, страдающих ИБС.

Наличие ИМН отягощает течение ИБС, приводя к формированию застойной сердечной недостаточности, что значительно ухудшает качество жизни и выживаемость данной группы больных [15, 16].

Современный агрессивный подход к хирургическому лечению ИМН подразумевает, что изолированная реваскуляризация миокарда не приводит к уменьшению ИМН после оперативного вмешательства, которая может прогрессировать в отдаленном периоде, что существенно снижает выживаемость пациентов [17–20].

Таким образом, увеличение за последние десятилетия числа пациентов с ИМН обуславливает необходимость выбора оптимальной тактики ее хирургической коррекции, в то время как постоянное совершенствование пластических методов делают данный вариант хирургического лечения наиболее перспективным [21, 22].

Цель описания данного клинического случая – представить результат комбинированной хирургической коррекции выраженной ИМН (3-й степени), возникшей на фоне прогрессирования ИБС после перенесенного инфаркта миокарда, в сочетании с коронарным шунтированием.

Патофизиологическая классификация дисфункции митрального аппарата А. Carpentier [13]

Carpentier's pathophysiological classification of mitral dysfunction [13]

Тип	Характеристика	Причины
I	Нормальное движение створок	Дилатация фиброзного кольца. Разрыв/расщепление/перфорация створок
II	Пролапс или избыточная подвижность створок	Отрыв хорд. Удлинение хорд. Разрыв папиллярных мышц. Деформация (удлинение) папиллярных мышц
III	Ограничение подвижности створок или их подтягивание («тетеринг»)	Утолщение створок. Сращение створок в области комиссур. Укорочение/утолщение хорд. Фиброзные изменения папиллярных мышц. Увеличение межпапиллярного расстояния вследствие дилатации полости ЛЖ

Клиническое наблюдение

Описывается случай комбинированной хирургической коррекции выраженной ИМН (3-й степени) в сочетании с прямой реваскуляризацией миокарда у пациента С., 1953 г. р., имеющего длительный анамнез ИБС и перенесшего инфаркт миокарда передне-перегородочной и нижнебоковой областей ЛЖ 12.04.2014 г.

Впервые возникновение ангинозных приступов пациент отметил в 2012 г. в виде давящих болей за грудиной при умеренных физических нагрузках (ходьба на расстояние до 500 м, подъем на 3-й этаж), купировавшихся при отдыхе или при приеме нитроглицерина (Нитроспрей). С февраля 2014 г. отметил выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам, учащение ангинозных приступов и увеличение их продолжительности, появление одышки.

12.04.2014 г. после интенсивной физической нагрузки развился затяжной ангинозный приступ продолжительностью несколько часов, сопровождавшийся потливостью и не купировавшийся приемом Нитроспрея. Бригадой СМП госпитализирован в НПЦ интервенционной кардиологии ДЗМ, где был установлен диагноз острого инфаркта миокарда ЛЖ. Выполнена экстренная коронарография и вентрикулография, выявлено мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий с окклюзией ПМЖВ от устья, стенозированием ПКА в средней трети до 80–85 %, субтотальным стенозом ЗМЖВ и окклюзией ЗБВ. Также, по данным вентрикулографии, выявлены гипокинез переднебоковых и нижних сегментов базального и среднего отделов ЛЖ и акинез вышеуказанных сегментов апикального отдела ЛЖ. ПМЖВ расценена как инфарктзависимая артерия, в связи с чем по неотложным показаниям выполнено ЧКВ с механической реканализацией, баллонной ангиопластикой и стентированием проксимального сегмента ПМЖВ от устья стентом MultiLink Vision 3,0–33,0. Течение инфаркта миокарда в 1-е сутки осложнилось развитием острой левожелудочковой недостаточности и отека легких. До 14.05.2014 г. находился на лечении в реабилитационном отделении НПЦ интервенционной кардиологии ДЗМ.

После выписки при плановом амбулаторном обследовании 16.05.2014 г., по данным электрокардиографии (ЭКГ), выявлены признаки ухудшения коронарного кровотока в перинфарктной зоне (отрицательный зубец Т в отведениях V_3 – V_6), что послужило поводом для госпитализации в реанимационное отделение ФКУ «ЦВКГ им. П. В. Мандрыка» Минобороны России. За период наблюдения отрицательная динамика ЭКГ отсутствовала, показатели кардиоспецифических ферментов в норме, ангинозные приступы не рецидивировали. 19.05.2014 г. выполнена контрольная коронарография, выявлено мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий с поражением: ДВ2 – субтотальный стеноз, ВТК1 – окклюзия, ВТК2 – стеноз проксимальной трети 85 % и окклюзия средней трети, ВТК3 – окклюзия, ПКА – стеноз средней трети до 75 %, ЗМЖВ – стеноз проксимальной трети до 50 %, ЗБВ – окклюзия в проксимальной трети, при этом признаков рестеноза

имплантированного ранее стента ПМЖВ не выявлено. По данным трансторакальной эхокардиографии, выявлена умеренная дилатация левого предсердия (ЛП), глобальная систолическая функция ЛЖ умеренно снижена, фракция выброса ЛЖ в М-режиме – 45 %, гипокинез передне-боковых сегментов среднего и апикального отделов ЛЖ, рубцовые изменения задних сегментов среднего и апикального отделов ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ нарушена по типу аномальной релаксации, митральная регургитация 3-й степени, эксцентричная, вдоль ЗСМК. Пациент осмотрен кардиохирургом, рекомендовано выполнение прямой реваскуляризации миокарда и хирургической коррекции недостаточности МК в плановом порядке.

После окончания курса консервативной терапии и стабилизации состояния 27.05.2014 г. госпитализирован в Центр сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П. В. Мандрыка» Минобороны России для планового оперативного лечения.

При поступлении больной предъявлял жалобы на давящие боли за грудиной и одышку при незначительных физических нагрузках (ходьба на расстояние 100–200 м), купировавшихся при приеме нитроглицерина.

При осмотре: границы относительной сердечной тупости умеренно расширены влево, сердечный толчок не определяется, верхушечный толчок определяется в VI межреберье на 1,5 см латеральнее среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум средней интенсивности с максимумом в I и V точках аускультации, акцент II тона над аортой. Ритм правильный, пульс – 62 уд./мин. АД – 140/90 мм рт. ст., симметрично на обеих верхних конечностях. Пульсация магистральных артерий удовлетворительная.

ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 58 уд./мин, отклонение ЭОС влево, патологический зубец Q в отведениях III и aVR, отрицательный зубец Т в отведениях V3–V6.

Трансторакальная эхокардиография: умеренная дилатация ЛП (объем ЛП – 72 мл), незначительная дилатация полости ЛЖ (КДО ЛЖ – 158 мл), глобальная систолическая функция ЛЖ умеренно снижена (фракция выброса ЛЖ в М-режиме – 43–45 %), гипокинез переднебоковых сегментов среднего и апикального отделов ЛЖ, рубцовые изменения задних сегментов среднего и апикального отделов ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ нарушена по типу аномальной релаксации; МК: умеренная дилатация фиброзного кольца (межкомиссуральный диаметр – 42 мм), створки уплотнены, митральная регургитация 3-й степени, пансистолическая, эксцентричная, вдоль ЗСМК, *vena contracta* = 8 мм, EROA = 0,5 см².

Учитывая большой объем и эксцентричное направление струи регургитации, для уточнения морфологических изменений МК и выбора объема хирургической коррекции принято решение выполнить чреспищеводную эхокардиографию.

Чреспищеводная эхокардиография: МК – створки уплотнены, отмечается пролабирование ПСМК с нарушением коаптации створок, нельзя исключить отрыв хорд, митральная регургитация 3-й степени,

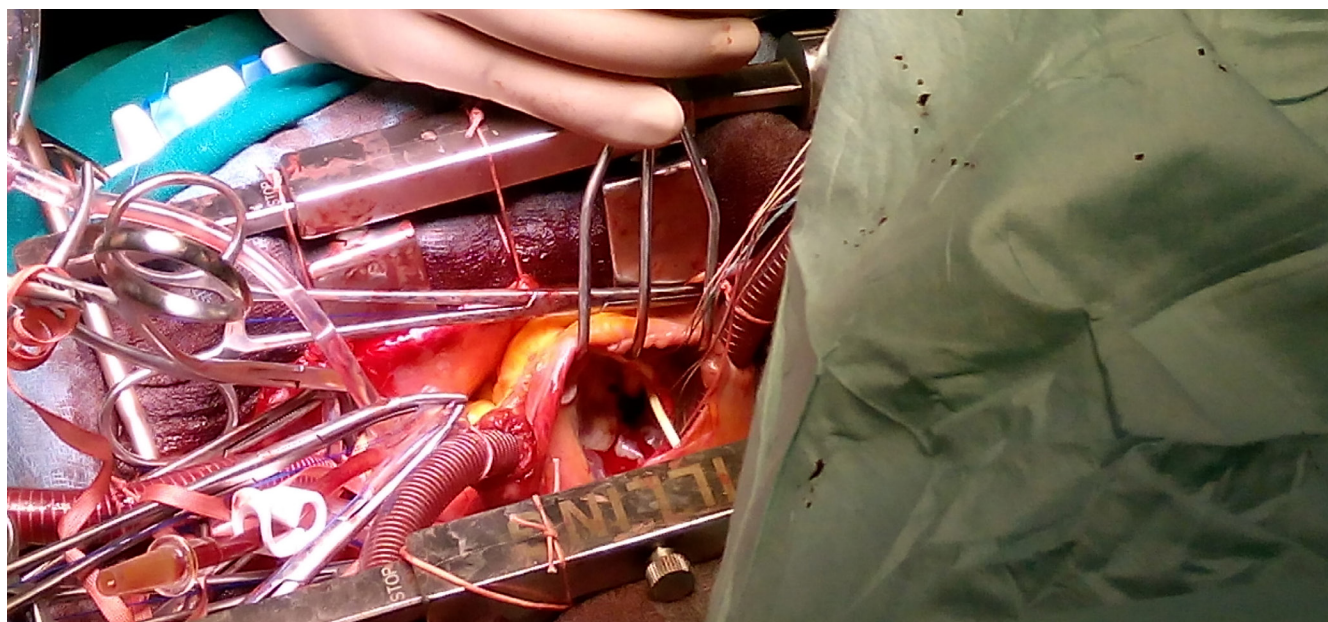


Рис. 1. Интраоперационная ревизия МК
Fig. 1. Intraoperative analysis of mitral valve

пансистолическая, эксцентричная, вдоль ЗСМК, *vena contracta* = 7–8 мм.

В соответствии с общепринятыми критериями количественной и полуколичественной оценки степени митральной недостаточности [23–26], недостаточность МК у данного пациента расценена как выраженная, а характер морфологических изменений митрального аппарата и динамика их развития на фоне прогрессирования ИБС свидетельствовали об их ишемическом генезе.

На основании анализа анамнестических, клинических и инструментальных данных установлен клинический диагноз: «ИБС: стенокардия III ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Постинфарктный кардиосклероз (12.04.2014 г.). ИМН 3-й степени».

С учетом наличия у больного гемодинамически значимого мультифокального поражения коронарного русла и ИМН 3-й степени, низкой эффективности и бесперспективности продолжения консервативной терапии, сформулированы показания для выполнения прямой реваскуляризации миокарда в бассейне пораженных коронарных артерий и хирургической коррекции недостаточности МК.

Пациенту проведено стандартное обследование в рамках подготовки к операции в условиях искусственного кровообращения.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, проба Реберга – без особенностей.

При рентгенографии грудной клетки отмечается умеренное усиление легочного сосудистого рисунка. По данным спирометрии, нарушений легочной вентиляции не выявлено.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, выявлены признаки хронического некалькулезного холецистита вне обострения, по данным УЗИ почек – признаки простой кисты левой почки, по данным ЭГДС – признаки катарального антрум-гастрита вне обострения.

Таким образом, абсолютные противопоказания к оперативному лечению отсутствовали, риск оперативного вмешательства по EuroSCORE II составил 2,05 %.

Выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПКА, ЗБА, АТК, маммарокоронарное шунтирование ДВ, комбинированная пластика МК: пликация переднелатеральной комиссуры (C1) с оттягиванием пролабирующего сегмента ПСМК (A1), прошиванием и реимплантацией оторванной краевой хорды и аннулопластика жестким неразомкнутым опорным кольцом Carbomedics AnnuloFlo-28 в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии (КОНСОЛ). Длительность операции составила 270 мин, время искусственного кровообращения – 156 мин, время пережатия аорты (ишемии миокарда) – 93 мин.

Этапы прямой реваскуляризации миокарда выполнены по общепринятым методикам и особенностей не имели. Для доступа к МК использовали разрез правого предсердия (ПП) и межпредсердной перегородки (МПП) без объединения линий разреза.

При интраоперационной ревизии МК выявлена умеренная дилатация фиброзного кольца МК и выраженный пролапс ПСМК в области сегмента A1 за счет отрыва краевой хорды (I порядка) в зоне прикрепления к сегменту A1 ближе к переднелатеральной комиссуре (C1), приводящие к нарушению коаптации створок (рис. 1; рис. 2, а). При проведении гидропробы регистрировалась эксцентричная струя регургитации, смещенная к ЗСМК.

Выполнена пликация переднелатеральной комиссуры (C1) посредством наложения П-образного шва на прокладках на комиссуру, оттягиванием пролабирующего сегмента ПСМК (A1) с прошиванием и реимплантацией оторванной краевой хорды (рис. 2, б). В дальнейшем выполнена аннулопластика фиброзного кольца МК жестким неразомкнутым опорным кольцом Carbomedics AnnuloFlo-28 на 10 П-образных

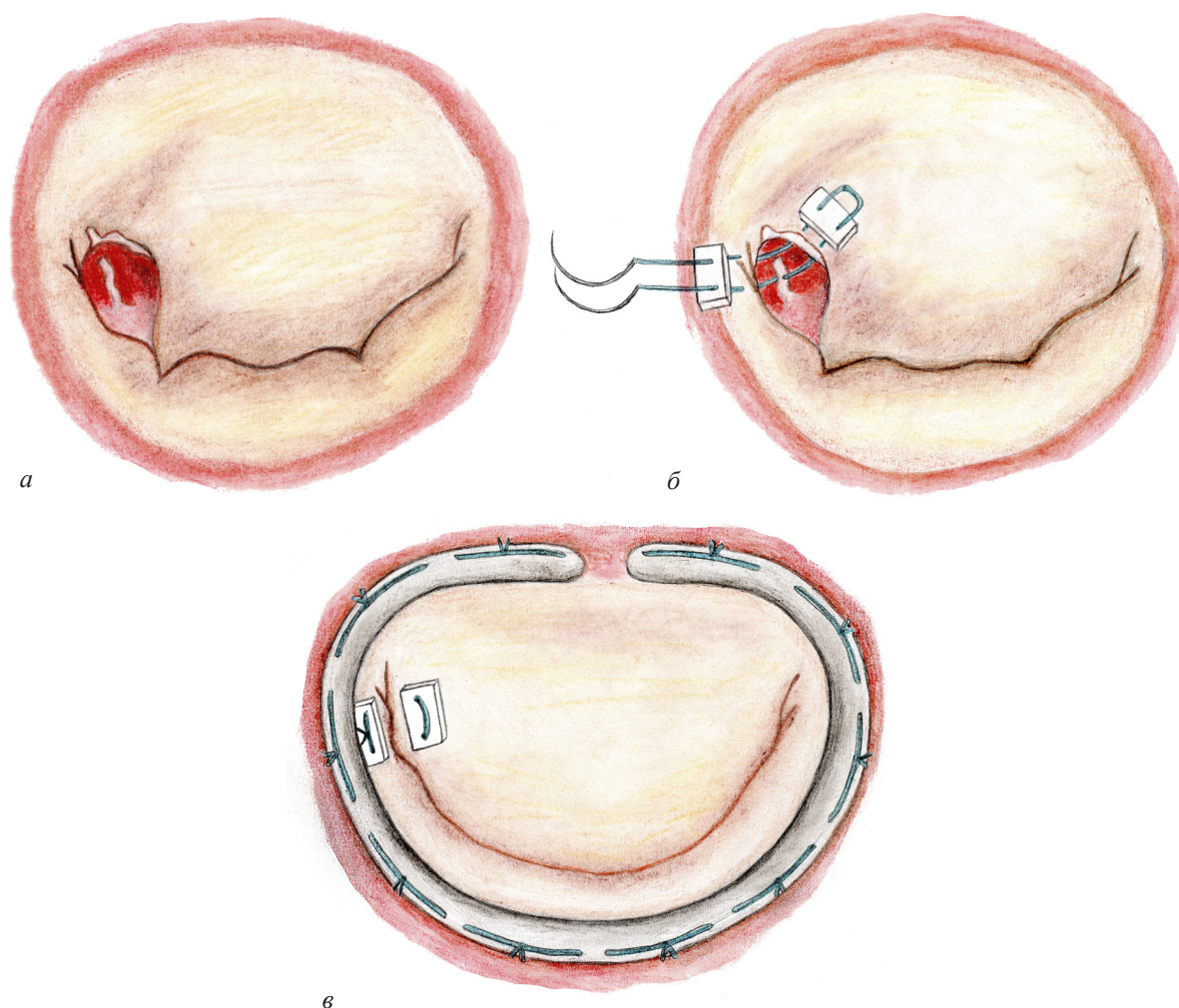


Рис. 2. Схема пластической коррекции ИМН: а – пролапс ПСМК в области сегмента А1 за счет отрыва краевой хорды в зоне прикрепления к сегменту А1 ближе к переднелатеральной комиссуре; б – пликация переднелатеральной комиссуры посредством наложения П-образного шва на прокладках на комиссуру, оттягиванием пролабирующего сегмента с прошиванием и реимплантацией оторванной краевой хорды; в – завершение пластической коррекции имплантацией опорного кольца Carbomedics AnnuloFlo-28

Fig. 2. The scheme of surgical reconstruction of the ischemic mitral regurgitation: а – prolapse of AML in the segment A1 due to rupture of the marginal chordae in the area of attachment to the segment A1 closer to the anterolateral commissure; б – plication of anterolateral commissure by placing one mattress suture with pledgets on the commissure, pulling the prolapsing segment of AML, suturing and reimplantation of the ruptured marginal chordae; в – completion of surgical reconstruction by implantation of the rigid complete annuloplasty ring Carbomedics AnnuloFlo-28

швах (ETHIBOND 2–0) (рис. 2, в). При проведении контрольной гидропробы коаптация створок восстановлена, регургитации на МК не выявлено. МПП ушит двухрядным швом (PROLENE 3–0). Атриотомный разрез ПП ушит двухрядным швом (PROLENE 3–0).

При интраоперационном эхокардиографическом контроле на этапе восстановления сердечной деятельности и объемной нагрузки сердца регургитация на МК отсутствовала, что свидетельствовало об успешной коррекции ИМН.

Послеоперационный диагноз: «ИБС: стенокардия III ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Постинфарктный кардиосклероз (12.04.2014 г.). ИМН 3-й степени».

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. На 2-е сутки после операции больной переведен в палату.

Трансторакальная эхокардиография на 13-е сутки после оперативного вмешательства: незначительная дилатация ЛП (объем ЛП – 68 мл), нормальная геометрия ЛЖ (КДО ЛЖ – 150 мл), глобальная систолическая функция ЛЖ в норме (фракция выброса ЛЖ

в М-режиме – 55–56 %), рубцовые изменения задних сегментов среднего и апикального отделов ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ не нарушена; МК: опорное кольцо в проекции клапана (Carbomedics AnnuloFlo-28), створки уплотнены, коаптация створок удовлетворительная, митральная регургитация не определяется.

Данная эхокардиографическая картина свидетельствовала об отсутствии резидуальной и рецидивной митральной недостаточности в непосредственном и раннем послеоперационном периоде и подтверждала выбор оптимальной хирургической тактики с учетом особенностей ишемической дисфункции МК у данного пациента.

На 14-е сутки после операции пациент переведен в клинику восстановительного лечения для продолжения послеоперационной реабилитации.

Обсуждение

Работы отечественных авторов преимущественно посвящены вопросам изучения показаний к выполнению хирургической коррекции ИМН 2–3-й степени, а также сравнению результатов аннулопластики

фиброзного кольца МК в сочетании с прямой реваскуляризацией миокарда и изолированной прямой реваскуляризацией миокарда.

В. А. Чрагян и др. [27] описывают результаты лечения 76 пациентов с ИМН, разделенных на две группы: 1-я группа – коронарное шунтирование в сочетании с пластикой МК (n=38), 2-я группа – изолированное коронарное шунтирование (n=38). Анализ отдаленной выживаемости и предикторов рецидива и прогрессирования ИМН продемонстрировал эффективность коронарного шунтирования в сочетании с пластикой МК по сравнению с изолированным коронарным шунтированием.

В сообщении В. В. Шумовца и др. [28] описывается опыт лечения 787 пациентов с ИМН, у которых операция прямой реваскуляризации миокарда была дополнена пластикой МК. Проанализированы госпитальные и отдаленные результаты в зависимости от применяемых методов пластики МК, которые представляют собой различные варианты аннулопластики или изолированное сведение папиллярных мышц на этапе эндовентрикулопластики ЛЖ при его постинфарктной аневризме. Стоит отметить, что небольшой группе пациентов при использовании аннулопластики без редукции диаметра фиброзного кольца МК процедура дополнялась вмешательством на створках, подклапанных структурах или папиллярных мышцах, однако варианты пластической коррекции в данной группе больных не уточняются. Наибольшая частота резидуальной митральной недостаточности наблюдалась в группе пациентов с изолированным сведением папиллярных мышц и шовно-кисетной аннулопластикой по сравнению с другими видами аннулопластики МК, тогда как достоверной разницы выраженности резидуальной митральной недостаточности в зависимости от вида аннулопластики и типа применяемого опорного кольца не выявлено.

В работе Ю. А. Шнейдера и др. [29] выполнен ретроспективный анализ данных 351 пациента с ИБС и различной степенью ИМН. Всем пациентам выполнены хирургические вмешательства с использованием различных методик коррекции ИМН. В зависимости от тяжести митральной недостаточности пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – митральная недостаточность 3–4-й степени (n = 249), 2-я группа – митральная недостаточность 1–2-й степени (n = 102). При этом методы хирургической коррекции ИМН включали в себя аннулопластику фиброзного кольца МК изолированно или, у небольшой группы пациентов, в сочетании с пликацией папиллярных мышц или пластикой створок по Альфиери, а также протезирование МК с использованием как механических, так и биологических протезов. У 68,6 % пациентов 2-й группы хирургическая коррекция ИМН не выполнялась. На основании анализа выживаемости, динамики функционального класса сердечной недостаточности (НУНА) и степени резидуальной и рецидивной митральной недостаточности сделаны выводы о преимуществе выполнения хирургической коррекции ИМН в целом, однако преимущества или недостатки различных методов пластической коррекции ИМН не описаны.

Работы зарубежных авторов отличаются большим разнообразием вариантов пластической коррекции ИМН.

Так, например, Francesco Nappi et al. [30] описывают 5-летний анализ результатов лечения 96 пациентов с тяжелой ИМН, которым, помимо прямой реваскуляризации миокарда, выполнены различные варианты хирургической коррекции недостаточности МК. В зависимости от объема хирургической коррекции больные были разделены на две группы: 1-я группа – изолированная рестриктивная аннулопластика фиброзного кольца МК (n=48), 2-я группа – рестриктивная аннулопластика фиброзного кольца МК в сочетании со сведением папиллярных мышц (n=48). Достоверных различий общей смертности и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах не получено, в то же время оценка изменения конечно-диастолического диаметра ЛЖ как критерия его обратного ремоделирования, фракции выброса ЛЖ, качества жизни и динамики эхокардиографических параметров однозначно свидетельствовали в пользу комбинированной хирургической коррекции ИМН.

Несмотря на активное изучение патогенеза ИМН, наличие повреждения створок и подклапанного аппарата многими кардиохирургами до сих пор считается признаком, не типичным для «классической» ИМН, однако последние клинические исследования свидетельствуют об обратном [5–7].

Таким образом, сочетание пластики дефектов створок и подклапанных структур с аннулопластикой фиброзного кольца МК является наиболее современным методом и максимально учитывает особенности морфологии и патогенеза развития ИМН. Это приводит к более физиологичному восстановлению функционирования митрального аппарата и комплекса «ЛП – МК – ЛЖ», что в сочетании с адекватной реваскуляризацией миокарда ЛЖ способствует развитию его обратного ремоделирования.

Выводы

1. В данном клиническом наблюдении у пациента на фоне прогрессирования ИБС после перенесенного инфаркта миокарда возникла митральная недостаточность, существенно утяжелившая клиническую картину основного заболевания. Анализ анамнестических, клинических и инструментальных данных позволил установить ишемический генез развития недостаточности МК у данного пациента, что способствовало выбору оптимальной хирургической тактики и выполнению комбинированной хирургической коррекции ИМН.

2. Особенность данного клинического случая заключается в наличии не только «классической» дилатации фиброзного кольца МК, но и ишемического повреждения створок и подклапанного аппарата (выраженный пролапс ПСМК в области сегмента А1 за счет отрыва краевой хорды в зоне прикрепления к сегменту А1 ближе к переднелатеральной комиссуре), что явилось причиной формирования выраженной митральной недостаточности.

3. В соответствии с классификацией А. Carpentier [13], ИМН у данного пациента являлась следствием

сочетания I и II типа клапанной дисфункции. При этом однозначно судить, являлся ли отрыв краевой хорды с формированием пролапса ПСМК следствием перенесенного инфаркта миокарда или результатом прогрессирующего ишемического ремоделирования ЛЖ на фоне мультифокального атеросклеротического поражения коронарного русла и рубцовых изменений стенки ЛЖ, не представлялось возможным, что диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования ИМН и критериев ее инструментальной диагностики.

4. Стоит отметить, что существенного влияния на выбор хирургической тактики данный факт не оказал, а выбор объема пластической коррекции ишемической дисфункции МК определялся, в первую очередь, его морфологическими изменениями, выявленными на этапе интраоперационной ревизии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Kron IL, LaPar DJ, Acker MA et al. 2016 update to The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(5):e97–e114. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.031.
2. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016. – 212 с. [Bokerija LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow, NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN, 2016:212. (In Russ.)].
3. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360. Doi: 10.3410/f.726023516.793533696.
4. Kouchoikos NT, Blackstone EH, Hanley FL, James K. Kirklin/Kirklin/Barratt-Boyes. *Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications*. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013; 1–2:2256.
5. Otsuji Y, Levine RA, Takeuchi M et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. *Journal of Cardiology*. 2008; 51:145–156. Doi: 10.1016/j.jcc.2008.03.005.
6. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *European Journal of Echocardiography*. 2007;9:207–221. Doi: 10.1016/j.euje.2007.03.034.
7. Шпынова И. А., Бартош-Зеленая С. Ю., Новиков В. И. Ишемическая митральная недостаточность // *Вестн. С.-Петерб. ун-та*. – 2012. – Т. 1. – С. 11–17. [Shpynova IA, Bartosh-Zelenaja SJu, Novikov VI. Ischemic mitral regurgitation. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2012;1:11–17. (In Russ.)].
8. Болезни митрального клапана: функция, диагностика, лечение / под ред. С. Л. Дземешкевича, Л. У. Стивенсона. – 2-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с. [Mitral valve disease: function, diagnosis, treatment. 2nd ed. Dzemeshkevich SL, Stivenson LU, eds. Moscow, GEOTAR-Media, 2015:352. (In Russ.)].
9. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / пер. Д. М. Аронова. – 2-е изд., испр. – М.: Бином, 2007. – 598 с. [Lilli L. Pathophysiology of diseases of the cardiovascular system. Aronov D. M., transl. 2nd ed. Moscow, Binom, 2007:598. (In Russ.)].
10. Караськов А. М., Порханов В. А., Космачева Е. Д. и др. Ишемическая дисфункция митрального клапана. – Краснодар, 2005. – 163 с. [Karaskov AM, Porhanov VA, Kosmacheva ED et al. Mitral valve ischemic dysfunction. Krasnodar, 2005:163. (In Russ.)].
11. Акчурун Р. С., Бурмистрова И. В., Васильев В. П. и др. Актуальные вопросы хирургии сердца у взрослых // *Сердечно-сосудистая патология, современное состояние проблемы: сб. тр. к 80-летию Е. И. Чазова*. – 2009. – Т. 6. – С. 25. [Akhchurin RS, Burmistrova IV, Vasil'ev VP et al. Actual issues of heart surgery in adults. *Cardiovascular pathology, the current state of the problem. Sbornik trudov k 80-letiju E. I. Chazova*. 2009;6:25. (In Russ.)].
12. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Фатулаев З. Ф. и др. Митральная регургитация: этиопатогенетические механизмы и обзор диагностических методов // *Кардиология*. – 2017. – Т. 3, № 57. – С. 75–80. [Bokerija LA, Bokerija OL, Fatulaev ZF et al. Mitral regurgitation: etiopathogenetic mechanisms and a review of diagnostic methods. *Kardiologija*. 2017;3(57):75–80. (In Russ.)].
13. Carpentier A. Cardiac valve surgery-the «French correction». *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983;86(3):323–337.
14. Чернявский А. М., Рузматов Т. М., Эфендиев В. У. и др. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2015. – Т. 2, № 82. – С. 85–89. [Chernjavskij AM, Ruzmatov TM, Yefendiev VU et al. Mechanisms of the progression of ischemic mitral regurgitation. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej*. 2015;2(82):85–89. (In Russ.)].
15. Sannino A, Smith RL II, Schiattarella GG et al. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1130–1139. Doi: 10.1001/jamacardio.2017.2976.
16. Carmelo AM, Daneshmand MA, Rankin JS et al. Survival Prognosis and Surgical Management of Ischemic Mitral Regurgitation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(3):735–744. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.017.
17. Бокерия Л. А. Ремоделирование полостей сердца у больных с недостаточностью митрального клапана до и после хирургической коррекции порока // *Грудная и сердечно-сосудистая хир.* – 2009. – Т. 3. – С. 15–21. [Bokerija LA. Remodeling of heart chambers in patients with mitral valve insufficiency before and after surgical correction. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja khirurgija*. 2009;3:15–21. (In Russ.)].
18. Ашихмина Е. А. Ремоделирование левого желудочка после ранней хирургической коррекции митральной недостаточности: сохранение постоянного ударного объема // *Неотложная кардиология*. – 2013. – Т. 1. – С. 43–49. [Ashihmina EA. Remodeling of the left ventricle after early surgical correction of mitral regurgitation: keeping a constant stroke volume. *Neotlozhnaja kardiologija*. 2013;1:43–49. (In Russ.)].
19. Bademci MS, Aldag M, Kocaaslan C et al. Ischemic Mitral Regurgitation Treatments After Mitral Annuloplasty. *Annals of Thoracic Surgery*. 2018;106(1):312–313. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.073.
20. Drake DH, Zimmerman KG, Sidebotham DA. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(18):1771–1773. Doi: 10.1056/nejmc1503128.
21. Основы реконструктивной хирургии клапанов сердца / под ред. Н. Н. Шихвердиева. – СПб.: Дитон, 2007. – 340 с. [Basics of reconstructive surgery of heart valves. Shihverdiev N. N., ed. SPb., Diton, 2007:340. (In Russ.)].

22. Борисов И. А. Пластические операции на митральном клапане у больных с ишемической болезнью сердца // *Клин. медицина*. – 2012. – Т. 8, № 90. – С. 19–23. [Borisov IA. Mitral valve surgery in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaja medicina*. 2012;8(90):19–23. (In Russ.)].
23. Рыбакова М. К., Митьков В. В., Балдин Д. Г. Эхокардиография от М. К. Рыбаковой. – М.: Видар-М, 2016. – 600 с. [Rybakova MK, Mitkov VV, Baldin DG. *Echocardiography from M. K. Rybakova*. Moscow, Vidar-M, 2016:600. (In Russ.)].
24. Catherine M. Otto Textbook of Clinical Echocardiography. 5th ed. Seattle, Washington, Elsevier Saunders, 2013:552.
25. Gibson MC, Zorkun C. Proximal isovelocity surface area. Available at: http://www.wikidoc.org/index.php/Proximal_isovelocity_surface_area. (accessed: 11.09.2019).
26. Андрианова А. М., Саидова М. А. Ишемическая митральная недостаточность: современные критерии оценки по данным трансторакальной эхокардиографии // *Лечеб. дело*. – 2015. – Т. 3. – С. 93–102. [Andrianova AM, Saidova MA. Ischemic mitral regurgitation: modern assessment criteria according to transthoracic echocardiography data. *Lechebnoe delo*. 2015;3:93–102. (In Russ.)].
27. Чрагян В. А., Арутюнян В. Б. Непосредственные и отдаленные результаты одномоментной пластики митрального клапана и коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с умеренной митральной недостаточностью // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 59, № 5. – С. 320–325. [Chragjan VA, Arutjunjan VB. Immediate and long-term results of single-stage plasty of the mitral valve and coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and moderate mitral regurgitation. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja khirurgija*. 2017;59(5):320–325. (In Russ.)]. Doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-5-320-325.
28. Шумовец В. В., Гринчук И. И., Шкет А. П. и др. Ближайшие и отдаленные результаты пластики митрального клапана у пациентов с ишемической митральной недостаточностью // *Кардиология в Беларуси*. – 2016. – Т. 8, № 5. – С. 661–672. [Shumovec VV, Grinchuk II, Shket AP et al. Early and long-term results of different techniques of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *Kardiologija v Belarusi*. 2016;8(5):661–672. (In Russ.)].
29. Шнейдер Ю. А., Антипов Г. Н., Исаев М. В. и др. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца, осложненной митральной недостаточностью // *Кардиология и сердечно-сосудистая хир.* – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 29–41. [Shnejder JuA, Antipov GN, Isajan MV et al. Surgical treatment of coronary artery disease complicated by mitral insufficiency. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja khirurgija*. 2016;9(5):29–41. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/kardio20169529-35.
30. Nappi F, Lusini M, Spadaccio C et al. Papillary muscle approximation versus restrictive annuloplasty alone for severe ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2016;67(20):2334–2346. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.478.
31. Dominik J, Zacek P. *Heart Valve Surgery*. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010:415.
32. Doty DB, Doty JR. *Cardiac surgery: Operative Technique*. 2nd ed. Austin, Texas, Elsevier Saunders, 2012:630.
33. Frank S, Marc R. *Atlas of cardiac surgical techniques*. 1st ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2010:429.
34. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Professional Edition, 8th ed*. Elsevier Saunders, 2009:1464.
35. Fritz J. *Baumgartner Cardiothoracic Surgery*. 3rd ed. Austin, Texas, Landes Bioscience, 2003:320.
36. Gerhard Z, Axel H. *Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children*. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017:1158.
37. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. *Mastery of cardiothoracic surgery*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014:1210.
38. Бокерия Л. А., Беришвили И. И. *Анатомия сердца человека: атлас*. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. – 90 с. [Bokerija LA, Berishvili II. *Human heart anatomy atlas*. Moscow, NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN, 2012:90. (In Russ.)].
39. Островский Ю. П. *Хирургия сердца*. – М.: Медлит; 2007. – 576 с. [Ostrovskij JuP. *Heart surgery*. Moscow, Medlit, 2007:576. (In Russ.)].
40. Ferguson MK. *Thoracic Surgery Atlas*. 1st ed. Chicago, Illinois, Elsevier Saunders, 2007:294.
41. Valvular heart disease. In: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Single Volume, 10th ed*. Philadelphia, Saunders, 2014:2040.
42. Narain M, Sunil K Ohri, Wechsler AS. *Cardiac Surgery Recent Advances and Techniques*. NY, CRC Press, 2014:183.
43. Paul A. Iaizzo *Handbook of cardiac anatomy, physiology and devices*. Totowa, New Jersey, Humana Press, 2005:469.

Информация об авторе

Крылов Владислав Викторович – врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Центра сердечно-сосудистой хирургии, ФКУ ЦВКГ им. П. В. Мандрыка, Москва, Россия, e-mail: malus5@yandex.ru.

Authors information

Krylov Vladislav V. – cardiovascular surgeon of the cardiovascular surgery department of the Center of Cardiovascular Surgery, P. V. Mandryka Central Military Hospital, Moscow, Russia, e-mail: malus5@yandex.ru.

УДК 616.12-07:616.124

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-32-37

И. Н. ШАНАЕВ

Изучение системных гемодинамических нарушений у пациентов с варикозной и посттромботической болезнями

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Рязань, Россия

390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96

e-mail: c350@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.12.19; принята к печати 29.04.20

Резюме

Цель. Оценить параметры гемодинамических нарушений сердечной деятельности у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей (ХЗВ). **Материалы и методы.** 46 пациентов с варикозной (ВБ) и 34 пациента с посттромботической болезнью (ПТБ), контрольная группа была представлена 15 здоровыми добровольцами. Диагноз устанавливался с помощью базовой классификации CEAP. В исследование не включали пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, гемодинамическими значимыми пороками сердца, ишемической болезнью сердца. УЗИ сердца и вен нижних конечностей проводилось на аппарате Saote My Lab Alpha, Acuson Sequoia 512. В дополнение к стандартному протоколу УЗИ сердца вычисляли параметры правых отделов сердца: размеры правого желудочка (ПЖ), правого предсердия (ПП), толщину передней стенки ПЖ, для оценки фракции выброса (ФВ) ПЖ вычисляли подвижность латерального края трикуспидального кольца, измеряли давление на трикуспидальном клапане (ТК). Диастолическая функция желудочков изучалась по спектрограммам трикуспидального и митрального кровотока. **Результаты.** Большинство показателей сердечной деятельности у пациентов с ВБ оказались в пределах нормы, но прослеживается тенденция к увеличению размеров правых отделов сердца. Кроме того, отмечается увеличение толщины МЖП от 0,8 до 1,1 см и толщины передней стенки ПЖ от 0,3 до 0,5 см с ростом клинического класса от С2 до С6, оставаясь на верхней границе нормы. ФВ как ПЖ, так и левого желудочка (ЛЖ) также были в пределах нормы, но с тенденцией к уменьшению (от 67,8 % – С2 до 62 % – С6). С ростом клинического класса идет увеличение процента встречаемости нерестриктивного типа кровотока через ТК. При данной гемодинамике снижается расслабление ПЖ, и замедляется падение давления в нем. Рестриктивный тип кровотока у пациентов с ВБ выявлен не был. У пациентов с ПТБ также прослеживалась тенденция к увеличению правых отделов сердца. Однако если размеры ПЖ, как правило, не превышали 3,0 см, то размеры ПП при клиническом классе С4 и С5,6 уже немного превышали нормальные показатели (17,48 см²). ФВ ЛЖ оказалась в пределах нормы у всех пациентов, но с ростом клинического класса несколько уменьшалась. ФВ ПЖ в пределах нормы оказалась только у пациентов с классами С3 и С4, у пациентов с классом С5,6 в 18 % случаев ФВ была ниже нормы и соответствовала 48 %. Диастолическая дисфункция ПЖ была выявлена у 73,3 % пациентов с классом С3 и 100 % с классами С4 и С5,6. При этом, начиная с класса С4, появляется рестриктивный тип кровотока через ТК, и процент увеличивается у пациентов с классом С5,6 (до 27,2 %). **Заключение.** Нарушение диастолической функции желудочков является главным параметром гемодинамических нарушений сердечной деятельности у пациентов с ХЗВ.

Ключевые слова: варикозная болезнь, посттромботическая болезнь, ультразвуковое исследование, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Шанаев И. Н. Изучение системных гемодинамических нарушений у пациентов с варикозной и посттромботической болезнями. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(2):32–37. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-32-37.

UDC 616.12-07:616.124

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-32-37

I. N. SHANAEV

The study of systemic hemodynamic disorders of patients with varicose and post-thrombotic diseases

Ryazan Regional Clinical Cardiologic Dispensary, Ryazan, Russia

96, Stroykova, str., Ryazan, Russia, 390026

e-mail: c350@yandex.ru

Received 29.12.19; accepted 29.04.20

Summary

Aim. Study of heart function in the patients with CVD. **Materials and methods.** 46 patients with varicosity (VD) and 34 patients with post-thrombotic disease (PTD) were examined; the control group was represented by 15 healthy volunteers. The diagnosis was established using the CEAP basic classification. The study did not include patients with a diagnosed arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic lung disease, significant hemodynamic heart defects, coronary heart disease. Ultrasound examination of the heart and veins of the lower extremities was performed on a Saote My Lab Alpha, Acuson Sequoia 512 apparatus. In addition to the standard protocol of heart ultrasound examination, the parameters of the right heart were calculated: sizes of

the right ventricle (RV), right atrium, thickness of the anterior wall of the pancreas; to assess the ejection fraction (EF) of the pancreas the mobility of the lateral edge of the tricuspid ring was calculated, and the pressure on the tricuspid valve (TV) was measured. Diastolic ventricular function was studied by spectrograms of tricuspid and mitral blood flow. *Results.* Most of the indicators of cardiac activity in patients with VD were within normal limits, but a tendency to increase increasing of the right heart size was noted. In addition, the thickness of the interventricular septum and the right ventricle (RV) anterior wall was found to increase from 0.8 to 1.1 cm and from 0.3 to 0.5 cm, respectively, according clinical classes from C2 to C6 (CEAP). Eject fraction (EF) of both the RV and the left ventricle (LV) were also within normal limits, but with a tendency to decrease (67.8 % – C2, to 62 % – C6). The growth of the clinical class is followed by the increasing of percentage of non-restrictive blood flow through the tricuspid valve (TV). The restrictive type of blood flow in patients with VD had not been identified. Patients with PTD also showed a tendency to increase the right heart. However, whereas the size of the RV, as a rule, did not exceed 3.0 cm, the size of the right atrium was slightly higher than normal one in the clinical class C4 and C5.6. All the patients had EF of LV within normal limits, but it slightly decreased by the growth of class. Only patient classes C3 and C4 had EF of RV within the normal range. The 18 % of patient class C5.6 had EF lower than normal with value 48%. Diastolic dysfunction (DD) of the RV was detected in 73.3% of patients with class C3 and 100% with classes C4 and C5.6. Moreover, a restrictive type of blood flow through TV appeared from class C4 and the percentage increased up to 27.2% (class C5,6). *Conclusions.* DD of the RV was the main hemodynamic disorder.

Keywords: varicose veins, post-thrombotic disease, ultrasound examination, diastolic dysfunction

For citation: Shanaev I. N. The study of systemic hemodynamic disorders of patients with varicose and post-thrombotic diseases. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(2):32–37. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-32-37.

Введение

Практически всегда, когда рассматриваются хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВ), в центре внимания оказываются локальные гемодинамические нарушения и способы их устранения. Но сосуды системы нижней поллой вены напрямую связаны с правыми отделами сердца. И хотя показатели преднагрузки формируются еще и из сосудов системы верхней поллой вены, но основу составляют именно сосуды системы нижней поллой вены [1]. Хроническая венозная недостаточность на фоне ХЗВ характеризуется избыточным депонированием крови в венах нижних конечностей за счет феномена повышенного сопротивления венозному оттоку: при варикозной болезни – за счет дилатации вен, а при посттромботической болезни – за счет уменьшения суммарной площади оттока [2]. Поэтому трудно предположить, что локальные гемодинамические нарушения не затронут системные и не отразятся на работе сердца. Но этот вопрос в литературе практически не рассматривается.

Цель работы – оценить параметры гемодинамических нарушений сердечной деятельности у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Материалы и методы исследования

В работу были включены 46 пациентов с варикозной болезнью (ВБ) и 34 пациента с посттромботической болезнью (ПТБ), контрольная группа была представлена 15 здоровыми добровольцами (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст – $58,3 \pm 4,3$ года). Диагноз устанавливался с помощью базовой классификации CEAP (CEAP – аббревиатура, состоящая из первых букв названий разделов классификации: С – клинический класс заболевания, Е – этиология заболевания, А – анатомическая локализация заболевания, Р – патофизиология, обозначает тип расстройства. В клинической практике используется базовая классификация, включающая в себя только клинический класс заболевания).

В исследование не включали пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии (АГ), сахарным диабетом, хроническими заболеваниями

легких, гемодинамическими значимыми пороками сердца, ишемической болезнью сердца.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и вен нижних конечностей проводили на аппарате Saote My Lab Alpha, Acuson Sequoia 512. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводили согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХЗВ (2018) [3]. В дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца вычисляли параметры правых отделов сердца: размеры правого желудочка (ПЖ), правого предсердия (ПП), толщину передней стенки ПЖ, для оценки фракции выброса (ФВ) ПЖ вычисляли подвижность латерального края трикуспидального кольца, измеряли давление на трикуспидальном клапане. Диастолическая функция желудочков изучалась по спектрограммам трикуспидального и митрального кровотока: максимальный пик скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения желудочков (Е), максимальный пик скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения желудочков (А), отношение максимальных пиков скоростей (Е/А). Нормальный тип кровотока (тип А) соответствует отношению пика Е к пику А >1 . Нерестриктивный тип кровотока (тип Б) соответствует отношению пика Е к пику А <1 . Рестриктивный тип кровотока (тип В) соответствует отношению пика Е к пику А $>1,6$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты с ВБ были разделены на 4 группы согласно клиническим классам.

1. Класс клинических проявлений C2: 22 пациента (13 мужчин и 9 женщин); средний возраст – $40,3 \pm 12,2$ года; длительность заболевания – $12,3 \pm 4,8$ года.

2. Класс клинических проявлений C3: 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщин); средний возраст – $43,2 \pm 12,6$ года; длительность заболевания – $15 \pm 6,3$ года.

3. Класс клинических проявлений C4: 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины); средний возраст – $51,1 \pm 11,7$ года; длительность заболевания – $13,9 \pm 4,5$ года.

4. Класс клинических проявлений C5,6: 3 пациента (все мужчины); средний возраст – $58,3 \pm 2,9$ года; длительность заболевания – $18,3 \pm 7,6$ года.

Таблица 1

Основные показатели сердечной деятельности у пациентов с ВБ по данным ультразвукового исследования сердца

Table 1

Main indicators of cardiac activity in patients with varicosity according to the ultrasound of the heart

Клинический класс ВБ	ПЖ, см	ПП (N-17,48 см ²)	ФВ ЛЖ (N>59 %) средние	ФВ ПЖ (N>50 %)	ДФ ЛЖ (тип кровотока), %		ДФ ПЖ (тип кровотока), %		ЛГ, %
					А	Б	А	Б	
C2	2,52±0,19	14,3±2,6	67,8	N	90,91	9,09	59,1	40,9	–
C3	2,56±0,19	16,5±1,9	66	N	81,8	18,2	18,2	81,8	–
C4	2,6±0,15	16,0±3,0	66,1	N	50	50	20	80	–
C5, 6	2,67±0,06	17,48	62	N	–	100	33,3	66,7	–
Здоровые добровольцы	2,46±0,1	14,0	68,8	N	100	–	100	–	–

Результаты ультразвукового исследования сердца у пациентов с ВБ приведены в табл. 1.

Несмотря на то, что большинство показателей сердечной деятельности оказались в пределах нормы (табл. 1), прослеживается тенденция к увеличению размеров правых отделов сердца с ростом клинической класса варикозной болезни. Кроме того, отмечается увеличение толщины межжелудочной перегородки (МЖП) от 0,8 до 1,1 см и толщины передней стенки ПЖ от 0,3 до 0,5 см с ростом клинического класса от C2 до C6, оставаясь на верхней границы нормы. ФВ как ПЖ, так и ЛЖ также были в пределах нормы, но с тенденцией к уменьшению.

Наиболее демонстративными оказались изменения диастолической функции желудочков и, в первую очередь, диастолической функции ПЖ. Так, с ростом клинического класса идет увеличение процента встречаемости нерестриктивного типа кровотока через трикуспидальный клапан. При данной гемодинамике снижается расслабление ПЖ и замедляется падения давления в нем. Так как в исследование были включены пациенты без сопутствующей сердечной патологии и АГ, то наиболее вероятная причина данной картины – уменьшение притока в правую половину сердца на фоне ХЗВ. Рестриктивный тип кровотока у пациентов с варикозной болезнью выявлен не был.

Пациенты с ПТБ также были разделены на 3 группы согласно клиническим классам.

1. Класс клинических проявлений C3: 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины); средний возраст – 49,5±16,4 года; длительность заболевания – менее 10 лет.

2. Класс клинических проявлений C4: 8 пациентов (7 мужчин и 1 женщина); средний возраст – 54,5±9,4 года; длительность заболевания – более 10 лет.

3. Класс клинических проявлений C5,6: 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины); средний возраст – 49,1±11,4 года; длительность заболевания – более 10 лет.

Результаты ультразвукового исследования сердца у пациентов с ПТБ приведены в табл. 2.

У пациентов с ПТБ также прослеживалась тенденция к увеличению правых отделов сердца (табл. 2). Однако если размеры ПЖ, как правило, не превышали 3,0 см, то размеры ПП при клиническом классе

C4 и C5,6 уже немного превышали нормальные показатели (17,48 см²). ФВ ЛЖ оказалась в пределах нормы у всех пациентов, но с ростом клинического класса несколько уменьшалась. Интересно, что ФВ ПЖ в пределах нормы оказалась только у пациентов с классами C3 и C4, у пациентов с классом C5,6 в 18 % случаев ФВ была ниже нормы и соответствовала 48 %.

Изучение диастолической функции желудочков у пациентов с ПТБ также оказалось наиболее демонстративным и патогенетически правильным. Диастолическая дисфункция ПЖ была выявлена у 73,3 % пациентов с классом C3 и 100 % с классами C4 и C5,6. При этом, начиная с класса C4, появляется рестриктивный тип кровотока через трикуспидальный клапан, и процент увеличивается у пациентов с классом C5,6 (до 27,2 %).

Кроме того, обращает на себя внимание, что у пациентов с ПТБ с ростом клинического класса увеличивался процент выявления минимальной легочной гипертензии (ЛГ) 29–31 мм рт. ст., от 13,3 % при классе C3 до 36,3 % при классе C5,6. Данных за тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) у этих пациентов получено не было.

Миокард у пациентов с ХЗВ оказывается попеременно подвержен воздействию изотопической перегрузки (в горизонтальном положении) и недогрузки (в вертикальном положении). При этом длительные периоды недогрузки сопровождаются нарушениями питания сердечной мышцы [2]. Частая смена условий функционирования миокарда может служить дополнительным фактором, ведущим к ослаблению сократительной функции сердца со сдвигом кривой Старлинга по оси растяжения миофибрилл. В ходе данного исследования показатели ФВ ПЖ и ЛЖ были у всех пациентов с варикозной болезнью в пределах нормы, но была установлена диастолическая дисфункция ПЖ и ЛЖ.

Диастолическая дисфункция – это снижение способности желудочков к расслаблению, она часто предшествует систолической дисфункции [4–6]. Хотя на сегодняшний день систолическая функция желудочков остается главным предиктором развития прогноза у пациентов с хронической сердечной

Таблица 2

Основные показатели сердечной деятельности у пациентов с ПТБ по данным ультразвукового исследования сердца

Table 2

Main indicators of cardiac activity in patients with post-thrombotic disease according to the ultrasound of the heart

Клинический класс ПТБ	ПЖ, см	ПП, см ²	ФВ ЛЖ (N>59 %), ср./% пациентов с N	ФВ ПЖ (N>50), % пациентов с N	ДФ ЛЖ (тип кровотока), %			ДФ ПЖ (тип кровотока), %			ЛГ, %
					А	Б	В	А	Б	В	
C3	2,68±0,24	14,7	68,6/ 100 %	100 %	53,4	46,6	–	26,7	73,3	–	13,3
C4	2,8±0,25	18,9	67,3/100 %	100 %	37,5	62,5	–	–	87,5	12,5	25
C5	2,8±0,26	18,1	64,6/100 %	82 %	36,4	63,6	–	–	72,8	27,2	36,3

недостаточностью, низкая фракция выброса и сократимость желудочков не всегда определяют тяжесть компенсации, устойчивость к физическим нагрузкам и прогноз при сердечной недостаточности. В то же время показатели диастолической функции в большей степени, чем сократимость миокарда, коррелируют с клиникой и инструментальными маркерами декомпенсации и даже с качеством жизни. В. А. Войнов [7] указывает, что показатели диастолической функции точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и надежнее других показателей могут быть использованы для оценки эффективности лечебных мероприятий.

К основным причинам возникновения диастолической дисфункции желудочков относят первичную гипертрофию миокарда, инфильтративную кардиомиопатию, ишемию, а также артериальную гипертензию. Все перечисленные причины в своей основе имеют два фактора нарушения заполнения кровью желудочков [7]:

- 1) нарушение активного расслабления миокарда;
- 2) снижение растяжимости стенок желудочков.

В то же время, как показало исследование, еще одной причиной развития диастолической дисфункции желудочков может быть нарушение притока к правым отделам сердца. Как уже было сказано выше, ПТБ и варикозную болезнь объединяет феномен повышенного сопротивления венозному оттоку из нижних конечностей, при этом в обоих случаях происходит избыточное депонирование крови в нижних конечностях (~1,5 л) [2]. Преднагрузка в строго физиологическом смысле – максимальная степень растяжения саркомеров миокарда желудочков под влиянием диастолического наполнения кровью. В соответствии с законом Франко – Старлинга – Штрауба, чем больше преднагрузка, как величина растяжения саркомеров миокарда, тем больше силы сокращений стенок желудочков в фазу изгнания. На фоне ХЗВ в ортостазе не будет полного расслабления миокарда, так как нарушен приток к правым отделам сердца. Кроме того, в горизонтальном положении весь объем крови, депонированной в нижних конечностях, устремится в правые отделы сердца. На фоне этой перегрузки патологическим объемом крови может происходить увеличение толщины МЖП и стенок желудочков (в первую очередь, правого), что согласуется с полученными данными. Похожее данные приводит

И. Н. Леухненко [8]: у пациентов с варикозной болезнью развивается эксцентрической гипертрофии ПЖ, также происходит уменьшение растяжимости с сопутствующим повышением внутрижелудочкового объема.

В эхокардиографии выделяют два основных типа нарушения диастолической функции желудочков [5], некоторые авторы еще выделяют псевдонормальный тип, однако, скорее, его можно отнести к первому типу, но более поздним проявлениям:

1) первый тип (или начальные проявления нарушения расслабления миокарда желудочков) характеризуется тем, что большая часть крови поступает в фазу медленного диастолического наполнения или во время систолы предсердия; активность предсердий полностью компенсирует нарушение раннего наполнения желудочков, и сердечная недостаточность не проявляется даже при нагрузках;

2) второй тип (или рестриктивный) характеризуется тем, что происходит увеличение давления в левом или правом предсердии, что приводит к увеличению потока в раннюю диастолу, увеличению конечного диастолического давления в желудочке, значительному снижению потока в фазу предсердия систолы. Рост давления заполнения желудочков полностью выводит из строя предсердия, что сопровождается падением сердечного выброса и уже проявлением признаков сердечной недостаточности.

У всех пациентов с варикозной болезнью был зафиксирован нерестриктивный тип кровотока через трикуспидальный клапан, что соответствует начальному периоду диастолической дисфункции желудочков [4, 5]. Похожее данные были получены С. М. Лазаренко и др. [9]. У всех пациентов с ПТБ ФВ ЛЖ также находилась в пределах нормы, но снижение ФВ ПЖ было зафиксировано в 18 % случаев при классе C5,6. Кроме того, процент выявления диастолической дисфункции желудочков был выше, чем у пациентов с варикозной болезнью, и в структуре гемодинамических нарушений через трикуспидальный клапан появляется рестриктивный тип кровотока. Наличие данного кровотока указывает на высокое конечное диастолическое давление в полости желудочка и характеризуется нарушением расслабления миокарда, и именно он считается неблагоприятным прогностическим признаком для снижения сократительной функции желудочков. Хотя существует мнение, что при наличии данного типа кровотока ремоделиро-

вание сердца происходит до такого уровня, что нарушения систолической функции уже и не играют главной роли [7].

Второй момент, на котором необходимо остановиться, выявление минимальной легочной гипертензии у пациентов с ПТБ, без подтвержденной ТЭЛА. Возможным объяснением может являться рефлексоторное повышение сопротивления в сосудах малого круга кровообращения, как защита, направленная на предотвращение поступления увеличенных объемов венозной крови из правых отделов сердца. Однако более вероятным все же является то, что активируются механизмы, ведущие к увеличению объемов внеклеточной жидкости и плазмы крови:

а) активация ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма;

б) рост интенсивности системной адренергической стимуляции, через спазм сосудов, увеличивающей общий венозный возврат к сердцу.

Как показали исследования И. Г. Костенко, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) является важнейшим механизмом адаптации и компенсации уменьшения венозного возврата и «недогрузки» сердца. У пациентов с ВБ ОЦК в горизонтальном положении превышает норму на 25 %, при ПТБ на ранних стадиях – на 7 % [2]. Но происходит это больше по первому пути, так как спазм сосудов, увеличивающий общий венозный возврат, обоснован, скорее, для пациентов с варикозной болезнью, и то на начальных стадиях. Венозная стенка на фоне декомпенсированных форм ВБ претерпевает глубокие структурные изменения, а при ПТБ вены становятся полностью ригидными. Активация же ренин-ангиотензин-альдостеронового пути происходит не столько из-за падения скорости кровотока по приводящим артериолам клубочков (ФВ ЛЖ у всех пациентов была в пределах нормы), сколько из-за повышенного уровня возбуждения бета-одинадренорецепторов в результате усиления симпатических нейрогуморальных регуляторных влияний. При этом повышение уровня ангиотензина II должно привести к росту секреции вазопрессина, который повышает тонус гладких мышц сосудов. Но нейрогуморальная активация также может стать причиной или ухудшить течение эндотелиальной дисфункции, которой, по современным представлениям, отводят важную роль в патогенезе ХЗВ. Одним из важнейших маркеров ее является эндотелин-1, являющийся мощным вазоконстриктором [10, 11]. Однако это только рабочая гипотеза, конкретных исследований по этому вопросу встретить в литературе не удалось.

Третий момент: все пациенты, включенные в исследование, были без сопутствующей артериальной патологии. В то же время сопутствующий атеросклероз коронарных артерий с гемодинамическими значимыми стенозами не редкость в клинической практике. В экспериментальном исследовании на кроликах А. Ю. Юров [12] показал, увеличение крови в венозном русле и, соответственно, в правых отделах сердца ухудшает течение ишемии миокарда. Кроме того, было выявлено, что положительная преднагрузка (10 % от общего объема крови) увеличивает

системное артериальное давление и давление в легочной артерии, но системное увеличивается в 1,6 раза больше [13]. У пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей это состояние получается в горизонтальном положении, когда патологические объемы крови без препятствия со стороны столба гидростатического давления устремляются в правые отделы сердца. Косвенным подтверждением этому можно считать тенденцию к дилатации правых отделов сердца у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей с ростом клинического класса.

Четвертый момент: в клинике часто можно встретить диагнозы «Варикозное расширение подкожных вен» и «Посттромбофлебитический синдром». Однако, основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что изменения в сердце являются неотъемлемой частью синдрома хронической венозной недостаточности и более обосновывают термины «варикозная болезнь вен нижних конечностей» и «посттромботическая болезнь».

Заключение

Нарушение диастолической функции желудочков является главным параметром гемодинамических нарушений сердечной деятельности у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Самойленко А. В. Венозный возврат в системной гемодинамике // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2011. – № 1. – С. 3–23. [Samoilenko AV. Venozyjy vozvrat v sistemoj gemodinamiki. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova. 2011;1:3–23. (In Russ.)].
2. Швальб П. Г., Ухов Ю. И. Патология венозного возврата из нижних конечностей. – Рязань: Тигель, 2009. [Shval'b PG, Uhov YuI. Patologiya venoznogo vozvrata iz nizhnih konechnostej. Ryazan', Tigel', 2009. (In Russ.)].
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // *Флебология*. – 2018. – Т. 12, № 3. – 96 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskikh zabolevanij ven. Flebologiya. 2018;12(3):96. (In Russ.)].
4. Лутра А. ЭхоКГ понятным языком. – М.: Практическая медицина, 2017. [Lutra A. EkhoKG ponyatnym yazykom. Moscow, Prakticheskaya medicina, 2017. (In Russ.)].
5. Рыбакова М. К., Мутьков В. В., Балдин Д. Г. Эхокардиография от Рыбаковой. – М.: Видар, 2018. [Rybakova MK, Mit'kov VV, Baldin DG. Ekhokardiografiya ot Rybakovoj. Moscow, Vidar, 2018. (In Russ.)].
6. Камышникова Л. А., Ефремова О. А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести // *Науч. вед. БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. – 2009. – № 4 (59). – С. 9–13. [Kamyshnikova LA, Efremova OA. Diastolicheskaya disfunkciya pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti – osnovnye diagnosticheskie parametry i kriterii tyazhesti. Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Medicina. Farmaciya. 2009;4(59):9–13. (In Russ.)].

7. Войнов В. А. Патопфизиология сердца и сосудов. – М.: Бином, 2017. [Vojnov VA. Patofiziologiya serdca i sosudov. Moscow, Binom, 2017. (In Russ.)].
8. Леухненко И. Н. Особенности ремоделирования сердца у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей // Фундам. исслед. – 2013. – № 6. – С. 1034–1037. [Leuhnenko IN. Osobennosti remodelirovaniya serdca u pacientov, stradayushchih varikoznoj bolezni'yu nizhnih konechnostej. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; 6:1034–1037 (In Russ.)].
9. Лазарев С. М., Шилко В. Г., Кузнецов А. А. Состояние сердечной деятельности у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2010. – № 1. – С. 89–95. [Lazarev SM, Shilko VG, Kuznetsov AA Sostoyanie serdechnoj deyatel'nosti u bol'nyh s varikoznoj bolezni'yu ven nizhnih konechnostej. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2010;1:89–95 (In Russ.)].
10. Швальб П. Г., Стойко Ю. М. Очерки терапевтической флебологии. – Рязань: Узоречье, 2011. [Shval'b PG, Stoiko YuM. Ocherki terapevticheskoi flebologii. Ryazan', Uzorech'e, 2011. (In Russ.)].
11. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М. Основы клинической флебологии. – М.: ИшКо, 2013. [Shevchenko YuL, Stoiko YuM. Osnovy klinicheskoi flebologii. Moscow, Shiko, 2013. (In Russ.)].
12. Юров А. Ю. Динамические компоненты взаимосвязи параметров преднагрузки сердца – венозного возврата и центрального венозного давления // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2011. – № 1. – С. 47–56. [Yurov AYU. Dinamicheskie komponenty vzaimosvyazi parametrov prednagruzki serdca – venoznogo vozvrata i central'nogo venoznogo davleniya. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova. 2011;1:47–56. (In Russ.)].
13. Актуальные вопросы венозного возврата / А. В. Самойленко, А. Ю. Юров, В. И. Евлахов, И. З. Поясов // Мед. академ. журн. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 7–20. [Samojlenko AV, Yurov AYU, Evlahov VI, Poyasov IZ. Aktual'nye voprosy venoznogo vozvrata. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2010;10(4):7–20. (In Russ.)].

Информация об авторе

Шанаев Иван Николаевич – канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ГБУ «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер», г. Рязань, Россия, e-mail: c350@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8967-3978.

Authors information:

Shanaev Ivan N. – MD, PhD, a Physician of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Ryazan Regional Cardilogic Dispensary, Ryazan, Russia, e-mail: c350@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8967-3978.

УДК 616.14-008.64-06:616.5-002.44-073:772.962

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-38-42

Г. В. ЯРОВЕНКО

Диагностические возможности тепловизионного исследования трофических язв

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия
443079, Россия, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б
e-mail: yarovenko_galina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.12.19; принята к печати 22.04.20

Резюме

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) зачастую сопровождается трофическими изменениями мягких тканей. Лечение таких пациентов длительное и, достаточно часто, малоэффективное. Рецидив трофической язвы достигает 30 % и приводит к снижению качества жизни и неудовлетворенностью консервативным и даже оперативным лечением. *Цель* – объективизация изменений микроциркуляторного русла и компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения на нижних конечностях при осложненных формах ХВН. *Материалы и методы.* Исследования проводили на установке «Линсор», которая давала характеристику биоткани по изменению интенсивности рассеянного света и на тепловизоре, позволяющем определять температуру в точке с точностью до 0,001° с последующей программной обработкой изображения. Обследование выполняли 3–4 раза в динамике лечебного процесса и перед выпиской пациента со стандартного расстояния – 1,5 м. Изучено состояние мягких тканей у 23 пациентов с ХВН нижних конечностей и наличием открытых трофических язв. Женщин было 21, мужчин – 2, средний возраст составил 45,2±3,6 года. Площадь язвенного дефекта варьировала от 5,7 до 15,3 см². Из обследования были исключены пациенты с обширными или циркулярными трофическими язвами, так как за срок госпитализации не наступала эпителизация язвенного дефекта и его визуализация термографическим методом была невозможна. *Результаты.* В результате исследования нами получена пониженная интенсивность инфракрасного излучения язвенной поверхности у всех пациентов. Для четкого выделения язвенного дефекта из окружающих тканей нами устанавливался диапазон температур 35–37,5 °С и производился перерасчет полученной площади в см² (коэффициент пересчета – 22,73). Изучали микроциркуляторные изменения, происходящие в области трофической язвы и окружающих ее тканях, подтверждающие необходимость продолжения консервативного лечения после полной эпителизации язвенного дефекта не менее 7 дней, и только после такого временного периода в тканях у всех обследованных пациентов регистрировалась нормализация уровня инфракрасного излучения, и в дальнейшем рецидива трофической язвы длительно не возникало. *Заключение.* На основании полученных данных нами подтверждена чувствительность тепловизионного метода для оценки микроциркуляции в области трофической язвы с возможностью его использования в динамике консервативного лечения у пациентов с осложненными формами ХВН.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, диагностика, термография, регистрация сосудистых реакций, трофическая язва

Для цитирования: Яровенко Г. В. Диагностические возможности тепловизионного исследования трофических язв. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(2): 38–42. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-38-42.

UDC 616.14-008.64-06:616.5-002.44-073:772.962

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-38-42

G. V. YAROVENKO

Diagnostic possibilities of thermal vision study of trophic ulcers

Samara State Medical University, Samara, Russia
165B, Karl Marx str., Samara, Russia, 443079
e-mail: yarovenko_galina@mail.ru

Received 23.12.19; accepted 22.04.20

Summary

Chronic venous insufficiency is often accompanied by trophic changes in soft tissues. The treatment of such patients is long and often, ineffective. Relapse of a trophic ulcer is about 30% and leads to deterioration of life quality and dissatisfaction with conservative and even surgical treatment. *Goal.* Objectification of changes in the microvasculature and compensatory the possibilities of collateral circulation in the lower extremities with complicated forms of chronic venous insufficiency. *Materials and methods.* The studies were carried out on the Linsor installation characterizing the biological tissue by the change of scattered light intensity and on the thermal imager making possible to determine the temperature of a point with an accuracy of 0,001 degrees, followed by software image processing. The examination was performed 3–4 times in the dynamics of the treatment process and before the patient discharge, from a standard distance of 1,5 meters. The soft tissues in 23 patients

with chronic venous insufficiency of the lower extremities and the presence of open trophic ulcers was studied. There were 21 women, 2 men, the average age was $45,2 \pm 3,6$ years. The area of the ulcer defect varied from $5,7 \text{ cm}^2$ to $15,3 \text{ cm}^2$. Patients with extensive trophic ulcers (circular) were excluded from the examination, because of absence of ulcer defect epithelization during the period of hospitalization and its visualization by the thermographic method. **Results.** As a result of the study, we obtained a reduced intensity of infrared radiation of the ulcer surface in all patients. To clearly isolate ulcerative defect from the surrounding tissues, we set the temperature range $35,0\text{--}37,5 \text{ }^\circ\text{C}$ and recalculated the resulting area in cm^2 (conversion factor 22,73). We studied the microcirculatory changes occurring in the trophic ulcer and surrounding tissues, confirming the need to continue conservative treatment after complete ulcer defect epithelization for at least 7 days, and only after that period the normalized level of infrared radiation was detected and subsequently relapsed trophic ulcers did not occur for a long time. **Conclusion.** Based on the obtained data, we confirmed the thermal imaging method sensitivity is suitable for assess of microcirculation in the trophic ulcer area; the method provides the possibility to apply it for the dynamics of conservative treatment in patients with complicated forms of chronic venous insufficiency.

Keywords: chronic venous insufficiency, diagnosis, thermography, registration of vascular reactions, trophic ulcer

For citation: Yarovenko G. V. Diagnostic possibilities of thermal vision study of trophic ulcers. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(2):38–42. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-38-42.

Введение

В качестве подтверждения чувствительности термографического метода для оценки микроциркуляторного русла проведена регистрация сосудистых реакций. Оптические методы диагностики широко распространены в биомедицинских исследованиях и успешно применяются в клинической практике. Термография отличается от других методов исследования доступностью и простотой исполнения, неинвазивностью и высокой информативностью, возможностью получения качественных и количественных характеристик [1, 2].

В настоящее время, по данным ВОЗ, около 14 % от всех хирургических нозологических форм составляют заболевания сосудов. Значительный удельный вес имеют болезни вен, в последнее время все чаще встречающиеся у лиц молодого и среднего возраста. У пациентов, перенесших острый тромбоз, в 80 % развивается посттромбофлебитическая болезнь, а 40 % данных пациентов становятся инвалидами II–III групп [3, 4]. У длительно болеющих возможны разные формы посттромбофлебитической болезни, с наличием отека и нарушениями трофики до формирования трофических язв. Лечение таких пациентов длительное, и после эпителизации язвенного дефекта последний, при минимальных провоцирующих факторах, появляется вновь [5]. Частота рецидивов трофических язв определяется характером лечения. Так, при консервативной терапии эффект не стойкий, и в 38–100 % случаев возникает рецидив [4, 5]. При комплексном лечении, включая хирургическую коррекцию, частота рецидивов колеблется от 4,8–31,6 % [5, 6]. Однако, для осложненных форм посттромбофлебитической болезни нижних конечностей с наличием трофических язв и сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, консервативный метод лечения является единственным, данная группа пациентов значительна и достигает до 30 % [7, 8]. Для операбельных пациентов консервативная терапия является предоперационной подготовкой, применение которой позволяет в 3 раза снизить гнойные осложнения [9, 10].

Цель – объективизация изменений микроциркуляторного русла и компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения. Повышение эффективности диагностики и контроля за лечением трофических осложнений при ХВН.

Материалы и методы исследования

Изучено состояние мягких тканей у 23 пациентов с ХВН нижних конечностей и наличием открытых трофических язв. Женщин было 21, мужчин – 2, средний возраст составил $45,2 \pm 3,6$ года. Площадь язвенного дефекта варьировала от $5,7$ до $15,3 \text{ cm}^2$. Из обследования были исключены пациенты с обширными трофическими язвами (циркулярными), так как за срок госпитализации не наступала эпителизация язвенного дефекта или его визуализация термографическим методом была невозможна.

Исследования проводили на установке, которая реализует метод диагностики характеристик биоткани по изменению интенсивности рассеянного назад света «Линсор» (НПО «Автоматические системы»). Аппарат состоит из источника терапевтического воздействия и оптического датчика, содержащего диагностическое излучение. Фотоприемный модуль и преобразователь сигнала устанавливали на высоте 200 мм над исследуемым участком. Излучение от диагностических источников, расположенных вокруг фотоприемника, равномерно засвечивало область диаметром 50–60 мм. Дистанционное положение фотоприемного модуля обеспечивало регистрацию рассеяния с эффективной области диаметром 20–30 мм, находящейся непосредственно под датчиком.

Также использовали отечественный модифицированный спутниковый тепловизор производственного объединения «Прогресс», отличающийся прицельной фокусировкой, соединенный с вычислительной техникой, позволяющей определять температуру в точке с точностью до $0,001^\circ$, производить обработку полученного изображения путем его увеличения, выделения фрагмента, графического отображения выделенного участка, создания диаграмм и гистограмм, контрастирования в диапазоне установленных температур, текстовой обработки. Полученные термограммы сохранялись и накапливались в специально разработанной базе данных [2].

Тепловизионное исследование проводили в утренние часы в специально оборудованном помещении при температуре воздуха $23,0 \pm 1,0 \text{ }^\circ\text{C}$, минимальной скорости движения воздуха (не более $0,25 \text{ м/с}$), относительной влажности 50–75 %. Обследование выполняли в положении пациента стоя или сидя,

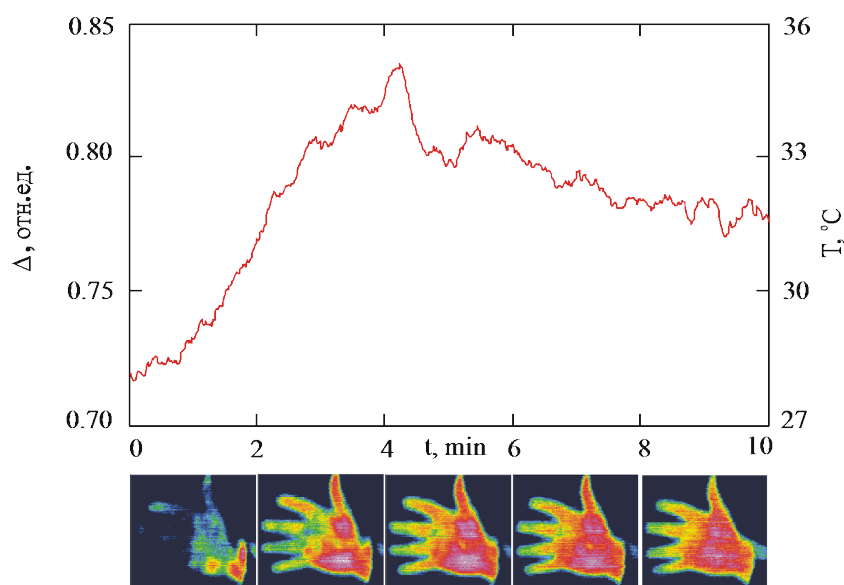


Рис. 1. Реакция на термический тест (тепловизионные карты снимались через 2 мин)
Fig. 1. Reaction to thermal test (thermal imaging maps were taken after 2 min)

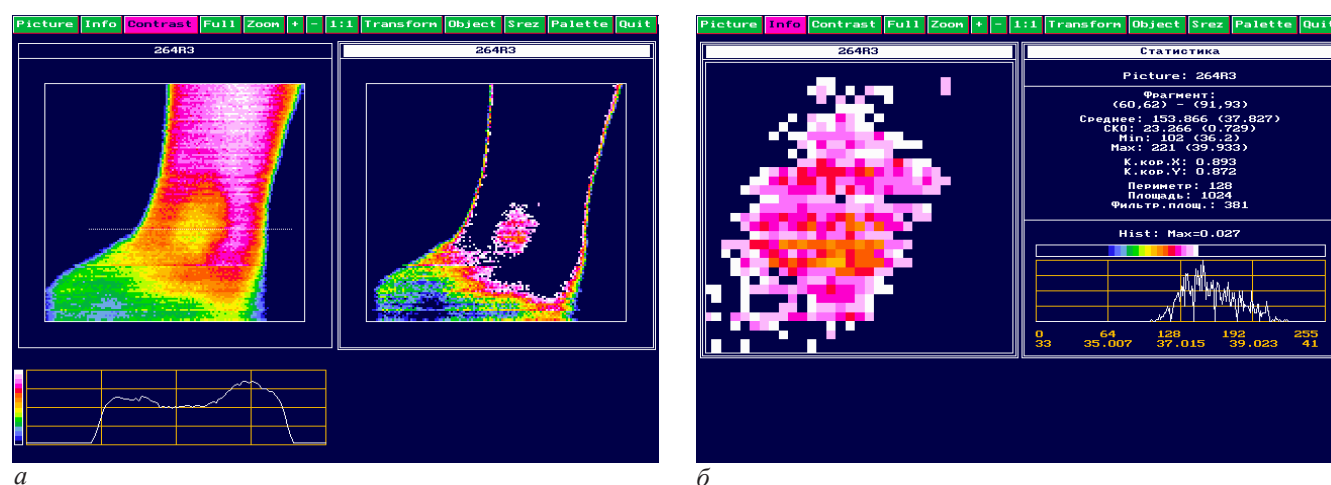


Рис. 2. Термограммы пациентки с посттромбофлебитической болезнью правой нижней конечности, смешанная форма:
а – термограмма голени с трофической язвой у внутренней лодыжки, с термопрофилем, проведенным через язвенный дефект;
б – тепловизионный рисунок язвенной поверхности путем контрастирования окружающих тканей

Fig. 2. Patient thermograms with postthrombophlebitic disease of the right lower limb, mixed form: а – thermogram of the leg with trophic ulcer at the inner ankle, with a thermoprofile, conducted through an ulcer defect; б – thermal image of the ulcerative surface by contrasting the surrounding tissues

после минимальной адаптации больного в течение 20 мин, заранее удаленных любых повязок с конечностей и исключения любой физической нагрузки. Качество получаемых изображений достигалось изменением уровня чувствительности. Термограммы записывались со стандартного расстояния до пациента, 1,5 м, 3–4 раза за время лечения и перед выпиской [12, 13]. Для обработки полученных термограмм, учитывая пониженную интенсивность инфракрасного излучения в области язвенного дефекта, нами выделялся диапазон температуры 35,0–37,5 °C для визуализации области язвы, при этом окружающие ткани, имеющие более высокий уровень инфракрасного излучения, контрастировались. Используя компьютерную программу обработки термограмм, получали площадь язвенного дефекта в пикселях. Производили перерасчет полученной площади в см², используя установленный нами исследовательским путем с последующей статистической обработкой коэффициент, равный 22,73 [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Нами представлены результаты исследований реакции организма человека на холодное воздействие. Общий характер наблюдаемых реакции одинаков. Для объективизации сосудистые реакции одновременно фиксировали аппаратами «Линсор» и тепловизором (рис. 1).

Измерение динамики обратного рассеяния в двух спектральных областях позволяло зарегистрировать реакцию организма человека на воздействие оптического излучения. В зависимости от индивидуальной восприимчивости человека к воздействию оптического излучения, регистрируются всплеск или спад относительного коэффициента рассеяния, либо реакция отсутствует и коэффициент рассеяния осциллирует без насыщения.

Наиболее точным, референтным методом для оценки дистанционного тепловизионного исследования можно считать контактную термографию,

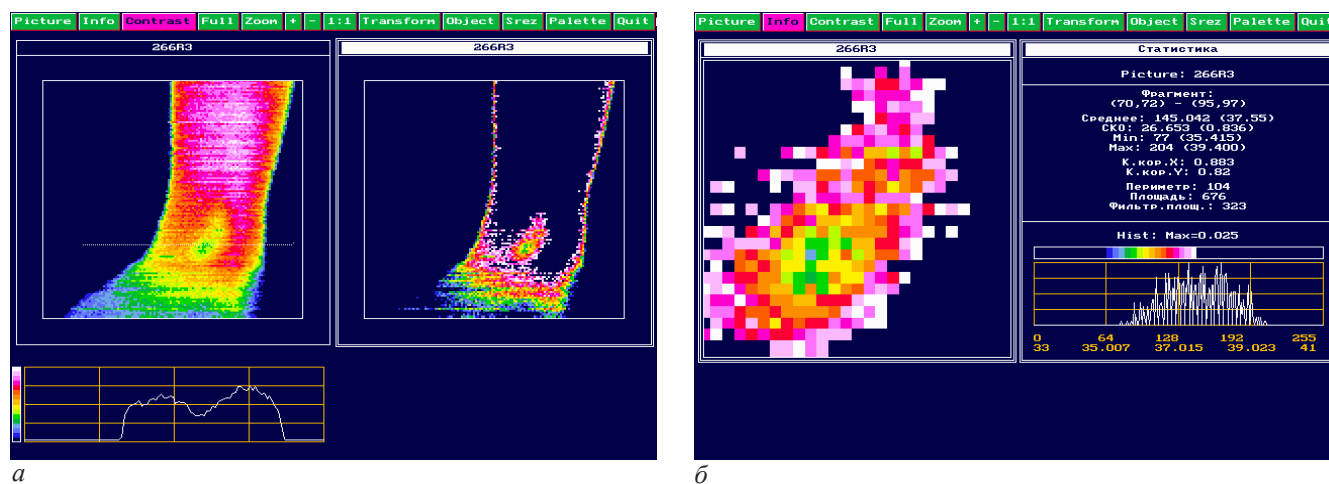


Рис. 3. Термограммы той же больной в динамике лечения: а – термограмма правой голени с эпителизированным язвенным дефектом и термопрофилем, характеризующим снижение инфракрасного излучения в области язвы наличием кратера; б – окружающие эпителизированную язву ткани контрастированы, ее область гипотермична

Fig. 3. Thermograms of the same patient in the dynamics of treatment: а – is a thermogram of the right tibia with an epithelized ulcer defect and a thermoprofile characterizing the reduction of infrared radiation in the ulcer area by the presence of a crater; б – tissues surrounding epithelialized ulcer are contrasted, its area is hypothermic

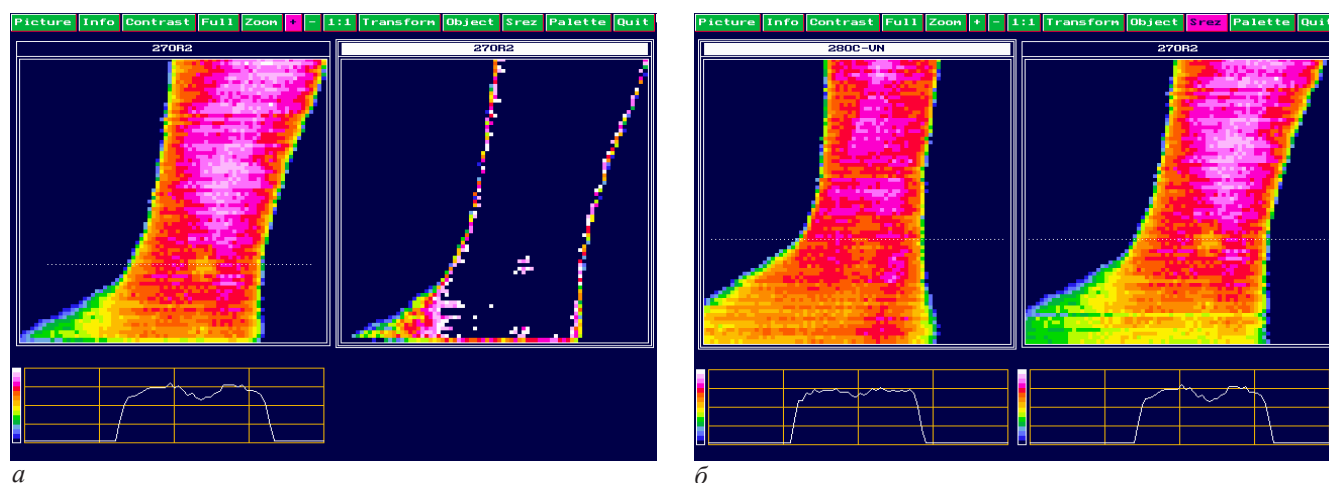


Рис. 4. Тепловизионное исследование той же больной в конце курса лечения: а – термограмма правой голени с термопрофилем, соответствующим варианту нормы; б – для визуального сравнения приведен вариант предыдущего исследования с эпителизированной язвенной поверхностью

Fig. 4. Thermal imaging study of the same patient at the end of the course of treatment: а – the thermogram of the right tibia with a thermoprofile corresponding to the variant of the norm; б – for visual comparison, a variant of the previous study with an epithelialized ulcerative surface

которая проводится путем соприкосновения пленки или пласта с исследуемой поверхностью с дальнейшей передачей на экран монитора или записью на цифровой носитель для последующего изучения. Но в связи с наличием открытого язвенного дефекта с присутствующей на нем микрофлорой у всех пациентов этот метод не использовался, даже в сравнительном аспекте. Многократное изучение динамики картины тепловизионных полей нами выполнялось с помощью бесконтактной термографии.

В результате исследования у всех пациентов нами получена пониженная интенсивность инфракрасного излучения язвенной поверхности. Для оценки возможностей изучения микроциркуляции методом термографии приводим пример динамики заживления трофической язвы у больной Р., 63 лет. Диагноз: «Посттромбофлебитическая болезнь правой нижней конечности, смешанная форма». У внутренней лодыжки правой нижней конечности имелся язвенный дефект размером около 14,8 см². Проводимое тепловизионное исследование позволило определить площадь

трофической язвы в динамике заживления. Получены следующие результаты: в начале курса лечения площадь язвенного дефекта составляла 337 пикселей, в середине курса – 267, а в конце – 18 пикселей, что используя коэффициент перерасчета, было равно 14,82, 11,74 и 0,91 см² соответственно (рис. 2; 3).

Нами также отмечено, что при полной эпителизации трофической язвы не происходит восстановления теплового рисунка в проекции внешне эпителизированной язвенной поверхности. Данное несоответствие характеризуется недостаточным уровнем кровоснабжения пораженного участка, который на термограмме определялся в виде зоны с пониженным термопрофилем в проекции эпителизированного язвенного дефекта. Соответствие тепловизионных и визуальных данных развивалось позже, в интервале 7–9 дней, при обязательном условии продолжения лечебных манипуляций (рис. 4).

Наблюдаемая динамика характеризует структурные, биохимические и биофизические процессы, инициированные действием электромагнитного излучения,

и может служить для контроля эффективности, а в случае отсутствия выраженной реакции организма – признаком их противопоказания. Предлагаемая нами методика тепловизионного контроля за заживлением трофических язв с определением их площади, скорости заживления и уровня кровоснабжения в их проекции, может быть рекомендована для динамического наблюдения и оценки стойкости заживления язв в комплексном лечении больных с осложненными формами хронической венозной недостаточности.

Заключение

Метод термографии неинвазивен, прост и достоверен. Пользуясь предложенным нами коэффициентом перерасчета, легко установить площадь язвенного дефекта в см², скорость и истинность процесса заживления язвенной поверхности. Рекомендуется широкое внедрение данного метода в клиническую практику в качестве контроля за эффективностью проводимого лечения и целесообразностью его дальнейшего использования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Вайнер Б. Г. Матричное тепловидение в физиологии: исследование сосудистых реакций, перспирации и терморегуляции у человека. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2004. – 96 с. [Vayner BG. Matrichnoye teplovideniye v fiziologii: Issledovaniye sosudistyx reaktsiy, perspiratsii i termoregulyatsii u cheloveka. Novosibirsk, Izd-vo SO RAN, 2004:96. (In Russ.)].
2. Яровенко Г. В., Макаров А. В., Боклин А. А. Термография как метод оценки состояния сосудов шеи, верхних и нижних конечностей. – Самара: Термография ИП Никифоров, 2018. – 86 с. [Yarovenko GV, Makarov AV, Boklin AA. Termografiya kak metod otsenki sostoyaniya sosudov shei, verkhnikh i nizhnikh konechnostey. Samara, Tipografiya IP Nikiforov, 2018:86. (In Russ.)].
3. Каторкин С. Е., Жуков А. А., Кушнарьчук М. Ю. Комбинированное лечение вазотрофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Новости хир. – 2014. – Т. 22, № 6. – С. 701–706. [Katorkin SE, Zhukov AA, Kushnarchuk MYu. Kombinirovannoye lecheniye vazotroficheskikh yazv pri khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey. Novosti khirurgii. 2014; 22(6):701–706. (In Russ.)]. Doi: 10.18484/2305-0047. 2014.6.701.

4. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М. Основы клинической флебологии. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Шико, 2013. – 336 с. [Shevchenko YuL, Stoyko YuM. Osnovy klinicheskoy flebologii. 2-ye izd., ispr. i dop. Moscow, Shiko, 2013:336. (In Russ.)].
5. Kruglova LS, Korchazhkina NB, Tamrazova OB, Filatova EV. Recovery treatment of lower limbs trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency (review of literature). Med Tr Prom Ekol. 2016;(11):7–13.
6. Комбинированное лечение трофических язв при хронических заболеваниях вен нижних конечностей / С. Е. Каторкин, А. А. Жуков, М. А. Мельников, М. Ю. Кушнарьчук // Лазер. медицина. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 23–28. [Katorkin SE, Zhukov AA, Mel'nikov MA, Kushnarchuk MYu. Kombinirovannoye lecheniye troficheskikh yazv pri khronicheskikh zabolevaniyakh ven nizhnikh konechnostey. Lazernaya meditsina. 2015;19(3):23–28. (In Russ.)].
7. Кудыкин М. Н. и др. Комплексное лечение трофических язв // Флебология. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 16–20. [Kudykin MN et al. Kompleksnoye lecheniye troficheskikh yazv. Flebologiya. 2008;2(3):16–20. (In Russ.)].
8. Coleridge-Smith PD. Leg ulcer treatment. J Vasc Surg. 2006 Mar;49(3):804–808.
9. Partsch H. Varicose veins and chronic venous insufficiency. Vasa. 2009 Nov;38(4):293–301.
10. Ignat'ev IM. Open prospective randomized study of the results of using Venarus in postthrombotic disease. Angiol Sosud Khir. 2018;24(1):97–101. (In Russ.)].
11. Moskvina SV, Geynitz AV, Askhadulin EV. Efficiency of a New Combined Laser Therapy in Patients With Trophic Ulcers of Lower Extremities and Chronic Venous Insufficiency. J Lasers Med Sci. 2017;8(3):132–135. Doi: 10.15171/jlms.2017.24.
12. Pafili K, Papanas N. Thermography in the follow up of the diabetic foot: best to weigh the enemy more mighty than he seems. Expert Rev Med Devices. 2015 Mar;12(2):131–133. Doi: 10.1586/17434440.2015.990378
13. Mikulska D, Maleszka R, Parafiniuk M. The usefulness of thermography as a diagnostic method in dermatology on the basis of clinical trials in 2001–2005. Ann Acad Med Stetin. 2006;52(3):91–97.

Информация об авторе

Яровенко Галина Викторовна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия, e-mail: yarovenko_galina@mail.ru.

Author information

Yarovenko Galina V. – MD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: yarovenko_galina@mail.ru.

УДК 617.711-004.4-076:616.5-004.1-085.847.8]-001.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-43-50

Н. В. КОРНЕЕВА¹, Э. Н. ОТТЕВА², М. А. КОВАЛЕВА¹,
К. В. ЖМЕРЕНЕЦКИЙ¹

Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы: возможности метода в оценке микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

² Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия 680009, Россия, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9
e-mail: Gladkova1982@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.12.19; принята к печати 15.04.20

Резюме

Введение. Авторы обращают внимание читателей на современные возможности использования метода биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (БМБК) в оценке микроциркуляторных (МЦ) расстройств при системной склеродермии (ССД). Сравнение БМБК-результатов пациентов с ССД с контрольной группой лиц без ССД позволило выделить характерные для этого заболевания микроциркуляторные признаки, а проведенные параллели с изменениями, выявляемыми при капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ), показали дополнительные диагностические возможности метода БМБК. **Цель** исследования – выявление новых МЦ-признаков при ССД, используя БМБК-метод, которые в дальнейшем могут быть применены для оценки динамики и поиска закономерностей с клинической картиной заболевания. **Материалы и методы.** Методом БМБК обследовали 48 пациентов, страдающих ССД, средний возраст составил $51 \pm 1,7$ года, соотношение женщин и мужчин было 46:2. Группу сравнения составили практически здоровые лица без сопутствующих заболеваний ($n=30$), способных повлиять на состояние микроциркуляторного русла (МЦР), средний возраст составил $47,4 \pm 2,3$ года, соотношение женщин и мужчин – 20:10. **Результаты** показали статистически значимые изменения ангиоархитектоники среди пациентов с ССД в сравнении с контролем. Наблюдали значительное уменьшение среднего диаметра артериол ($14,1 \pm 0,7$ мкм) и капилляров ($6,6 \pm 0,2$ мкм) в группе пациентов с ССД в сравнении с контролем ($16,6 \pm 0,6$ мкм, $p=0,0165$ и $7,3 \pm 0,2$ мкм, $p=0,0356$, соответственно для артериол и капилляров). Убыль капилляров при ССД в четырех областях темпорального участка бульбарной конъюнктивы носила этапный характер и составила: в зоне угла глаза – 15,3 %, в переходной области – 23,3 %, в центральной – 28,1 % и в перилимбальной – 37,9 % в сравнении с контролем. **Выводы.** Метод БМБК является высокоинформативным в диагностике МЦ-расстройств при ССД. Основные БМБК-изменения в МЦ при ССД заключаются в нарушении организации МЦР в виде повышенной извитости всех видов микрососудов, неравномерности их контура и наличия локальных расширений стенки. Специфическим признаком является редукция капиллярного русла во всех четырех областях темпорального отдела бульбарной конъюнктивы с максимумом в зоне перилимба.

Ключевые слова: биомикроскопия бульбарной конъюнктивы, микроциркуляция, микроциркуляторное русло, системная склеродермия, микрососуды

Для цитирования: Корнеева Н. В., Оттева Э. Н., Ковалева М. А., Жмеренецкий К. В. Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы: возможности метода в оценке микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):43–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-43-50.

UDC 617.711-004.4-076:616.5-004.1-085.847.8]-001.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-43-50

N. V. KORNEEVA¹, E. N. OTTEVA², M. A. KOVALEVA¹,
K. V. ZHMERENETSKY¹

Biomicroscopy of the bulbar conjunctiva: the possibilities of the method in assessing microcirculatory disorders in systemic sclerosis

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

35, Muravieva-Amurskogo str., Russia, Khabarovsk, 680000

² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

9, Krasnodarsky str., Russia, Khabarovsk, 680009

e-mail: Gladkova1982@mail.ru

Received 20.12.19; accepted 15.04.20

Summary

Relevance. In this article, the authors draw the attention of readers to the modern possibilities of using the biomicroscopy of the bulbar conjunctiva (BMBC) method in the diagnosis of microcirculatory (MC) disorders in systemic sclerosis (SS). Comparison of BMBC results of patients with SS with a control group allowed us to identify microcirculatory signs of this

disease, and comparison the changes detected during nail capillaroscopy (NC) showed additional diagnostic capabilities of the BMBC method. *The aim* of the study was to identify new MC signs in SS using the BMBC-method, which can be further used to assess the dynamics and search for patterns with the clinical picture. *Materials and methods.* 48 patients with SS, the average age was 51 ± 1.7 years were examined by BMBC, the ratio of women to men was 46:2, respectively. The control group consisted of healthy individuals without any diseases that could affect to the microcirculatory bed (MCB); the average age was 47.4 ± 2.3 years, and the ratio of women to men was 20:10. The *results* showed statistically significant changes in angioarchitectonics among patients with SS compared with the control. A significant decrease in the average diameter of arterioles ($14.1 \pm 0.7 \mu\text{m}$) and capillaries ($6.6 \pm 0.2 \mu\text{m}$) was observed in the group of patients with SS compared with the control ($16.6 \pm 0.6 \mu\text{m}$, $p=0.0165$ and $7.3 \pm 0.2 \mu\text{m}$, $p=0.0356$, respectively, for arterioles and capillaries). The decrease in capillaries during SS in four regions of the temporal section of the bulbar conjunctiva was incremental and amounted to: 15.3% in the area of the angle of the eye, 23.3% in the transitional region, 28.1% in the central and 37.9% in the perilimbal in comparison with the control. *Conclusions.* The BMBC-method is highly informative in the diagnosis of MC-disorders in SS. The main BMBC changes in the MC disorders caused by SS are the disturbance of MCB by the increasing tortuosity of microvessels, the contour discontinuity and the presence of local wall extensions. A peculiarity is the reduction of the capillary bed in all four regions of the temporal section of the bulbar conjunctiva with a maximum in the perilymb area.

Keywords: biomicroscopy of the bulbar conjunctiva, microcirculation, microcirculatory bed, systemic sclerosis, micro vessels

For citation: Korneeva N. V., Otteva E. N., Kovaleva M. A., Zhmerenetsky K. V. Biomicroscopy of the bulbar conjunctiva: the possibilities of the method in assessing microcirculatory disorders in systemic sclerosis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):43–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-43-50.

Введение

Современное определение системной склеродермии (ССД) (прогрессирующего системного склероза) характеризует его как полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [1]. В более ранних определениях ССД [2, 3] характер поражения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) не ограничивался вазоспастическими сосудистыми реакциями, и это давало возможность исследователям, изучающим процессы микроциркуляции (МЦ), искать и другие, возможно, ранние маркеры поражения МЦР при ССД, кроме вазоспастических. Известно, что поражение МЦР является важным звеном патогенеза ССД и создает определенную специфическую капилляроскопическую картину [4] – склеродермический рисунок [5], который визуализируется при капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ).

При ССД диагностические и прогностические возможности капилляроскопии широко изучены и описаны [6–9]. Диагностическая важность КНЛ подчеркивается ее включением в существующие критерии классификации EULAR для ССД [10]. Изменения микроциркуляторного русла учитываются согласно классификации M. Cutolo et al.

Широко обсуждается первичная роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) при ССД, которая реализуется за счет повышенной экспрессии молекул адгезии, приводя к дальнейшему воспалению и фиброзу в стенках сосудов и ишемии органов [11]. Также при ЭД нарушается высвобождение оксида азота, что может иметь значительные последствия для структуры и функционирования сосудов [12]. Таким образом, при ССД представляет определенный интерес изучение изменений, возникающих и в других видах микрососудов, кроме капилляров. Очевидно, последствия ЭД, обусловленной ССД, специфическим образом затрагивают и те отделы МЦР, которые не видны при

применении КНЛ, но могут оказаться полезными в ранней диагностике и определении прогноза у этих пациентов.

В данной статье внимание читателей обращено на диагностические возможности метода биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (БМБК), позволяющего визуализировать все виды микрососудов, по которым циркулирует кровь. На современном этапе развития оптической и компьютерной техники, появилась возможность четкой и детальной визуализации всех составляющих МЦР бульбарной конъюнктивы. Кроме того, изменились методологические подходы к интерпретации, учету и анализу получаемых при БМБК данных, а применение статистических методов обработки и сопоставления МЦ-результатов с клиникой и лабораторно-инструментальными показателями может открыть дополнительные диагностические и прогностические возможности БМБК-метода при ССД.

Цель исследования – выявление новых МЦ-признаков при ССД с использованием БМБК-метода, которые в дальнейшем могут быть применены для оценки динамики и поиска закономерностей с клинической картиной заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 48 пациентов, страдающих ССД, средний возраст составил $51 \pm 1,7$ года (здесь и далее $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего), соотношение женщин и мужчин было 46:2. Диагноз ССД верифицирован согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [13]. Для оценки выраженности изменений кожи использовали модифицированный кожный счет G. Rodnan. Форма ССД оценивалась на основании локализации кожных изменений согласно классификации T. Medsger. Критерии исключения: жалобы на сухость, зуд, жжение и покраснения глаз, травмы, установленные ранее заболевания и перенесенные операции на глазах,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов ССД (n=48)

Table 1

Clinical characteristics of patients with SS (n=48)

Признак	Значение
Средний возраст, лет	51±1,7
Пол:	
ж	46
м	2
Характер течения, абс. (%):	
подострый	6 (12,5)
хронический	42 (78,5)
Лимитированная форма ССД (лССД), n	16
Диффузная форма ССД (дССД), n	15
лССД+Overlap syndrome, n	9
дССД+ Overlap syndrome, n	8
Длительность заболевания, месяцы	68,7±10
Кожный счет, баллы	8,1±0,6
Активность, баллы	2,2±0,2
Наличие сосудистого синдрома, абс. (%)	47 (98)
Длительность сосудистого синдрома, месяцы	118,1±17,3
Наличие кожного синдрома, абс. (%)	48 (100)
Длительность кожного синдрома, месяцы	68,6±10
Наличие общих симптомов, абс. (%)	14 (29,2)
Длительность общих симптомов, месяцы	29,2±6,9
Наличие суставного синдрома, абс. (%)	34 (70,8)
Длительность суставного синдрома, месяцы	46,3±10,3
Наличие легочного синдрома, абс. (%)	23 (47,9)
Длительность легочного синдрома, месяцы	22,2±4
СОЭ, мм/ч	25±2,3

использование любых глазных капель, назальных сосудосуживающих капель и спреев, отказ пациента. Характеристика основной группы приведена в табл. 1.

Группу сравнения составили практически здоровые лица без сопутствующих заболеваний, способных повлиять на состояние МЦР. У них не выявили облитерирующего атеросклероза, сахарного диабета, хронических заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта, легких в стадии обострения и онкологии любой локализации, а также любую патологию со стороны глаз, использование глазных и/или назальных капель и спреев. Средний возраст составил 47,4±2,3 года, без статистической разницы с основной группой (p=0,213), соотношение женщин и мужчин было 20:10. Включение в исследование проводилось после получения добровольного информированного согласия.

Всем проводили исследование МЦ с использованием БМБК. Последовательно просматривали и записывали видеоизображения темпоральных отделов бульбарной конъюнктивы левого, затем правого глаз. Из записанного видеоизображения бульбарной конъюнктивы, увеличенного в 96 крат (оптика щелевой

лампы – 8 крат и видеокамеры – 12 крат), получали микрофотографии, имеющие аналогичное увеличение, по ним осуществляли морфометрию микрососудов с помощью экранной линейки Universal Desktop Ruler (РФ, 2005 г.), которую предварительно калибровали под нужный масштаб по образцу, результаты получали в мкм. Производили подсчет среднего диаметра микрососудов, числа капилляров на 1 мм² изучаемой поверхности бульбарной конъюнктивы. Измерения делали в зоне угла глаза, центральной, переходной и перилимбальной областях темпорального отдела. Количественные и качественные показатели МЦР заносили в базу данных.

Микроциркуляторные параметры пациентов с ССД сравнивали с контролем. Статистический анализ данных выполнен в Центре «Биостатика» с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и «Statistica 12». Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверку нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводили с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона – Дарлинга, проверку гипотез равенства

Таблица 2

Сравнение структурной организации МЦР пациентов с ССД и контрольной группы

Table 2

Comparison of the structural organization of the ICR of patients with SJS and the control group

Признак	Контроль (n=30)	Пациенты с ССД (n=48)	Уровень статистической значимости p (значения V-коэффициента Крамера)
Неравномерность контура артериол, n (%)	9 (30)	21 (45,7)	p=0,6602 (0,1782)
Неравномерность контура капилляров, n (%)	5 (16,7)	42 (87,5)	p<0,0001 (0,7132)
Неравномерность контура венул, n (%)	26 (86,7)	46 (95,8)	p=0,4756 (0,2123)
Локальные расширения артериол, n (%)	1 (3,3)	6 (13)	p=0,0803 (0,331)
Локальные расширения капилляров, n (%)	2 (6,7)	36 (75)	p<0,0001 (0,7449)
Локальные расширения венул, n (%)	12 (40)	48 (100)	p<0,0001 (0,6678)
Извитость артериол, n (%)	0	5 (10,9)	p=0,0024 (0,4657)
Извитость капилляров, n (%)	2 (6,7)	39 (81,3)	p<0,0001 (0,7019)
Извитость венул, n (%)	16 (53,3)	46 (95,8)	p=0,0095 (0,4156)
Петли сосудов, n (%)	24 (80)	41 (85,4)	p=0,9302 (0,105)
Сосудистые клубочки, n (%)	2 (6,7)	3 (6,3)	p=0,6687 (0,1742)
Средний диаметр артериол, мкм	16,6±0,6	14,1±0,7	p=0,0165
Средний диаметр капилляров, мкм	7,3±0,2	6,6±0,2	p=0,0356
Средний диаметр венул, мкм	32±0,8	31,5±0,9	p=0,7213
АВК	0,51±0,02	0,44±0,02	p=0,0183
Плотность капилляров в зоне угла глаза, ед./мм ²	3,07±15	2,6±0,1	p=0,0059
Плотность капилляров в переходной зоне, ед./мм ²	3,26±0,18	2,5±0,1	p<0,0001
Плотность капилляров в центральной зоне, ед./мм ²	3,2±0,17	2,3±0,09	p<0,0001
Плотность капилляров в зоне перилимба, ед./мм ²	2,9±0,15	1,8±0,08	p<0,0001
Средняя плотность капилляров по всем зонам, ед./мм ²	3,1±0,14	2,3±0,08	p<0,0001

дисперсий производили с помощью критериев Сиджеля – Тьюки и Ансари – Брэдли. Для сравнения центральных параметров групп использовали непараметрический метод – анализ с критерием Ван дер Вардена [14].

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа таблиц сопряженности. Помимо оценки достигнутого уровня статистической значимости, критерия χ^2 , оценивали интенсивность связи анализируемых признаков с помощью V-коэффициента Крамера [14].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты конъюнктивальной микроскопии у пациентов с ССД в сравнении с контролем, показывающие структуру МЦР – строение микрососудов, их пространственную организацию, средний диаметр, количество капилляров, приведены в табл. 2.

Данные табл. 2 показывают, что микроциркуляторные признаки, свидетельствующие о дезорганизации сосудистой стенки, с высокой степенью статистической значимости выявляли при ССД, в сравнении с контролем, неравномерность контуров капилляров, локальные расширения капилляров, локальные расширения венул (p<0,0001), что подтверждают высокие значения V-коэффициентов Крамера для этих

показателей (0,7132, 0,7449, 0,4657 соответственно). Извитость микрососудов также была ассоциирована с ССД, с высокими степенями статистической значимости (p=0,0024 (0,4657) – для артериол, p<0,0001 (0,7019) – капилляров, p=0,0095 (0,4156) – венул).

Среди пациентов с ССД средний диаметр артериол (14,1±0,7 мкм) и, соответственно, показатель артериоловеноулярного коэффициента (АВК) (0,44±0,02) были статистически значимо меньшими в сравнении с лицами без ССД (16,6±0,6 мкм, p=0,0165, для артериол и 0,51±0,02, p=0,0183, для АВК). Средний диаметр капилляров также среди пациентов был значительно меньшим (6,6±0,2 мкм) в сравнении со здоровыми лицами (7,3±0,2 мкм, p=0,0356). При ССД наблюдали редукцию капиллярного русла во всех четырех анализируемых областях бульбарной конъюнктивы, которая достигала максимума в перилимбальной области.

Для примера на рис. 1; 2 приводим микрофотографии фрагментов микроциркуляторного русла пациентки с ССД, демонстрирующие ЭД, изменения в строении стенки микрососудов и редификацию капилляров.

При ССД поражение МЦР играет ключевую роль среди патогенетических механизмов и является органом-мишенью, где разворачиваются основные патологические процессы (Kahalch, 1990; Le Roy et al.,

1989; Е. Г. Хитрая, 1991). С 1977 г. визуализацию микроангиопатических процессов при ССД стали осуществлять капилляроскопическим методом, исследуя ногтевое ложе [15, 16]. Позже эти же авторы показали наличие при ССД своеобразной капилляроскопической картины, которая имеет типичный вид. Так, для «склеродермического» типа характерны появление расширенных капилляров и уменьшение их числа [4, 16]. Последующее применение капилляроскопии подтвердило, что она выявляет специфические для ССД изменения на раннем и даже на доклиническом этапе болезни. Поэтому широкопольная видеокапилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ) широко внедрилась в практику ревматологических центров [16], а результаты ее используются в существующих классификационных критериях EULAR для ССД [10]. Другие прямые методы изучения МЦ (например, БМБК) при ССД были отодвинуты на второй план из-за сложности в учете и интерпретации получаемых данных.

Традиционно отечественной школой для изучения процессов МЦ, наряду с КНЛ, использовалась биомикроскопия бульбарной конъюнктивы (БМБК), дающая широкое представление о всех составляющих МЦР, а не только о капиллярах. Проведение БМБК не зависит от температуры окружающей среды, не требует подготовки, применения иммерсионных сред и позволяет получать воспроизводимые результаты. Работы, в которых изучалась МЦ при ССД обоими способами (КНЛ и БМБК), немногочисленны [17], выполнены они с использованием оборудования с небольшой разрешающей способностью, а полученные данные оценивались в баллах. Результаты продемонстрировали генерализованный характер МЦ-изменений, которые выявлялись обоими методами в виде редукции капиллярного русла и появлением выраженных изменений кровотока. Таким образом, исследование микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве при ССД давало, как и КНЛ, объективные представления о происходящих в организме больного человека процессах. Сейчас БМБК за счет визуализации и других, кроме капилляров, составляющих МЦР, может обладать большей информативностью и прогностической ценностью или давать новые (другие, дополнительные) сведения о состоянии МЦР при ССД. На современном этапе развития оптической, цифровой фото- и видеотехники появилась возможность при БМБК визуализировать МЦР с увеличением 96 крат, делать четкие фото и видеоизображения. Сотрудниками кафедры факультетской терапии ДВГМУ применяется иной методологический подход к анализу фрагментов МЦР и МЦ, позволяющий получать новую, разностороннюю информацию о процессах, происходящих на уровне МЦ [18].

Традиционная капилляроскопическая картина, так называемый «склеродермический» тип, характеризуется расширением капилляров и уменьшением их числа [4, 16]. Используя метод БМБК мы получили результаты, свидетельствующие о статистически значимом ($p=0,0356$) уменьшении среднего диаметра капилляров среди больных с ССД в сравнении с контролем, но при этом отмечали неравномерность кон-

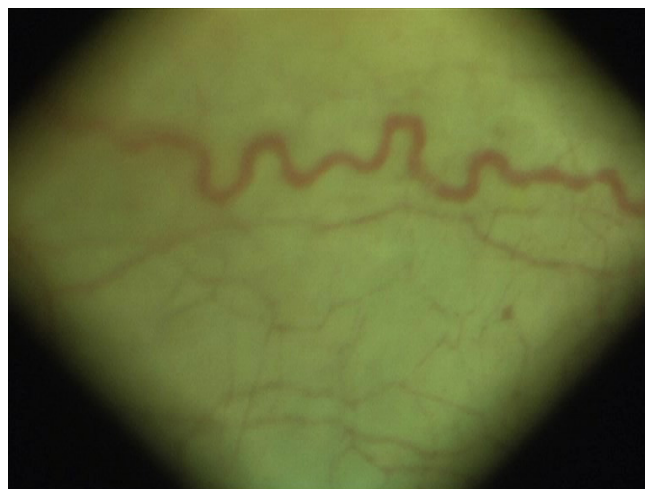


Рис. 1. Фрагмент микроциркуляторного русла конъюнктивы (увеличение $\times 96$), центральная зона. Пациентка М., 63 лет. Диффузная форма ССД в течение 10 лет, длительность кожного синдрома – 10 лет, сосудистого синдрома – 12,3 года, суставного синдрома – 2 года, легочного синдрома – 3 года. В верхней и правой частях микрофотографии – отек конъюнктивы, меандрическая извитость вены, неровность ее контура, средний диаметр – 37,6 мкм, артериола не визуализируется, прекапиллярные вены имеют неравномерный контур, выпячивания стенки, визуализируется аневризма, неравномерный калибр капилляров, уменьшение их числа до 3,5 ед./мм² поверхности конъюнктивы

Fig. 1. A segment of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva (magnification $\times 96$), the central zone. Patient M., 63 years old. The diffuse form of SS for 10 years, the duration of skin syndrome – 10 years, vascular syndrome – 12.3 years, articular syndrome – 2 years, pulmonary syndrome – 3 years. In the upper and right parts of the photomicrograph, conjunctival edema, meandering crimp of the venule, unevenness of its contour, average diameter of 37.6 μm , arteriole is not visualized, precapillary venules have an uneven contour, protrusion of the wall, aneurysm, uneven caliber of capillaries is visualized, their number is reduced to 3.5 units/mm² of conjunctival surface

туров капилляров у 87,5 % пациентов с ССД в сравнении с теми, кто не страдал ССД (16,7 %, $p<0,0001$ (0,7132)), а также наличие локальных расширений капилляров (аневризмы, выпячивания стенки) у 75 % пациентов в сравнении с 6,7 % ($p<0,0001$ (0,7449)) в группе контроля. Кроме того, капилляры пациентов с ССД характеризовались повышенной извитостью (81,3 %) в сравнении с лицами контрольной группы (6,7 %, $p<0,0001$ (0,7019)). Возможно, выявленные изменения в капиллярном звене МЦР при БМБК обусловлены лучшей визуализацией капилляра на протяжении, в отличие от КНЛ, где просматривается капиллярная петля, артериолярная и веноулярная бранши капилляра [19]. Кроме того, обнаруженные нами особенности капиллярной альтерации в бульбарной конъюнктиве, в отличие от ногтевого ложа, обусловлены спецификой кровоснабжения и строения МЦР в этих областях. Феномен неравномерности контура микрососудов мы объясняем пристеночным роллингом лейкоцитов [20], а локальные расширения (саккуляции, аневризматические расширения) – деградацией соединительной ткани и базальной мембраны, составляющих стенку сосуда.

Сопоставляя далее знания о традиционной капилляроскопической картине при ССД с полученными при БМБК сведениями, отметим, что так же, как и при КНЛ, выявлена значительная редукция

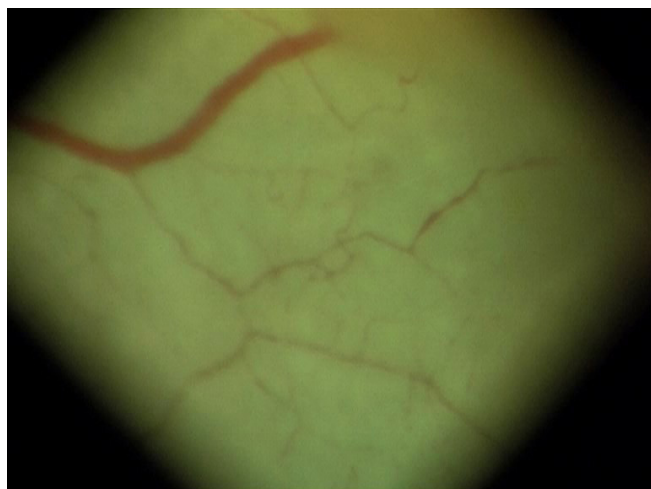


Рис. 2. Фрагмент микроциркуляторного русла конъюнктивы (увеличение $\times 96$), центральная зона, переход к перилимбу (правая часть микрофотографии). Та же пациентка. Ближе к перилимбу появляется зона распространенного отека конъюнктивы. Венола дилатирована, артериола не визуализируется. Посткапиллярные венолы имеют неровные контуры, выпячивания стенки, резко обрываются. Редукция капиллярного русла – до 2 ед./мм² поверхности конъюнктивы, аваскулярные зоны

Fig. 2. A segment of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva (magnification $\times 96$), the central zone is the transition to the perilymbus (right side of the micrograph). Same patient. Closer to the railing, a zone of common conjunctival edema appears. Venule is dilated, arteriole is not visualized. Postcapillary venules have uneven contours, protrusion of the wall, abruptly break off. Reduction of the capillary bed to 2 units/mm² of the conjunctival surface, avascular zones

капиллярного русла (рарефикация) у пациентов с ССД ($2,3 \pm 0,08$ ед./мм² конъюнктивы) в сравнении с контролем ($3,1 \pm 0,14$ ед./мм² конъюнктивы, $p < 0,0001$). В отличие от КНЛ, исследуя бульбарную конъюнктиву, имеется возможность проследить число капилляров на 1 мм² в четырех различных областях темпорального отдела бульбарной конъюнктивы: в зоне угла глаза, в центральной, переходной и перилимбальной областях. Убыль капилляров была зафиксирована во всех четырех областях с высокой статистической значимостью результата ($p < 0,0001$). В зоне угла глаза при ССД число функционирующих капилляров снизилось по сравнению с контролем на 15,3 %, в переходной зоне – на 23,3 %, в центральной зоне – на 28,1 %, и максимальная редукция зафиксирована в зоне перилимбы – 37,9 %. Надо отметить, что микрососуды зоны перилимбы традиционно представлены преимущественно капиллярами, при ССД наблюдали протяженные аваскулярные поля в этой зоне. Таким образом, нами показано, что процессы рарефикации капилляров в конъюнктиве при ССД имеют стадийность, начинаясь от перилимбы и достигая максимума в этой области, уменьшаясь к зоне угла глаза. Зона перилимбы доступна для исследования, а, учитывая наличие в этой области преимущественно капилляров, можно говорить о воспроизводимых результатах независимо от исследователя, так как ошибка в подсчете именно капилляров исключена, и предложить оценку показателя «число капилляров на 1 мм²» именно в перилимбальной области бульбоконъюнктивы для биомикроскопического обследования и

динамического наблюдения пациента. Надо отметить, что в работах, изучающих МЦР методом БМБК при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда, выполненных на нашей кафедре с применением тех же методологических подходов к анализу изображений фрагментов МЦР [21–24], что и в данном исследовании, признаки, характеризующие состояние сосудистой стенки, – неравномерность контура, локальные расширения, извитость – не продемонстрировали статистическую значимость, поэтому были исключены из дальнейшего анализа. Неравномерность капиллярной рарефикации также выявлена нами впервые только у пациентов с ССД, что позволяет считать его специфичным для данного заболевания.

На сегодняшний день известны такие патогенетические механизмы ССД, как нарушение функции эндотелия [25], гиперпродукция эндотелина-1 [16, 26, 27], деструкция эндотелия микрососудов с репликацией базальных мембран капилляров, интимальная пролиферация гладкомышечных клеток и гиперпродукция коллагена, приводящие к вазоконстрикции и внутрисосудистым изменениям [28–31]. Результаты БМБК у пациентов с ССД демонстрируют реализацию всех вышеописанных процессов на уровне МЦ в бульбарной конъюнктиве в виде значительного уменьшения среднего диаметра артериол ($14,1 \pm 0,7$ мкм) и, соответственно, АВК ($0,44 \pm 0,02$) в группе пациентов с ССД в сравнении с контролем ($16,6 \pm 0,6$ мкм, $p = 0,0165$, для артериол и $0,51 \pm 0,02$, $p = 0,0183$, для АВК).

Таким образом, проведенное исследование с анализом дополнительных МЦ-параметров, полученных при БМБК-методе у пациентов с ССД в сравнении с контролем, показало специфичность этих признаков для ССД и обоснованность включения их в анализ. Кроме того, проведя параллели между результатами, полученными БМБК-методом, с изменениями, традиционно описываемыми при КНЛ, были показаны преимущества прижизненного исследования бульбарной конъюнктивы за счет выделения новых признаков, характеризующих неоднородную редукцию капиллярного русла. Выделение этих новых МЦ-признаков требует дальнейших исследований для проверки диагностической и прогностической ценности.

Выводы

1. Метод конъюнктивальной микроскопии является высокоинформативным в диагностике МЦ-расстройств при ССД.

2. Основные изменения в МЦ при ССД, выявленные методом БМБК, заключаются в нарушении организации МЦР в виде повышенной извитости всех видов микрососудов, неравномерности их контура и наличия локальных расширений стенки и редукции капиллярного русла.

3. Специфическим признаком является убыль капилляров во всех четырех областях темпорального отдела бульбарной конъюнктивы с максимумом в зоне перилимбы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. РАН Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya. Pod red. akademika RAN E. L. Nasonova. Moscow, GEOTAR-Media, 2019:464. (In Russ.)].
2. Hachulla E, Czirjak L, ed. EULAR textbook on Systemic Sclerosis. London, BMJ Publishing Group Ltd, 2013.
3. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Oxford, Oxford University Press, 2015.
4. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthr Rheum.* 1981;24:1159–1165.
5. Elhai M, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine* 2015;82:148–153.
6. Кляритская И. Л., Иськова И. А., Максимова Е. В. и др. Капилляроскопия – диагностическое и прогностическое значение при системной склеродермии // Крым. терапевт. журн. 2017;2:5–10. [Kliaritskaia IL, Iskova IA, Maksimova EV, Vilsanyuk IA, Stilidi EI. Capillaroscopy – diagnostic and prognostic significance in systemic sclerosis. *Krymskij terapevticheskij zhurnal.* 2017;2:5–10. (In Russ.)].
7. Markusse IM, Meijis J, de Boer B, Bakker JA, Schippers HP, Schouffoer AA, Ajmone Marsan N, Kroft LJ, Ninaber MK, Huizinga TW, de Vries-Bouwstra JK. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology.* 2017;56(7):1081–1088. Doi: 10.1093/rheumatology/kew402.
8. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Pope JE. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism.* 2013;65(11) 2737–2747. Doi: 10.1002/art.38098.
9. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, Damico R, Malagoli V, Giuggioli D, Ferri C. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61:688–694. Doi: 10.1002/art.24394.
10. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, Iudici M, Principato A, Mazzuca S, Del Medico P, De Angelis R, D'Amico R, Vicini R, Colaci M, Ferri C. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:67–70. Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200022.
11. Grassi W, Core P, Carlino G, Blasetti P, Cervini M. Labial capillary microscopy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(8):564–569.
12. Пенин И. Н., Маслянский А. Л., Новикова А. Н. и др. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии // Трансляц. медицина. 2016;3(2):54–60. [Penin IN, Maslyanskiy AL, Novikova AN, Pivanova EP, Konradi AO, Mazurov VI. Features of microvasculature damage in systemic sclerosis. *Translyacionnaya medicina.* 2016;3(2):54–60. (In Russ.)].
13. ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma. London: BMJ Publishing Group Ltd, 2013.
14. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: рук. для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая Медицина, 2011. – 480 с. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. The management for authors, editors and reviewers. The translation from English under Leonov V. P. version. Moscow, Prakticheskaja Medicina, 2011:480. (In Russ.)]. Doi: 10.1097/00006205-199705000-00022.
15. Maricq HR, Gordon G, Le Roy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat.* 1977;16(2):135–141.
16. Ананьева Л. П. Ранняя системная склеродермия – современный алгоритм диагностики (лекция) // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 87–93. [Ananyeva LP. Early systemic scleroderma: a current diagnostic algorithm (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):87–93. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-1279.
17. Ковганич Т. А. Сравнительная оценка состояния микроциркуляторного русла ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы у больных системной склеродермией с различными вариантами клинического течения // Украинський ревматологічний журнал. – 2006. – Т. 23, № 1. – С. 11–16. [Kovganych TA. Comparative estimation condition of microcirculation of nailfold and bulbar conjunctiva in patients with systemic sclerosis with different clinical courses. *Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal.* 2006;23(1):11–16. (In Russ.)].
18. Корнеева Н. В. Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака // Дальневост. мед. журн. 2016;3:88–91. [Korneeva NV. A study of the microvasculature and microcirculation in otherwise young subjects former smokers. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2016;3:88–91. (In Russ.)].
19. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4 (64). – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2017;16(4(64)):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
20. Кашиутин С. Л., Шерстеникова А. К., Николаев В. И. и др. Роль молекул адгезии в миграции лейкоцитов крови в капилляры папулы у больных псориазом // Экология человека. – 2018. – Т. 11. – С. 37–43. [Kashutin SL, Sherstennikova AK, Nikolaev VI, Neklyudova VS, Shagrov LL, Shutsky NA, Klyuchareva SV, Pyryatynsky VA. The role of adhesion molecules in the migration of leukocytes from the blood to the capillaries of papules in patients with psoriasis. *Journal Article published.* 2018;11:37–43. (In Russ.)]. Doi: 10.33396/1728-0869-2018-11-37-43.
21. Корнеева Н. В., Сиротин Б. З. Влияние прекращения курения на параметры микроциркуляторного русла при инфаркте миокарда // Дальневост. мед. журн. – 2018. – Т. 1. – С. 13–17. [Korneeva NV, Sirotin BZ. Effect of smoking cessation on the parameters of the microcirculatory bed in patients with myocardial infarction. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2018;1:13–17. (In Russ.)].
22. Корнеева Н. В., Сиротин Б. З. Микроциркуляторное русло у больных ишемической болезнью сердца, прекративших курение // Профил. медицина. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 37–41. [Korneeva NV, Sirotin BZ. The microcirculatory bed in ex-smokers with coronary heart disease. *Profilakticheskaya meditsina.* 2017;20(1):37–41. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed201720137-41.
23. Корнеева Н. В., Сиротин Б. З. Параметры микроциркуляции у прекративших курить пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от давности отказа от курения // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 67–72. [Korneeva NV, Sirotin BZ. Microcirculation parameters in hypertensive patients who stopped smoking, depending on the duration of smoking cessation. *Farmateka.* 2019;26(9):67–72. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/pharmateka.2019.9.67-72.
24. Сиротин Б. З., Жмеренецкий К. В. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. – Хабаровск, 2008. –

150 с. [Sirotnin BZ, Zhmerenetsky KV. Mikroirkulyaciya pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah. Habarovsk, 2008:150. (In Russ.)].

25. Руженцова У. Ю. Микроциркуляторные нарушения – взаимосвязь с периферической сосудистой реактивностью и структурно-функциональными свойствами эндотелия при системной склеродермии // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – Т. 4. – С. 26–31. [Ruzentsova UY. Microcirculatory disturbances – relationship with peripheral vascular reactivity and structure-functional properties of endothelium in systemic sclerosis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009;4:26–31. (In Russ.)].

26. Haohulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:1009–1014.

27. Korn J, Mayes M, Matucci-Cerenic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, on oral endothelin receptor antagonist. *Arthr Rheum*. 2004;50:3985–3993.

28. Руженцова У. Ю. Лазерная доплерография как метод ранней диагностики микроциркуляторных нарушений у больных системной склеродермией // Лазер. медицина. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 25–29. [Ruzhentsova UYu. Laser Dopplerography as a technique for early diagnostics of microcirculatory disorders in patients with systemic sclerodermia. Lazernaya medicina. 2010;14(1):25–29. (In Russ.)].

29. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // Науч.-практ. ревматология. – 2007. – Т. 1. – С. 39–45. [Guseva NG. Sistemnaya sklerodermiya: rannnyaya diagnostika i prognoz. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2007;1:39–45. (In Russ.)].

30. Le Roy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. 1996;22:675–694.

31. Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3 Suppl 33):S5–S13.

Информация об авторах

Корнеева Наталья Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Россия, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9878-180X.

Оттева Эльвира Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», зав. клиническим ревматологическим центром, главный ревматолог Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия, e-mail: elvott@mail.ru.

Ковалева Мария Александровна – аспирант кафедры дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Россия, e-mail: conte-de-foret@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3353-1919.

Жмеренецкий Константин Вячеславович – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, ректор, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Россия, e-mail: zhmerenetsky@list.ru, ORCID: 0000-0002-6790-3146.

Authors information

Korneeva Natalia V. – Cand. of Sci. (Med.), associate professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9878-180X.

Otteva Elvira N. – PhD, professor of the internal diseases department of Postgraduate Institute of Public Health Workers, chief of clinical rheumatology center, the main rheumatologist of the Khabarovsk region, Khabarovsk, Russia, e-mail: elvott@mail.ru.

Kovaleva Maria A. – graduate student of the Department of Continuing Professional Education, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: conte-de-foret@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3353-1919.

Zhmerenetsky Konstantin V. – PhD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, rector, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: zhmerenetsky@list.ru, ORCID: 0000-0002-6790-3146.

УДК 616.248

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-51-58

Ю. А. МИЗЕРНИЦКИЙ¹, И. М. МЕЛЬНИКОВА²,
Е. В. УДАЛЬЦОВА^{2, 3}

Состояние капиллярного русла у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта по данным компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа

¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтишева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

³ Государственное бюджетное клиническое учреждение здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница», г. Ярославль, Россия
150040, Россия, г. Ярославль, пр. Октября, д. 52
e-mail: yulmiz@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.10.19; принята к печати 24.01.20

Резюме

Введение. Актуальность проблемы аллергических заболеваний респираторного тракта (АЗРТ) в детском возрасте обусловлена неуклонным ростом частоты их встречаемости во всем мире. Компьютерная капилляроскопия (ККС) ногтевого ложа является неинвазивным и высокоинформативным методом оценки структурных и функциональных параметров капилляров в реальном режиме времени и физиологических условиях, что позволяет эффективно применять его в педиатрической практике. Однако требуются дальнейшие исследования в данном перспективном направлении при хронических заболеваниях органов дыхания аллергического генеза у детей. **Цель** – определить особенности микроциркуляторного русла у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, сопровождающимися длительным кашлем, при помощи метода компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа. **Материалы и методы.** В условиях поликлиники и стационара были обследованы 238 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, сопровождающимися длительным (более 4 недель) кашлем. Все пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа (n=68) – дети с острым или обострением хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза; 2-я группа (n=53) – дети с острой респираторной инфекцией (ОРИ) нижних дыхательных путей; 3-я группа (n=39) – дети с аллергическим ринитом; 4-я группа (n=78) – дети с бронхиальной астмой (БА). Наряду с общепринятыми клиническими методами исследования, всем пациентам проведена ККС ногтевого ложа для оценки морфофункционального состояния микроциркуляторного русла. **Результаты.** Установлено, что для пациентов с АЗРТ в детском возрасте, особенно для БА, характерны структурные и функциональные нарушения капиллярного русла в виде изменения параметров всех его отделов, выраженного увеличения длины периваскулярной зоны, указывающей на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие хронического аллергического воспаления, в отличие от детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов дыхания, для которых свойственно изменение параметров микроциркуляции преимущественно в венозном отделе капилляров. **Выводы.** ККС ногтевого ложа является высокоинформативным методом для выявления структурных и функциональных особенностей капиллярной сети при аллергической и инфекционной патологии органов дыхания, что может быть с успехом использовано в качестве дополнительных критериев при их дифференциальной диагностике.

Ключевые слова: дети, компьютерная капилляроскопия, бронхиальная астма, хроническое аллергическое воспаление, микроциркуляция

Для цитирования: Мизерницкий Ю. А., Мельникова И. М., Удальцова Е. В. Состояние капиллярного русла у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта по данным компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):51–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-51-58.

Yu. L. MIZERNITSKIY¹, I. M. MELNIKOVA²,
E. V. UDALTSOVA^{2, 3}

The state of the capillary bed in children with allergic diseases of the respiratory tract according to computer capillaroscopy of the nail bed

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

2, Taldomskaya str., Moscow, Russia, 125412

² Central City Hospital, Yaroslavl, Russia

5, Revolyucionnaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

52, Oktyabrya pr., Yaroslavl, Russia, 150040

e-mail: yulmiz@mail.ru

Received 10.10.19; accepted 24.01.20

Summary

Introduction. The actuality of children allergic respiratory diseases problem is due to the steady increase of their occurrence all over the world. Computerized capillaroscopy (CCS) of the nail bed is a non-invasive and highly informative method for assessing the structural and functional parameters of capillaries in real time and physiological conditions, and so it is effectively applied in pediatric practice. However, studies in this promising direction are rare. **Aim.** Was to determine the microcirculation peculiarities in children suffering from respiratory allergic diseases with prolonged cough, using the method of computerized capillaroscopy of the nail bed. **Materials and methods.** 238 children aged from 2 to 17 years with acute and chronic respiratory diseases, accompanied by prolonged (more than 4 weeks) cough, were examined and divided into 4 groups (Gr): Gr1 (n=68) – patients with acute or exacerbation of the chronic upper respiratory tract diseases of the infectious genesis; Gr2 (n=53) – patients with lower respiratory tract infection; Gr3 (n=39) – patients with allergic rhinitis; Gr4 (n=78) – patients with bronchial asthma (BA). All patients underwent history, examination and CCS of the nail bed. **Results.** Patients with allergic diseases of the respiratory tract, especially with BA, were found to have structural and functional disorders of the capillary bed and a pronounced increase in the length of the perivascular zone indicating an increase in the hydration degree of the interstitial space due to chronic allergic inflammation, in contrast to children with respiratory tract infection getting changed microcirculation parameters mainly in the venous part of capillaries. **Conclusion.** CCS of the nail bed is a highly informative method to identify functional features of the capillaries in allergic and infectious pathologies of the respiratory system, which can be successfully used as additional criteria for their differential diagnosis.

Keywords: children, computerized capillaroscopy, bronchial asthma, chronic allergic inflammation, microcirculation

For citation: Mizernitskiy Yu. L., Melnikova I. M., Udaltsova E. V. The state of the capillary bed in children with allergic diseases of the respiratory tract according to computer capillaroscopy of the nail bed. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(2):51–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-51-58.

Введение

Актуальность проблемы аллергических заболеваний респираторного тракта (АЗРТ) в детском возрасте, в том числе бронхиальной астмы (БА), обусловлена неуклонным ростом частоты их встречаемости в России и во всем мире [1, 2]. До сих пор нередко отмечается поздняя диагностика БА, обусловленная многофакторностью патогенетических механизмов и вариабельностью клинической картины заболевания у детей. Это диктует необходимость совершенствования диагностики АЗРТ для назначения своевременной и целенаправленной терапии [2–4].

Известно, что микроциркуляторные нарушения являются неотъемлемым звеном в патогенезе БА [5, 6], в основе которой лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов. В связи с этим, для детей с АЗРТ визуализация и объективная оценка капиллярного кровотока может оказаться актуально значимой как в прогностическом, так и в диагностическом плане [3, 4, 7, 8]. Однако до настоящего

времени сохраняется много нерешенных вопросов в оценке морфологии и функционировании капиллярного русла у детей, и работы в этом перспективном направлении активно продолжаются [8–10].

Среди способов объективной оценки микроциркуляции следует выделить прямой, неинвазивный, разрешенный для применения в педиатрической практике, метод компьютерной капилляроскопии (ККС) ногтевого ложа, дающий достоверную информацию о структурных и функциональных параметрах капилляров в реальном режиме времени и физиологических условиях [11]. Определенные при помощи ККС морфологические и функциональные нарушения капиллярного кровотока могут быть значимыми в ранней диагностике различных заболеваний, в том числе АЗРТ, а также использоваться для контроля эффективности их терапии [6, 12, 13].

В ряде исследований была доказана взаимосвязь между изменением архитектоники сосудов микроциркуляторного русла кожи и перфузии легких при

бронхиальной обструкции, в частности, при обострении БА. Кроме того, данные изменения могут наблюдаться еще на доклинической стадии заболевания [14, 15]. Так, П. В. Бережанским и др. [9] при помощи цифровой ККС ногтевого валика была доказана клиническая значимость определения структурных и функциональных параметров микроциркуляции у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, для прогнозирования формирования у них БА.

Следует отметить, что параметры капиллярной сети значительно различаются в активную фазу заболевания и в ремиссии, что характеризуется изменением морфологических характеристик: извитости капилляров (в фазу ремиссии) и артериовенозного коэффициента (в острую фазу) [16]. Наиболее существенные изменения данных показателей выявлены в периоде обострения заболевания. При этом они коррелировали с тяжестью течения БА и параметрами бронхиальной проходимости [17].

Все это дает основания использовать параметры кожного капиллярного кровотока в качестве диагностического маркера для оценки не только локальных, но и системных реакций. Уточнение особенностей капиллярного русла у пациентов с заболеваниями респираторного тракта различного генеза может оказаться значимым для их ранней, и даже доклинической, диагностики.

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования явилось определение особенностей микроциркуляторного русла у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, сопровождающимися длительным кашлем, при помощи метода компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа.

Материалы и методы исследования

В условиях поликлиники и стационара были обследованы 238 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, сопровождающимися длительным (более 4 недель) кашлем. Катанез составил 6–17 месяцев (длительность его определялась временем, необходимым для верификации диагноза).

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 04 от 01 октября 2015 г.).

Все обследованные пациенты, в зависимости от генеза кашля, были распределены на 4 группы: 1-я группа (n=68) – дети с острым (острый ринит, риносинусит, ринофарингит, фарингоаденоидит, отит) или обострением хронического заболевания ЛОР-органов инфекционного генеза (хронический аденоидит, тонзиллит, фаринготонзиллит, синусит); 2-я группа (n=53) – дети с ОРИ нижних дыхательных путей (НДП) (острый трахеит, простой и обструктивный бронхит, пневмония); 3-я группа (n=39) – дети с аллергическим ринитом (АР) легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения; 4-я группа (n=78) – дети с бронхиальной астмой (БА) легкой степени в периоде неполной ремиссии или обострения.

В клинической структуре заболеваний у детей 1-й группы острые и обострения хронических заболеваний ЛОР-органов выявлялись практически с одинаковой частотой (54 и 46 % соответственно, $p>0,05$). Следует отметить, что повторные эпизоды длительного кашля (более 4 недель) чаще обнаруживались у пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов по сравнению с их острым течением (у 41 и 18 % соответственно, $p<0,05$).

В клинической структуре ОРИ НДП (2-я группа) преобладал острый обструктивный бронхит (ООБ) (у 38 %), при этом большинство (97 %) детей получали лечение в условиях поликлиники ($p<0,05$). У $1/3$ пациентов диагностирован острый трахеит легкой (у 19 %) и средней тяжести (у 11 %), у 13 % детей был выявлен острый простой бронхит, у 19 % детей – внебольничная пневмония средней тяжести.

По показаниям пациентам с острым или обострением хронического заболевания ЛОР-органов (1-я группа) проведена антибактериальная, симптоматическая терапия (назальные деконгестанты, ирригация носовой полости солевыми растворами и др.), физиолечение. Детям с ОРИ нижних дыхательных путей (2-я группа) по показаниям назначены антибактериальные, бронхолитические, муколитические препараты; постуральный дренаж; физиолечение; лечебная физкультура. На фоне терапии отмечался положительный эффект: у пациентов 1-й группы кашель и другая клиническая симптоматика полностью купировались через 10 [6–14] дней, 2-й группы – через 16 [12–20] дней (Me[25–75%]) ($p<0,05$).

При сравнительном анализе клинической структуры 3-й и 4-й групп в зависимости от возраста у детей младше 7 лет практически с одинаковой частотой диагностировались как АР, так и БА (у 19 и у 25 % соответственно, $p>0,05$). Однако частота встречаемости БА с возрастом увеличивалась и была существенно выше у детей старше 7 лет по сравнению с АР (у 42 и у 15 % соответственно, $p<0,05$). У 31 % пациентов 3-й группы (АР) в анамнезе был атопический дерматит (ограниченная форма); у 36 % – острые аллергические реакции (отек Квинке, крапивница). У 29 % детей 4-й группы (БА) в анамнезе наблюдался аллергический ринит; в 19 % случаев – атопический дерматит (ограниченная форма); у 12 % пациентов – острые аллергические реакции (отек Квинке, крапивница). В 12 % случаев у детей 4-й группы в качестве сопутствующей аллергопатологии одновременно были аллергический ринит и атопический дерматит в периоде ремиссии. Всем детям с АЗРТ была проведена базисная противоаллергическая терапия: по показаниям назначены гипоаллергенные элиминационные мероприятия, ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, местные (интраназальные) глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты 2-го поколения и др. На фоне лечения в течение 2–4 недель отмечался положительный клинический эффект: у пациентов 3-й группы патологическая симптоматика, в том числе кашель, купировалась через 15 [10–18] дней, 4-й группы – через 12 [8–16] дней (Me[25–75%]) ($p>0,05$).

Для сравнительной оценки показателей микроциркуляторного русла и разработки нормативов

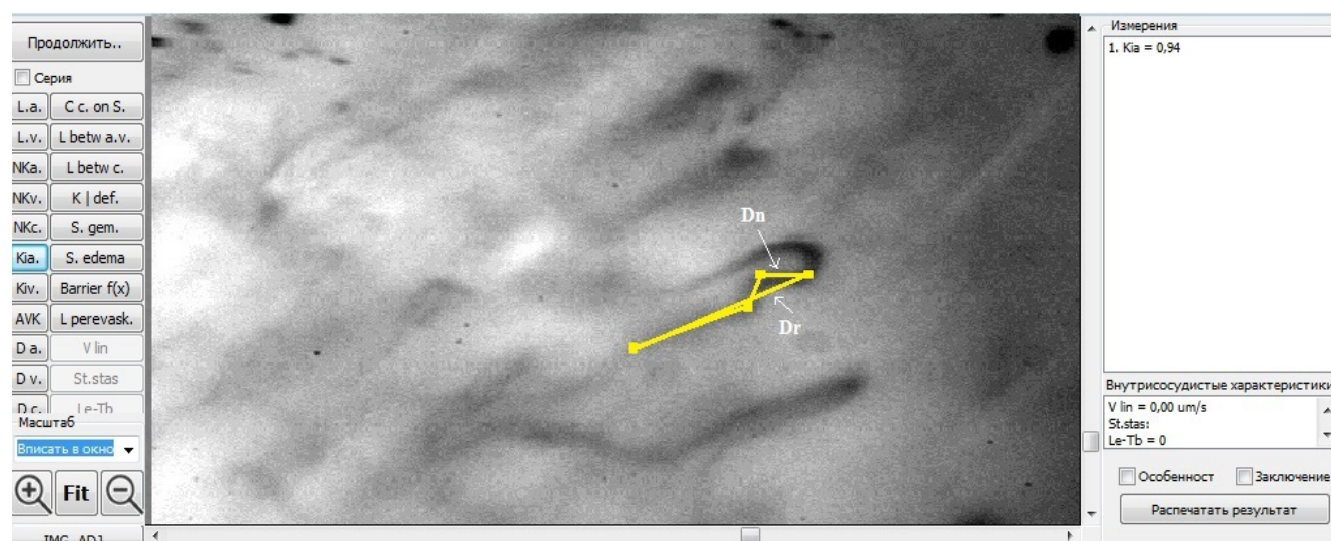


Рис. 1. Определение коэффициента извитости артериальной части капилляра (Kia) при помощи программного обеспечения «C-Scope 0.90a»

Fig. 1. Determination of the tortuosity coefficient of the arterial part of the capillaries (Kia) using the software «C-Scope 0.90a»

нами были обследованы 60 практически здоровых детей 1-й и 2-й группы здоровья, не болевших ОРИ в течение 2 и более месяцев до обследования. Все обследованные дети были сопоставимы по возрасту и гендерной принадлежности ($p > 0,05$).

Наряду с общепринятыми клиническими методами обследования (сбор и анализ анамнестических данных, осмотр, общий клинический анализ крови и др.), всем детям была проведена ККС ногтевого ложа для оценки морфофункционального состояния микроциркуляторного русла.

ККС осуществлялась при помощи цифровой камеры-окуляра «DCM 800», светового микроскопа «Биомед-1» и осветительной системы. Исследование проводилось при условии постоянства температуры окружающего воздуха (в пределах $+20-22^\circ\text{C}$), после 15-минутного отдыха, в положении «сидя». Левая рука ребенка располагалась на уровне сердца, при этом IV палец руки фиксировался на специальной подставке, а эпонихий пальца находился под объективом. Далее на околоногтевой валик наносилась 1 капля иммерсионного масла. Видеосъемка проводилась до получения четкого изображения капилляров на экране монитора [6, 7].

Оценка морфофункционального состояния капилляров осуществлялась в двух режимах – ручном и автоматическом. При ручном режиме линейные показатели капиллярной сети определялись путем калибровки пиксельного расстояния полученных изображений с идентичным расстоянием на микролинейке. Автоматический режим измерения параметров проводился с помощью программного обеспечения «C-Scope 0.90a».

В ходе выполнения ККС у всех детей оценивались качественные (форма капиллярной петли, ее отклонения от классической петли, извитость и др.) и количественные морфологические характеристики капилляров: неравномерность калибра венозной части капилляров (Nkv) и собственно капилляров (Nkc), коэффициент извитости артериальной (Kia) и венозной части капилляров (Kiv), диаметр артериальной

(Da) и венозной части капилляров (Dv). Кроме того, выполнялось исследование функционального состояния капиллярной сети при помощи определения длины периваскулярной зоны (L).

Значение неравномерности калибра венозной части капилляров (Nkv) и собственно капилляров (Nkc) получали путем измерения (минимум, трехкратно) отдельных участков соответствующей части капиллярной сети. Коэффициенты извитости артериальной (Kia) и венозной части капилляров (Kiv) вычисляли, как отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитой части (артериальной или венозной) капилляра к его реальной длине и рассчитывали по формуле: $Ki\ a-v = Dn/Dr$, где Dn – длина (артериальной или венозной) части капилляра по средней линии (мкм); Dr – реальная длина (артериальной или венозной) части капилляра (мкм) (рис. 1).

Диаметр каждого из отделов капилляров (Da, Dv) и длина периваскулярной зоны (L) определялись при помощи их механического измерения, при этом значения данных параметров микроциркуляции, полученные при ручном и автоматическом режиме измерения, достоверно не различались ($p > 0,05$) [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica 10,0». Достоверность различий определяли при помощи методов Краскел – Уоллиса, Спирмена и Кендалл – Тау, проведен факторный и кластерный анализ, а также прямой пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительной оценке морфофункциональных показателей микроциркуляторного русла у практически здоровых детей выявлено отсутствие статистически значимых различий исследуемых параметров в зависимости от возраста и пола (табл. 1) ($p > 0,05$). В связи с отсутствием общепринятых нормативов по оценке параметров капиллярного русла в детском возрасте, полученные нами данные были

Таблица 1

Параметры компьютерной капилляроскопии у практически здоровых детей в зависимости от возраста

Table 1

Parameters of computer capillaroscopy in practically healthy children depending on age

Показатель	Дети в возрасте от 2 до 7 лет (n=33), Me[25–75%]	Дети в возрасте от 7 до 17 лет (n=27), Me[25–75%]	Контрольная группа в целом (n=60), Me[25–75%]
Неравномерность калибра венозной части капилляров (Nkv), усл. ед.	0,97 [0,94–0,98]	0,94 [0,92–0,96]	0,95 [0,93–0,97]
Неравномерность калибра собственно капилляров (Nkc), усл. ед.	0,942 [0,918–0,965]	0,936 [0,922–0,971]	0,940 [0,917–0,967]
Коэффициент извитости артериальной части капилляров (Kia), усл. ед.	0,936 [0,926–0,957]	0,951 [0,930–0,957]	0,947 [0,928–0,957]
Коэффициент извитости венозной части капилляров (Kiv), усл. ед.	0,837 [0,814–0,867]	0,842 [0,811–0,872]	0,841 [0,803–0,866]
Диаметр артериальной части капилляров (Da), мкм	19,6 [17,6–20,9]	18,2 [16,9–20,9]	18,9 [17,2–20,9]
Диаметр венозной части капилляров (Dv), мкм	44,7 [41,7–47,7]	43,9 [40,4–49,8]	44,6 [41,1–47,9]
Длина периваскулярной зоны (L), мкм	103,7 [98,4–110,4]	102,7 [99,7–107,0]	102,9 [99,6–109,1]

Примечание: статистическая значимость различий показателей по критерию Манна – Уитни между детьми в возрасте от 2 до 7 лет и от 7 до 17 лет отсутствовала ($p>0,05$).

приняты за норму, что согласуется с результатами других исследований [18, 19].

В ходе исследования установлено, что у практически здоровых детей капилляры были упорядочены и структурированы, равномерно распределены и имели четкие границы (рис. 2).

Важно отметить, что при сравнительной оценке исследуемых морфологических показателей капиллярной сети в зависимости от длительности кашля достоверно значимых различий у обследованных пациентов (1–4-я группы) не обнаружено ($p>0,05$).

При анализе параметров ККС у пациентов с кашлем длительностью более 4 недель, вследствие инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы (1-я и 2-я группы), и К достоверно значимых различий в дифференцировке и упорядоченности капиллярной сети не выявлено ($p>0,05$) (рис. 3).

Для всех пациентов 1-й и 2-й групп была характерна сходная направленность изменений микроциркуляции, а именно: умеренные нарушения преимущественно со стороны венозного отдела капилляров по сравнению с К, проявляющихся снижением показателей неравномерности калибра капилляров венозного отдела (Nkv) и неравномерности калибра собственно капилляров (Nkc) ($p<0,05$). Более выраженные изменения со стороны капиллярной сети были характерны для пациентов с ОРИ НДП (2-я группа), в отличие от детей с острым или обострением хронического заболевания ЛОР-органов (1-я группа) и К. Они проявлялись изменением как структурных, так и функциональных параметров микроциркуляторного русла, а именно: увеличением диаметра капилляров венозного отдела (Dv), снижением коэффициента извитости артериальной части капилляров (Kia) и умеренным увеличением периваскулярной зоны (L) ($p<0,05$) (табл. 2).

Таким образом, для всех пациентов с длительным кашлем вследствие инфекционно-воспалительных

заболеваний дыхательной системы, особенно при ОРИ НДП, были характерны умеренные изменения микроциркуляции, преимущественно в венозном отделе, в виде увеличения диаметра (Dv) и неравномерности калибра капилляров (Nkv), что может свидетельствовать о снижении процессов адаптации капиллярного русла при воздействии на организм инфекционного агента.

В ходе исследования структуры капилляров микроциркуляторного русла у детей с кашлем длительностью более 4 недель вследствие АЗРТ (3-я и 4-я группы) обнаружено, что капиллярная сеть у них имела слабую дифференцировку на уровне 3-го эшелона капилляров, а также большую частоту встречаемости морфологически измененных капилляров (клубочкообразных, древовидных) по сравнению с 1-й, 2-й группами и К ($p<0,05$) (рис. 4).

Следует отметить, что морфологические особенности микроциркуляторного русла у пациентов с АР (3-я группа) и БА (4-я группа) имели сходный характер: в виде патологических изменений как



Рис. 2. Микрофотография капилляра ногтевого ложа у практически здоровой девочки М., 6 лет

Fig. 2. Micrograph of the capillary of the nail bed in healthy girl M., 6 years old

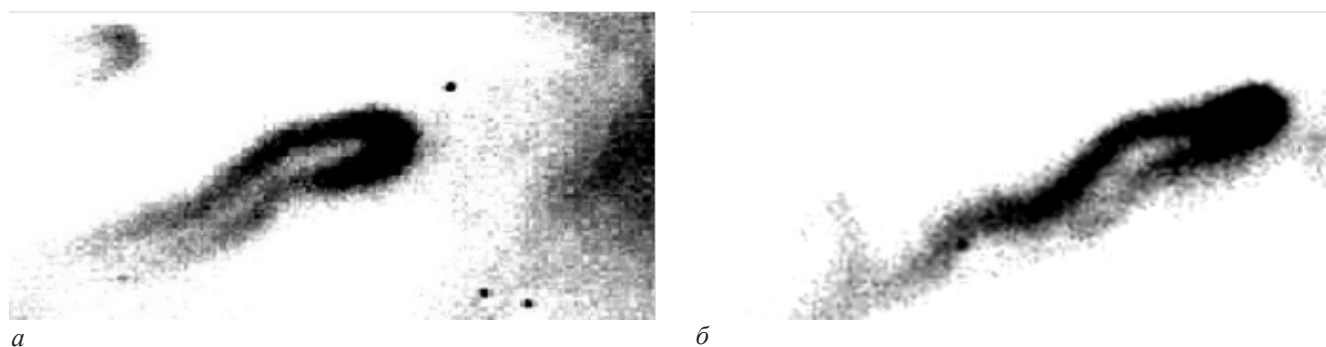


Рис. 3. Микрофотография капилляра ногтевого ложа у мальчика Г., 5 лет. Диагноз: «Хронический аденоидит, обострение» (а); микрофотография капилляра ногтевого ложа у мальчика Т., 7 лет. Диагноз: «Острый обструктивный бронхит» (б)

Fig. 3. Micrograph of the capillary of the nail bed in a boy G., 5 years old. Diagnosis: «Chronic adenoiditis in exacerbation» (a); micrograph of the capillary of the nail bed in a boy T., 7 years old. Diagnosis: «Acute obstructive bronchitis» (б)

Таблица 2

Параметры микроциркуляторного русла у обследованных пациентов

Table 2

The parameters of the microvasculature in the examined patients

Показатель, Ме [25–75%]	Группа				
	1-я (n=68)	2-я (n=53)	3-я (n=39)	4-я (n=78)	контрольная (n=60)
Неравномерность калибра венозной части капилляров (Nkv), усл. ед.	0,931 [0,905–0,942]*, #	0,932 [0,908–0,944]*, #	0,95 [0,94–0,96]#	0,96 [0,95–0,97]*	0,95 [0,93–0,97]
Неравномерность калибра собственно капилляров (Nkc), усл. ед.	0,93 [0,91–0,94]#	0,92 [0,89–0,93]*, #	0,90 [0,89–0,91]*	0,89 [0,88–0,90]*	0,940 [0,917–0,967]
Коэффициент извитости артериальной части капилляров (Kia), усл. ед.	0,92 [0,90–0,94]*, #	0,88 [0,81–0,92]*, #	0,86 [0,84–0,89]*, #	0,82 [0,77–0,84]*	0,947 [0,928–0,957]
Коэффициент извитости венозной части капилляров (Kiv), усл. ед.	0,828 [0,821–0,842]#	0,831 [0,824–0,838]#	0,856 [0,842–0,891]#	0,87 [0,86–0,89]*	0,841 [0,803–0,866]
Диаметр артериальной части капилляров (Da), мкм	18,4 [16,3–18,5]#	18,2 [17,9–18,7]*	17,1 [14,0–18,8]*, #	13,9 [13,1–15,0]*	18,9 [17,2–20,9]
Диаметр венозной части капилляров (Dv), мкм	46,0 [45,1–46,8]	50,3 [47,4–52,1]*, #	45,5 [44,1–46,0]	45,9 [43,9–47,4]	44,6 [41,0–47,9]
Длина периваскулярной зоны (L), мкм	106,2 [101,5–111,4]#	108,3 [106,2–113,6]*, #	114,4 [111,3–117,0]*, #	117,5 [115,0–119,0]*	102,9 [99,6–109,1]#

Примечание: достоверность различия показателей по критерию Краскел–Уоллиса: * – между К и 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группами, $p < 0,05$; # – между 4-й и 1-й, 2-й, 3-й группами, $p < 0,05$.

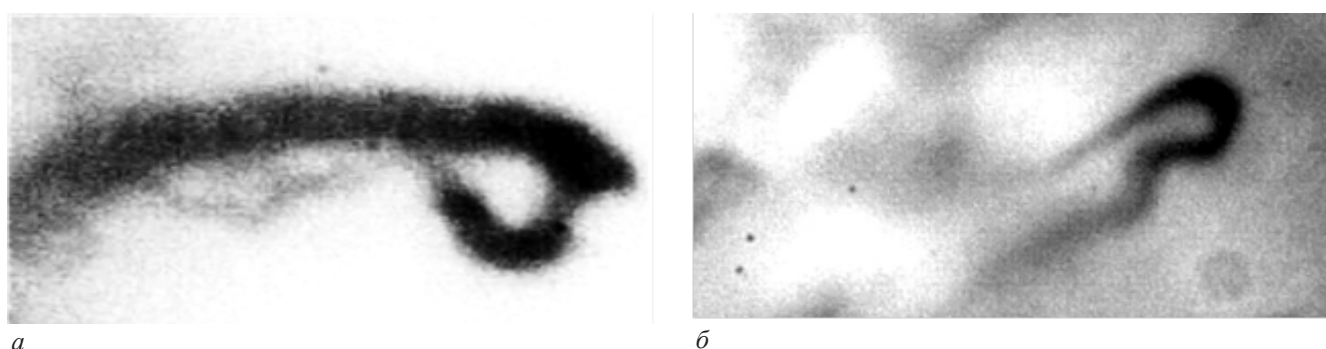


Рис. 4. Микрофотография капилляра ногтевого ложа у девочки С., 10 лет. Диагноз: «Бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, период неполной ремиссии» (а); микрофотография капилляра ногтевого ложа у девочки А., 14 лет. Диагноз: «Аллергический ринит, обострение» (б)

Fig. 4. Micrograph of the capillary of the nail bed in a girl S., 10 years old. Diagnosis: «Bronchial asthma, mild persistent course, incomplete remission» (a); micrograph of the capillary of the nail bed in a girl A., 14 years old. Diagnosis: «Allergic rhinitis in exacerbation» (б)

артериальной, так и венозной части капиллярного русла. Однако наиболее значимые изменения отмечены при БА (4-я группа), что может свидетельствовать о большей выраженности хронического аллергического воспаления у детей данной группы. У всех пациентов с АЗРТ, в отличие от К, выявлено снижение коэффициента извитости артериального отдела капилляров (K_{ia}) и показателя неравномерности калибра капилляров (N_{kc}). Кроме того, для детей 4-й группы (БА) было характерно уменьшение диаметра артериальной части капилляров (D_a) и увеличение значения коэффициента извитости венозной части капилляров (K_{iv}) по сравнению с 3-й группой и К ($p < 0,05$). Наряду с морфологическими особенностями, у детей с АЗРТ нами установлено изменение функционального состояния микроциркуляции в виде увеличения длины периваскулярной зоны (L), особенно выраженное при БА (табл. 2) ($p < 0,05$).

Тесную взаимосвязь между степенью выраженности хронического аллергического воспаления и исследованными показателями капиллярного русла подтверждают выявленные сильные корреляции у детей с БА (4-я группа) – между значением показателя L и длительностью кашля в неделях ($r = 0,63$; $p < 0,05$), выраженностью в баллах сухих хрипов в легких ($r = 0,72$; $p < 0,05$); у пациентов с длительным кашлем вследствие АР (3-я группа) – между степенью выраженности влажного кашля в баллах и уровнем параметра K_{ia} ($r = 0,49$; $p < 0,05$), что согласуется с данными других авторов [16]. В связи с этим можно предположить, что выявленные изменения морфофункциональных параметров микроциркуляции у пациентов с АЗРТ являются отражением хронического аллергического воспаления.

Так, П. В. Бережанским и др. (2014) [9] было показано, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит и сформировавших БА в возрасте до 3 лет, отмечались более значимые и стойкие изменения в капиллярном русле в виде расширения венозной части и уменьшения диаметра артериальной части капилляров. В ряде исследований была доказана взаимосвязь между увеличением периваскулярной зоны и бронхиальной гиперреактивностью при АЗРТ. Особое значение в увеличении периваскулярной зоны, свидетельствующее о скрытой задержке жидкости в межклеточном пространстве, характерном, в частности, для аллергической патологии, придается факторам межклеточной адгезии (ICAM-2, VCAM и др.). При увеличении содержания данных факторов повышается проницаемость капилляров, и, как следствие, увеличиваются артериоло-венулярный коэффициент и извитость капилляров [20, 21].

Выводы

1. Таким образом, полученные нами результаты позволяют утверждать, что для АЗРТ в детском возрасте, особенно для БА, характерны структурные и функциональные нарушения капиллярного русла в виде изменения параметров всех его отделов, выраженного увеличения длины периваскулярной зоны, указывающей на повышение степени гидратации интерстициального пространства вследствие

хронического аллергического воспаления, в отличие от пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы, для которых свойственно изменение параметров микроциркуляции преимущественно в венозном отделе капилляров, больше при ОРИ нижних, чем верхних дыхательных путей.

2. Выявленные с помощью ККС ногтевого ложа морфофункциональные изменения микроциркуляции могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев и включены в алгоритмы диагностики АЗРТ (аллергический ринит, БА), что будет способствовать раннему выявлению данной патологии и своевременной целенаправленной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Батошаргалова Б. Ц., Мизерницкий Ю. Л., Подольная М. А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC) // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 59–69. [Batozhargalova BTs, Mizernitsky YuL, Podol'naya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and bronchial asthma in Russia (based on ISAAC results). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(4):59–69 (In Russ.)]. Doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [National program «Bronchial asthma in children. Treatment and Prevention Strategy». Moscow, Original-maket, 2017:160. (In Russ.)].
3. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Удальцова Е. В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19, № 11.1. – С. 7–16. [Mizernitsky YuL, Melnikova IM, Udaltsova EV. Differential diagnosis of protracted and chronic cough in children. *Consilium Medicum*. 2017;19(11.1):7–16. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/2075-1753_19.11.1.7-16.
4. Мельникова И. М., Удальцова Е. В., Мизерницкий Ю. Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей // *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 8–18. [Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitsky YuL. Algorithms for the differential diagnosis of diseases involving prolonged and chronic cough in children. *Pediatr. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.)]. Doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
5. Муравьев А. В., Комлев В. Л., Михайлов П. В. и др. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции // *Яросл. педагог. вестн.* – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 93–102. [Muravyov AV, Komlev VL, Mikhailov PV, Ahapkina AA, Muravyov AA. Erythrocyte deformation: the role in the microcirculation. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. 2013;3:2:93–102. (In Russ.)].
6. Федорович А. А. Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 20–29. [Fedorovich AA. Capillary hemodynamics in the upper limb eponyia. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2006;5(1):20–29. (In Russ.)].

7. Чочиа П. А. Анализ видеоданных, формируемых капилляроскопом, и измерение динамики кровотока // Информ. процессы. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 79–86. [Chochia PA. Analysis of video data generated by a capillaroscope, and measurement of the dynamics of blood flow. Informacionnyye processy. 2014;14(1):79–86. (In Russ.)].
8. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков / К. В. Жмеренецкий, О. В. Каплиева, З. В. Сиротина, Р. Ф. Езерский // Дальневост. мед. журн. – 2012. – Т. 2. – С. 59–62. [Zhmerenetsky KV, Kaplieva OV, Sirotina ZV, Ezerskiy RF. The place of microcirculation in the development of vascular disorders in children and adolescents. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2012; 2:59–62. (In Russ.)].
9. Бережанский П. В., Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. Л. Клиническое значение микроциркуляторных нарушений в оценке прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Вопросы практ. педиатрии. – 2014. – Т. 4. – С. 8–13. [Berezhansky PV, Melnikova IM, Mizernitsky YuL. The clinical significance of microcirculatory disorders in the assessment of the forecast of bronchial asthma in young children. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2014;4:8–13. (In Russ.)].
10. Гурова О. А., Козлов В. И. Особенности микроциркуляции крови в коже у детей // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – Т. 1. – С. 12–16. [Gurova OA, Kozlov VI. Features of microcirculation of blood in the skin of children. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina. 2011;1:12–16. (In Russ.)].
11. Allen J, Howell K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements. *Physiol Meas.* 2014;35(7):91–141. Doi: 10.1088/0967-3334/35/7/R91.
12. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клинко-морфологические аспекты изучения // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1 (19). – С. 84–101. [Kozlov VI. The system of microcirculation of blood: clinical and morphological aspects of the study. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2006; 5(1(19)):84–101. (In Russ.)].
13. Особенности микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками / Ю. И. Гурфинкель, М. И. Кудуткина, Л. М. Парфенова, В. А. Орлов // Рос. кардиол. журн. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 43–48. [Gurfinkel YuI, Kudutkina MI, Parfenova LM, Orlov VA. Features of microcirculation in patients with chronic heart failure during treatment with ACE inhibitors and diuretics. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2011;16(2):43–48. (In Russ.)].
14. Кравец Е. С. Изменения эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения заболевания // Дальневост. мед. журн. – 2007. – Т. 1. – С. 9–12. [Kravets ES. Changes in endobronchial microhemocirculation in patients with bronchial asthma, depending on the severity of the disease. Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2007;1:9–12. (In Russ.)].
15. Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Morphometric analysis of bronchial cartilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159:1005–1013.
16. Шилова А. А., Тимофеева Н. В., Войнова В. И. Особенности микроциркуляции кожи у детей с тяжелой формой бронхиальной астмы // Новая наука: опыт, традиции, инновации. – 2015. – Т. 7–2. – С. 42–44. [Shilova AA, Timofeeva NV, Voinova VI. Features of skin microcirculation in children with severe bronchial asthma. Novaya nauka: opyt, tradicii, innovacii. 2015;7–2:42–44. (In Russ.)].
17. Petry DG, Terreri MT, Len CA. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents. *Acta Reumatol. Port.* 2008; 33(4):395–400.
18. Gorska A, Kowal-Bielecka O, Urban M, Chlabicz S, Sienkiewicz J, Gorski S. Impairment of microcirculation in juvenile idiopathic arthritis – studies by nailfold videocapillaroscopy and correlation with serum levels of sICAM and VEGF. *Folia Histo-chem Cytobiol.* 2008;46:443–447. Doi: 10.2478/v10042-008-0062-z.
19. Herrick AL, Moore T, Hollis S, Jayson MIV. The influence of age on nailfold capillary dimensions in childhood. *Journal of Rheumatology.* 2000;27(3):797–800.
20. Khor YH, Teoh AK, Lam S, Mo DC, Weston S, Reid DW et al. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates. *Clin. Exp. Allergy.* 2009;39(11):1659–1667. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03349.x.
21. Yan WW, Liu Y, Fu BM. Effects of curvature and cell-cell interaction on cell adhesion in microvessels. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2010;9(5):629–640. Doi: 10.1007/s10237-010-0202-1.

Информация об авторах

Мизерницкий Юрий Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтишева Российского национального исследовательского медицинского университета ФГАОУ ВО им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yulmiz@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0740-1718.

Мельникова Ирина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии № 1, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, Россия, e-mail: imyar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3621-8875.

Удальцова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, врач-ординатор педиатрического отделения, ГБКУЗ ЯО «Центральная городская больница», г. Ярославль, Россия, e-mail: ekaterinaudalcova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7497-409X.

Author information:

Mizernitsky Yuri L. – MD, PhD, prof., Head of Depart. of Lung Diseases Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: yulmiz@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0740-1718.

Melnikova Irina M. – MD, PhD, prof., Head of Department of Hospital Pediatrics № 1, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: imyar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3621-8875.

Udaltsova Ekaterina V. – Cand. of Sci. (Med.), resident physician of the pediatric department of «Central City Hospital», Yaroslavl, Russia, e-mail: ekaterinaudalcova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7497-409X.

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66

Н. С. ЩЕРБАК, Г. Ю. ЮКИНА, Е. Г. СУХОРИУКОВА,
В. В. ТОМСОН

Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс

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: ShcherbakNS@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.20; принята к печати 22.04.20

Резюме

Введение. Ишемическое посткондиционирование (ИПостК) представляет собой новую концепцию в стратегии защиты головного мозга. Практически все исследования в этой области сосредоточены на изучении функционирования и выживаемости нейронов, в то время как ненейрональные клетки, подвергшиеся влиянию ИПостК, остаются неизученными. **Цель** – исследовать влияние ИПостК после глобальной ишемии головного мозга на изменение микроглии в неокортексе крыс Wistar в различные периоды реперфузии. **Материалы и методы.** У самцов крыс Wistar моделировали 10-минутную глобальную ишемию головного мозга с последующим ИПостК в виде реперфузии-ишемии по 15 с/15 с. В ранний (2 суток) и отдаленный (7 суток) реперфузионный периоды оценивали число морфологически неизмененных нейронов и Iba-1-позитивных ядросодержащих микроглиоцитов в затылочной области (*occipital cortex*) коры головного мозга. **Результаты.** Показано, что глобальная ишемия головного мозга у крыс ко 2-м суткам реперфузионного периода в затылочной области неокортекса приводит к 25,9 % ($P<0,05$) гибели нейронов и увеличению на 30,9 % ($P<0,05$) числа Iba-1-позитивных клеток микроглии; к 7-м суткам реперфузии отмечается достоверное увеличение гибели нейронов на 34,5 % ($P<0,05$) и увеличение на 65,2 % ($P<0,05$) числа Iba-1-позитивных клеток микроглии по сравнению с аналогичными показателями в ложнооперированных группах. Установлено, что применение ИПостК ко 2-м суткам реперфузии способствует увеличению числа неизмененных нейронов в затылочной области коры головного мозга на 18,3 % ($P<0,05$), которое не сопровождается значимым изменением числа Iba-1-позитивных клеток микроглии, к 7-м суткам реперфузии отмечается увеличение числа неизмененных нейронов в проанализированной области головного мозга на 23,5 % ($P<0,05$), которое сопровождается уменьшением числа Iba-1-позитивных микроглиоцитов на 32,5 % ($P<0,05$) при сравнении с аналогичными показателями в группах без применения ИПостК. **Выводы.** Результаты проведенной работы позволяют предположить, что цитопротективный эффект ИПостК для нейронов затылочной области неокортекса крыс линии Wistar в отдаленный реперфузионный период реализуется посредством блокирования инфильтрации ишемизированной области мозга как резидентными, так и рекрутируемыми клетками иммунной системы.

Ключевые слова: неокортекс, нейрон, микроглиоциты, Iba-1, ишемия, ишемическое посткондиционирование, крысы Wistar

Для цитирования: Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г., Томсон В. В. Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):59–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66

N. S. SHCHERBAK, G. Yu. YUKINA, E. G. SUKHORUKOVA,
V. V. THOMSON

Effect of ischemic postconditioning on reaction of neocortex microglia after global brain ischemia in rats

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Received 14.03.20; accepted 22.04.20

Summary

Introduction. Ischemic postconditioning (IPostC) is a new concept in the brain protection strategy. Almost all researches in this area focus on the functioning and survival of neurons, while non-neuronal cells affected by IPostC remain unexplored. **The aim** is to study the IPostC effect on changes in microglia in the neocortex of Wistar rats after global brain ischemia

during various periods of reperfusion. *Materials and methods.* Male Wistar rats were used as a model of a 10-minute global brain ischemia with a subsequent IPostC; the reperfusion-ischemia cycle was 15 s/15 s. In the early (2 days) and late (7 days) reperfusion periods, the number of morphologically unchanged neurons and Iba-1-positive nucleated microglia in the occipital cortex was estimated. *Results.* It has been shown that global brain ischemia in rats leads to 25.9% ($P < 0.05$) neuron death and an increase of 30.9% ($P < 0.05$) in the number of Iba-1-positive microglia cells by the 2nd day of the reperfusion period in the occipital neocortex; by the 7th day of reperfusion, there was observed a neuron death significant increasing by 34.5% ($P < 0.05$) and the number of Iba-1-positive microglia cells increasing of 65.2% ($P < 0.05$) compared to similar indicators in sham-operated groups. The IPostC by 2 days of reperfusion was found to increase the number of unchanged neurons in the occipital region of the cerebral cortex by 18.3% ($P < 0.05$), which is not accompanied by a significant change in the number of Iba-1-positive microglial cells; by 7 days of reperfusion the increase number of unchanged neurons was found to be 23.5% ($P < 0.05$) in the analysed brain region, which is accompanied by a decrease in the number of Iba-1-positive microglia by 32.5% ($P < 0.05$) comparing with similar indicators in groups without IPostC. *Conclusions.* The results of this work suggest that the cytoprotective effect of IPostC for neurons of the occipital neocortex of Wistar rats in the long-term reperfusion period is caused by blocking the infiltration of the ischemic brain region by both resident and recruited cells of the immune system.

Keywords: neocortex, neuron, microglia, Iba-1, ischemia, ischemic postconditioning, Wistar rats.

For citation: Shcherbak N. S., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G., Thomson V. V. Effect of ischemic postconditioning on reaction of neocortex microglia after global brain ischemia in rats. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(2):59–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66.

Введение

Ишемическое посткондиционирование (ИПостК) представляет собой новую концепцию в стратегии защиты головного мозга, основанную на применении не повреждающих кратковременных механических окклюзий церебральных артерий в период реперфузии после повреждающей ишемии [1]. ИПостК способно снижать степень повреждений вызванных реперфузией. В ранее проведенных нами исследованиях и в публикациях других авторов [2, 3] показано, что применение ИПостК на моделях ишемического повреждения головного мозга у различных видов экспериментальных животных способствует сохранению морфологически неизмененных нейронов, уменьшению зоны инфаркта, улучшению неврологического дефицита. Подавляющее большинство исследований ИПостК головного мозга до сих пор сосредоточены на изучении протективных эффектов и механизмов, направленных непосредственно на нейрон. При этом влияние ИПостК на клетки микро- и макроглии, эндотелия, а также взаимодействие этих клеток с нейронами остаются малоизученными.

Микроглия в ответ на вредные раздражители, в том числе ишемическое повреждение, претерпевает ряд преобразований, включая пролиферацию, изменение морфологических характеристик формы клеточного тела, длины отростков, уровень выделения провоспалительных цитокинов и экспрессию различных антигенов на клеточной поверхности [4, 5]. Активация микроглии имеет двойственное значение. С одной стороны, микроглия, являясь резидентными макрофагами головного мозга, защищает от вторгающихся микроорганизмов, участвует в восстановлении и регенерации поврежденных нейронов путем выделения ряда факторов, способствующих достижению гомеостаза [6]. В то же время микроглия может приводить к дисфункции и гибели нейронов путем выделения большого количества цитотоксических и воспалительных медиаторов. Развитие нейровоспаления включает в себя активацию микроглии с последующим высвобождением цитокинов, хемокинов, оксида азота, образованием активных форм кислорода, что приводит к изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера и прогрессированию повреждения [7, 8]. Одним из возможных способов нейропротекции может

быть воздействие на ключевые механизмы развития нейровоспаления. К настоящему времени проведено всего лишь несколько исследований, посвященных изучению влияния ИПостК на реакцию микроглии при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга, при этом результаты этих исследований противоречивы [9–11].

Специфическим маркером микроглии является кальций-связывающий белок Iba-1 (ionized calcium-binding adapter molecule-1), который высоко экспрессируют клетки активированной и «покоящейся» микроглии [6]. Показано, что белок Iba-1 принимает участие в ряде сигнальных путей микроглии и, предположительно, участвует в его подвижности, а также задействован в процессе фагоцитоза [12]. Сведения о количестве и гистологической локализации микроглии в структурах мозга, их морфологической характеристике очень важны для определения роли микроглии в механизмах формирования адаптивно-приспособительных реакций при применении ИПостК в различные реперфузионные периоды после ишемического повреждения головного мозга.

Цель – исследовать влияние ишемического посткондиционирования после глобальной ишемии головного мозга на изменение микроглии в неокортексе крыс Wistar в различные периоды реперфузии.

Материалы и методы исследования

Все эксперименты были проведены в соответствии с принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.), и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и Этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.08.2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Экспериментальные животные. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar в возрасте 4–5 месяцев и массой тела 250–290 г (питомник «Рапполово» РАН, Ленинградская область), наркотизированных хлоралгидратом (450 мг/кг, внутривенно). Животные

содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима при температуре 22 ± 1 °C и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Моделирование обратимой глобальной ишемии головного мозга. Обратимую полную глобальную ишемию головного мозга у крыс моделировали по методике, описанной ранее, путем 10-минутной окклюзии магистральных артерий: плечеголового ствола, левой подключичной артерии и левой общей сонной артерии с последующим реперфузионным периодом длительностью 2 и 7 суток [13]. ИПостК создавали путем трехкратного, по 15 с, наложения и снятия микрохирургических зажимов на артерии непосредственно после полной ишемии мозга. Выбор протокола индуцирования ИПостК был основан на ранее проведенных исследованиях [2]. При проведении ложной операции осуществляли аналогичные манипуляции, но без наложения микрохирургических зажимов на артерии. Животные случайным образом были распределены на экспериментальные группы: 1) длительность реперфузионного периода – 2 суток: «ЛО2» (n=7) – ложнооперированные крысы; «Ишемия2» (n=7) – крысы с ишемией мозга; «ИПостК2» (n=6) – крысы с ишемией мозга и ИПостК; 2) длительность реперфузионного периода – 7 суток: «ЛО7» (n=7) – ложнооперированные; «Ишемия7» (n=7) – крысы с ишемией мозга; «ИПостК7» (n=6) – крысы с ишемией мозга и ИПостК.

Гистологический анализ. После завершения реперфузионного периода животных из каждой группы повторно наркотизировали, извлекали головной мозг и нарезали его на сегменты, используя фронтальную матрицу для головного мозга мелких грызунов (WPI, США). Срезы мозга фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине и заливали в парафин по стандартной методике. Фронтальные срезы головного мозга толщиной 3 мкм, соответствующие стереотаксическому атласу головного мозга крысы (брегма – $3,6 \pm 0,2$ мм), окрашивали гематоксилином и эозином для обзорного исследования препаратов. Для морфометрического анализа препараты окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля.

Иммуногистохимический анализ. Иммуногистохимическим методом, используя первичные поликлональные козы антитела к антигену Iba-1, маркеру микроглии (ab107159; AbCam, Великобритания) выявляли микроглиоциты по методике, описанной ранее [14]. После депарафинирования и регидратации срезы были подвергнуты процедуре теплового демаскирования в цитратном буфере pH 6,1 (Aligent Technologies, США). Инкубацию с первичными антителами к Iba-1 в разведении 1:2000 проводили в течение 45 мин при комнатной температуре. Разбавление первичных антител до рабочей концентрации проводили при помощи разбавителя антител, содержащего компонент, уменьшающий фоновую реакцию (Antibody diluent with background reducing component (Aligent Technologies, США). Для связывания первичных антител применяли набор реагентов R.T.U. VECTASTAIN Universal Quick Kit Catalog № PK-7800 (США). Для подавления неспецифической фоновой реакции использовали реагент Protein Block из набора Reveal Polyvalent HPR

DAB Detection System (Spring Bioscience, США). Визуализацию продукта реакции проводили при помощи хромогена DAB+ (Diagnostic BioSystems, Нидерланды). Препараты докрашивали гематоксилином Майера (Bio-Optica, Италия).

Анализ полученных препаратов и фотосъемку выполняли, используя микроскоп Leica DM750 и цифровую фотокамеру ICC50 (Leica, Германия), с помощью программного обеспечения ImageScope M (компания «Системы для микроскопии и анализа», Москва, Россия) на нескольких срезах головного мозга при увеличении $\times 400$ (об. 40, ок. 10), в поле зрения $0,33 \times 0,25$ мм подсчитывали количество морфологически неизмененных нейронов и Iba-1-позитивных ядросодержащих микроглиоцитов в затылочной области (*occipital cortex*) коры головного мозга. Полученный показатель пересчитывали на 1 мм^2 коры головного мозга. Нейроны оценивали в соответствии с существующими критериями оценки: четко очерченное ядро эллипсоидной или округлой формы; ясно различимые ядрышки; ядро немного темнее, чем окружающий нейропил; четкие границы перикариона нейронов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.) и «Microsoft Excel 2003». Вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). После проверки распределения на нормальность значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. Различия учитывали как значимые при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При морфологическом исследовании затылочной области (*occipital cortex*) коры головного мозга крыс Wistar цитоархитектоническое строение характеризовалось наличием всех 6 слоев клеток различной величины. При этом отмечалось отсутствие четких границ между слоями и преимущественное развитие слоев I–III и V–VI. Различий в плотности нейронов в двух ложнооперированных группах – «ЛО2» и «ЛО7» – обнаружено не было (таблица).

После проведения иммуногистохимической реакции в группах ложнооперированных крыс «ЛО2» и «ЛО7» во всех слоях неокортекса отмечались типичные Iba-1-позитивные клетки микроглии, имеющие характерную для микроглиоцитов структурную организацию. В слоях неокортекса преобладали микроглиоциты с маленьким клеточным телом продолговато- или овально-звездчатой, изредка веретенообразной, формы, и в большинстве своем они были с длинными тонкими разветвленными отростками. Средняя плотность ядросодержащих Iba-1-позитивных микроглиоцитов в неокортексе групп крыс «ЛО2» и «ЛО7» составляла $71,5 \pm 4,2$ и $73,9 \pm 3,6$ соответственно на единицу площади. Кроме того, все слои неокортекса проанализированной области содержали Iba-1-позитивные структуры в виде тонких отростков и участков цитоплазмы микроглиоцитов.

Глобальная полная 10-минутная ишемия головного мозга ко 2-м суткам реперфузионного периода

Число морфологически неизменных нейронов и Iba-1-позитивных микроглиоцитов в неокортексе крыс Wistar в различные периоды реперфузии после глобальной ишемии головного мозга с последующим применением ишемического посткондиционирования ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ на 1 мм² на срезе)

The number of morphologically unchanged neurons and Iba-1-positive microglial cells in the neocortex of Wistar rats during various periods of reperfusion after global brain ischemia followed by the use of ischemic postconditioning ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ on 1 mm² on a cut)

Экспериментальная группа	Число клеток	
	морфологически неизменные нейроны	Iba-1-позитивные микроглиоциты
«ЛО2»	383,6±24,2	71,5±4,2
«ЛО7»	395,3±25,6	73,9±3,6
«Ишемия2»	284,2±22,8*	93,6±6,2*
«Ишемия7»	258,9±23,8 ^а	122,1±5,6 ^{а, β}
«ИПостК2»	336,2±21,6 ^β	87,8±6,0
«ИПостК7»	319,7±22,5 ^γ	82,4±4,2 ^γ

Примечание: различия значимы: * – по сравнению с показателем в группе «ЛО2» при $P < 0,05$; ^а – по сравнению с показателем в группе «ЛО7» при $P < 0,05$; ^β – по сравнению с показателем в группе «Ишемия2» при $P < 0,05$; ^γ – по сравнению с показателем в группе «Ишемия7» при $P < 0,05$.

приводила к формированию диффузного повреждения. В анализируемой области неокортекса наблюдался периваскулярный и перицеллюлярный отек, отмечалось морфологическое изменение нейронов в виде их набухания или сморщивания, наличия хроматолиза, гиперхроматоза и кариолизиса. Общая плотность морфологически неизменных нейронов неокортекса в группе «Ишемия2» значимо уменьшалась на 25,9 % ($P < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем в группе «ЛО2» (таблица). В отдаленный реперфузионный период полная глобальная 10-минутная ишемия способствовала значительному нарастанию уменьшения числа морфологически неизменных нейронов неокортекса на 34,5 % ($P < 0,05$) при сравнении с таковым в группе ложнооперированных животных «ЛО7» (таблица). Ко 2-м суткам реперфузии после глобальной ишемии в неокортексе крыс группы «Ишемия2» наблюдалось достоверное увеличение числа микроглиоцитов на 30,9 % ($P < 0,05$) по сравнению с показателем в группе ЛО2 (таблица). При этом во всех слоях неокортекса Iba-1-позитивные клетки микроглии претерпевали морфологические изменения. При визуальной качественной оценке у большей части клеток отмечалось увеличение клеточного тела, утолщение и укорочение отростков, также наблюдалось небольшое число микроглии с округлым телом клетки, единичные микроглиоциты сохраняли свою форму. Увеличение реперфузионного периода до 7-х суток сопровождалось нарастанием числа микроглиоцитов на 65,2 и 30,4 % ($P < 0,05$) по сравнению с таковым в группе «ЛО7» и «Ишемия2» соответственно (таблица). Большинство микроглиоцитов характеризовались наличием гипертрофированного клеточного тела округло-овальной формы с утолщенными и укороченными отростками, встречались микроглиоциты с веретеновидной формой тела. Кроме того, наблюдались амебоидные микроглиоциты, при этом часть клеток микроглии сохраняли характерную для интактного неокортекса форму.

Применение ишемических посткондиционирующих стимулов после 10-минутной глобальной

ишемии ко 2-м суткам реперфузии способствовало значимому увеличению числа морфологически неизменных нейронов в неокортексе на 18,3 % ($P < 0,05$) при сравнении с аналогичным показателем в группе «Ишемия2». В отдаленный реперфузионный период после применения ИПостК также отмечалось существенное увеличение неизменных нейронов на 23,5 % ($P < 0,05$) при сравнении с таковым в группе «Ишемия7» (таблица). После применения ИПостК ко 2-м суткам реперфузионного периода у крыс группы «ИПостК2» значимого изменения в количестве микроглиоцитов неокортекса на единицу площади по сравнению с аналогичным показателем в группе «Ишемия2» не обнаружено (таблица). При качественной визуальной оценке различий в морфологической характеристике Iba-1-позитивных клеток микроглии в группах «Ишемия2» и «ИПостК2» не наблюдалось. К 7-м суткам реперфузионного периода после применения ИПостК, в группе «ИПостК7», число микроглиоцитов существенно снижалось на 32,5 % ($P < 0,05$) при сравнении с группой «Ишемия7» (таблица). При визуальном анализе морфологических изменений микроглиоцитов отмечалось уменьшение размера клеточного тела и увеличение разветвленности отростков.

Исследование проведено на модели обратимой полной глобальной ишемии головного мозга у крыс. Результаты, полученные с использованием данной модели, необходимы при разработке новых способов защиты головного мозга в ряде ситуаций клинической практики: при внезапной остановке сердца, при проведении кардиохирургических операций в условиях экстракорпорального кровообращения, при проведении операций на сосудах головы и шеи, при асфиксии новорожденных.

Глобальная полная 10-минутная ишемия головного мозга у крыс, сформированная путем окклюзии магистральных артерий, отходящих от дуги аорты, способствовала развитию типичного мозаично-диффузного повреждения нейронов неокортекса. Гибель нейронов нарастала с увеличением продолжительности периода реперфузии, что объясняется феноменом

отсроченной гибели нейронов [15]. Полученные нами результаты [2, 3, 16] согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что нейроны неокортекса уязвимы к повреждающему действию обратимой глобальной ишемии головного мозга. При помощи иммуногистохимического анализа нами было показано, что обратимая глобальная ишемия головного мозга у крыс Wistar в ранний и отдаленный реперфузионный периоды сопровождалась увеличением числа Iba-1-позитивных микроглюцитов и изменением их морфологической характеристики. Наблюдаемые изменения морфологии микроглюцитов в виде гипертрофии клеточного тела, изменения его формы соответствуют сведениям литературы [14, 17], в которой описаны морфологические характеристики микроглюцитов неокортекса крысы в норме и при различных типах ишемического повреждения головного мозга. Микроглия в зависимости от полученного сигнала и локального окружения может претерпевать различные изменения в морфологии и функции. По морфологическим признакам подразделяют от трех до пяти основных типов микроглии: покоящаяся с тонкими ветвящимися отростками, промежуточная с утолщенными и укороченными отростками, активированная с гипертрофированным клеточным телом, амeboидная и реактивная без псевдоподий и ветвящихся отростков [17, 18]. Наблюдаемые нами изменения морфологии и числа микроглюцитов указывают на то, что микроглиальные клетки трансформировались из покоящего в активированное состояние в ответ на ишемию-реперфузию. При этом увеличение числа Iba-1-позитивных микроглюцитов возрастало с повышением дефицита нейронов в неокортексе и было максимальным в отдаленный реперфузионный период. В других исследованиях, проведенных с использованием различных маркеров микроглии [19–21], было также показано, что при глобальном ишемическом повреждении головного мозга изменения в морфологии и функции микроглии различных структур либо тесно коррелируют с развитием отсроченной гибели нейронов, либо ей предшествуют. Так, после моделирования 5-минутной ишемии переднего мозга у монгольских песчанок число дегенерирующих нейронов в зубчатой извилине гиппокампа, выявленных при помощи флуоресцентной Fluoro-Jade В-окраски, отмечался через 6 ч после ишемии и заметно нарастал к 1-м суткам. В ранние сроки реперфузии микроглюциты в слоях зубчатой извилины были гипертрофированы, отмечалось увеличение их числа, при этом наивысший уровень иммунореактивности Iba-1-позитивных структур был отмечен на 2-е сутки реперфузионного периода [19]. Однако авторы статьи наблюдаемое увеличение числа микроглюцитов указали только в качественном описании, при этом не приводя конкретные значения. В другом исследовании [20], используя моноклональные антитела к рецептору комплемента типа 3 (OX-42), белку главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II), и к двум белкам 62 и 70 кДа микроглюцитов крыс (MUC 101 и 102 соответственно) изучали микроглиальную реакцию после 30-минутной глобальной ишемии головного мозга у крыс Wistar,

индуцированной при помощи 4-сосудистой модели. В 1-е сутки после ишемии во фронтотрипаретальной области коры головного мозга поврежденных нейронов обнаружено не было, но наблюдались МНС II-позитивные клетки микроглии, которые почти отсутствовали в покоящейся микроглии. К 7-м суткам реперфузионного периода в коре наблюдался значимый дефицит нейронов, и отмечалось увеличение числа OX-42-, MUC 101- и MUC- 102-позитивных микроглюцитов [20]. У песчанок монгольских 5-минутная ишемия переднего мозга в поле СА1 гиппокампа через 30 мин реперфузии приводила к значительному увеличению уровня оптической плотности Iba-1-позитивных структур, которое понижалось через 3 ч, затем, к 7-м суткам реперфузионного периода, иммунореактивность достигла максимального уровня и к 10-м суткам периода существенно снижалась [21]. Известно, что гибель нейронов в поле СА1 гиппокампа после 5–7-минутной ишемии развивается со 2-го по 7-й день реперфузионного периода [2, 15]. Кроме того, микроглиальная активация существенным образом меняется не только в зависимости от области головного мозга и длительности реперфузии, но также зависит от степени ишемического повреждения и возраста экспериментального животного [22, 23]. Так, было показано, что у песчанок монгольских глобальная ишемия переднего мозга, моделируемая путем окклюзии двух общих сонных артерий на 5, 10 и 15 мин, к 4-м суткам реперфузионного периода способствовала нарастанию числа Iba-1-позитивных микроглюцитов в слоях неокортекса в зависимости от длительности ишемии [22]. В исследованиях на старых монгольских песчанках было обнаружено, что после моделирования 5-минутной ишемии переднего мозга активация микроглии происходит позже, но интенсивнее, чем у взрослых животных [23]. Основываясь на результатах исследований, доказывающих, что активация микроглии предшествует гибели нейронов, можно предположить о ее ведущей роли в механизмах реализации феномена отсроченной гибели нейронов [15, 20, 21].

Применение ИПостК после полной глобальной обратимой ишемии головного мозга у крыс способствовало значимому увеличению числа морфологически неизмененных нейронов неокортекса в раннем и отдаленном реперфузионных периодах. Цитопротективный эффект использованного протокола ИПостК, а также других протоколов применения коротких ишемических воздействий после повреждающей ишемии был показан ранее в исследованиях на различных моделях ишемического повреждения головного мозга у нескольких видов экспериментальных животных [1–3]. Уменьшение дефицита морфологически неизмененных нейронов после применения ИПостК ко 2-м суткам реперфузионного периода сопровождалось незначительным снижением числа микроглюцитов без выраженных изменений их морфологической характеристики по сравнению с группой без применения ИПостК. В отдаленный реперфузионный период после применения ИПостК было установлено снижение числа микроглюцитов в окципитальной области коры головного мозга крыс.

Гетерогенность активированных клеток микроглии и их некоторое снижение ко 2-м суткам с последующим значимым уменьшением к 7-м суткам реперфузии позволяет сделать предположение о том, что применение ИПостК, вероятно, уменьшает и смещает пик активации микроглии, что способствует увеличению числа морфологически неизменных нейронов. В ишемизированном головном мозге в процессе развития нейровоспаления происходит увеличение нейтрофилов и макрофагов, сопровождаемое избытком свободных радикалов, способствующих нарастанию повреждения. Макрофаги ишемизированного головного мозга могут быть сформированы как из микроглии, так и из циркулирующих моноцитов [9]. Известно, что Iba-1 также является селективным маркером макрофагов [14]. Результаты нашего исследования позволяют сделать предположение о том, что ИПостК в отдаленный период реперфузии способствует сдерживанию увеличения числа клеток микроглии и макрофагов, таким образом предотвращая вторичное повреждение головного мозга. Результаты по уменьшению числа клеток микроглии после применения ИПостК, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами других исследований, проведенных на других моделях ишемического повреждения и видах кондиционирования. Так, в исследовании [9] при использовании молекулярного маркера CD45 было показано, что применение ИПостК после 45-минутной фокальной ишемии головного мозга у мышей к 3-м суткам реперфузии приводило к уменьшению зоны инфаркта и снижению в зоне пенумбры числа как микроглиоцитов, так и макрофагов моноцитарного происхождения. Ранее при поиске способов идентификации субпопуляций моноцитов/макрофагов при ишемическом повреждении головного было обнаружено, что макрофаги, сформировавшиеся из циркулирующих моноцитов, могут быть идентифицированы по высокому уровню экспрессии антигена CD45 (CD45^{hi}), в то время как для клеток микроглии характерен низкий уровень экспрессии этого белка [24]. После ишемического повреждения сетчатки глаза у крыс линии Sprague-Dawley применение монооксида углерода (CO) в виде посткондиционирования ко 2-м суткам реперфузии приводило к цитопротективному эффекту для ганглиозных клеток сетчатки и значимому снижению числа амебоидной и разветвленной микроглии, идентифицированной при помощи Iba-1 [10]. Дальнейшие исследования должны будут решить вопрос о том, что уменьшение числа Iba-1-позитивных микроглиоцитов при применении различных типов кондиционирования при ишемическом повреждении обусловлено подавлением активации резидентной микроглии или осуществляется за счет ингибирования рекрутируемых циркулирующих моноцитов. Однако существует исследование, в котором было показано, что ИПостК в виде однократного воздействия реперфузией/реокклюзией по 10 мин, выполненное после 100-минутной фокальной ишемии головного мозга у крыс, к 3-м суткам реперфузии способствовало уменьшению объема инфаркта головного мозга. При этом в зоне пенумбры при проведении качественной визуальной

оценки Iba-1-позитивных микроглиоцитов отмечалось смещение их числа в разветвленную морфологию. Кроме того, после применения ИПостК в зоне пенумбры при проведении двойной иммуноцитохимической реакции с антителами к Iba-1 и к CD206, как маркеру макрофагов M2-фенотипа, было установлено увеличение числа Iba-1/CD206-позитивных клеток [11]. Поскольку известно, что M1-макрофаги обладают провоспалительными свойствами, обеспечивают защиту от патогенов, однако при этом являются нейродеструктивными; M2-клетки, напротив, обеспечивают нейропротекцию. Авторы выдвинули предположение, что протективный эффект ИПостК может реализоваться за счет поляризации микроглии до полезного фенотипа [11].

В нашем исследовании для рассмотрения изменения микроглии применяли иммуногистохимический метод с последующей количественной оценкой числа Iba-1-позитивных микроглиоцитов и качественным анализом их морфологической характеристики в неокортексе крыс. Белок Iba-1 специфически и конститутивно экспрессируется во всех клетках микроглии [6, 12, 14]. Активация микроглии связана с повышенной экспрессией белка Iba-1, поэтому многие авторы уровень иммунореактивности к Iba-1 в отдельных областях головного мозга используют как критерий уровня активации микроглии [19, 23]. Однако, по мнению других авторов [25], морфологические изменения клеток микроглии могут возникать без существенного изменения уровня иммунореактивности к Iba-1, поэтому денситометрия не дает никакой конкретной информации о характере морфологических изменений. Также в качестве критерия используют стадии активации микроглии в интересующей области мозга с последующим представлением в процентах от общего числа клеток микроглии [25]. Данный метод также имеет свои недостатки: во-первых, многие авторы, впервые представляющие описание активированных клеток микроглии отдельных областей мозга при различных воздействиях, выделяют от 3 до 5 типов клеток микроглии; во-вторых, исследователь для анализа может брать произвольную стадию активации, что не позволяет сопоставлять полученные результаты с результатами других исследований; в третьих, есть некоторый процент субъективизма при интерпретации морфологических характеристик клеток для определения стадии активации микроглии. Дальнейшие исследования, посвященные изучению активации микроглии и ее изменений при применении ИПостК, помимо дополнительной информации о морфологических характеристиках микроглиоцитов, таких как площадь тела клетки, размер клетки, соотношение размеров клеток, как критерий степени активации, длина и толщина отростков, должны проводиться в сочетании с другими молекулярными маркерами, связанными с активацией микроглии. Кроме того, внимание исследователей должно быть сфокусировано на изучении изменений микроглии в структурах головного мозга, обладающих разной чувствительностью к действию ишемии, в различные сроки реперфузионного периода, при различных типах ишемического повреждения мозга, видах животных,

а также в зависимости от пола и возраста. К тому же предстоит выяснить, ингибирует ли ИПостК активацию клеток микроглии или этот ингибирующий эффект является индикатором других защитно-адаптивных реакций организма, индуцированных ИПостК, способствующих уменьшению гибели нейронов.

Выводы

Основываясь на полученных нами результатах, можно сделать следующие выводы.

1. Полная 10-минутная глобальная ишемия головного мозга у крыс Wistar приводит к дефициту морфологически неизмененных нейронов в коре, который с увеличением реперфузионного периода нарастает и сопровождается увеличением числа Iba-1-позитивных клеток микроглии и их морфологическими преобразованиями.

2. Цитопротективный эффект примененного протокола ИПостК для неокортекса крыс Wistar в отдаленный реперфузионный период сопровождается уменьшением числа Iba-1-позитивных микроглиоцитов.

Таким образом, результаты проведенной работы позволяют предположить, что цитопротективный эффект ИПостК для нейронов неокортекса крыс линии Wistar в отдаленный реперфузионный период после полной глобальной ишемии головного мозга реализуется через механизм ингибирования аккумуляции как резидентной микроглии, так и циркулирующих адаптивных иммунных клеток в ишемизированной области мозга, предотвращая вторичное повреждение.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Совершенствование методов, направленных на ограничение ишемического повреждения миокарда и головного мозга и выявление механизмов эффективного функционального восстановления», номер госрегистрации № АААА-А18-118070690075-6.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:873–885. Doi: 10.1038/jcbfm.2009.13.
2. Щербак Н. С., Русакова А. Г., Галагудза М. М. и др. Морфофункциональная характеристика микроциркуляторного русла и нейронов неокортекса после ишемического посткондиционирования // *Морфология.* – 2016. – Т. 49, № 5. – С. 21–27. [Shcherbak NS, Rusakova AG, Galagudza MM, Yukina GYu, Barantsevich ER, Tomson VV, Shlyakhto EV. Morphofunctional Characteristics of the Microcirculatory Bed and Neurons in the Neocortex after Ischemic Postconditioning. *Neurosci Behav Physiol.* 2016;47:841–845. (In Russ.).] Doi: 10.1007/s11055-017-0479-y.
3. Ding ZM, Wu B, Zhang WQ, Lu XJ, Lin YC, Geng YJ, Miao YF. Neuroprotective Effects of Ischemic Preconditioning and Postconditioning on Global Brain Ischemia in Rats through the Same Effect on Inhibition of Apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(5):6089–6101. Doi: 10.3390/ijms13056089.

4. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(9):1637–1650. Doi: 10.1007/s00213-016-4218-9.

5. Структурная организация микроглиоцитов стриатума после транзиторной фокальной ишемии / Д. Э. Коржевский, О. В. Курик, Е. Г. Сухорукова, Т. Д. Власов // *Морфология.* – 2012. – Т. 141, № 2. – С. 28–32. [Korzhevskii DE, Kirik OV, Sukhorukova EG, Vlasov TD. Structural organization of microgliosis striatum after transient focal ischemia. *Morfologiya.* 2012;141(2):28–32. (In Russ.).]

6. Frick LR, Williams K, Pittenger C. Microglial dysregulation in psychiatric disease. *Clin Dev Immunol.* 2013;608654. Doi: 10.1155/2013/608654.

7. Nakajima K, Kohsaka S. Functional roles of microglia in the brain. *Neurosci. Res.* 1993;17:187–203. Doi: 10.1016/0168-0102(93)90047-T.

8. Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res.* 1992;587:250–256. Doi: 10.1016/0006-8993(92)91004-X.

9. Joo SP, Xie W, Xiong X, Xu B, Zhao H. Ischemic postconditioning protects against focal cerebral ischemia by inhibiting brain inflammation while attenuating peripheral lymphopenia in mice. *Neuroscience.* 2013;243:149–157. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.062.

10. Ulbrich F, Goebel U, Böhringer D, Charalambous P, Lagrèze WA, Biermann J. Carbon monoxide treatment reduces microglial activation in the ischemic rat retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(10):1967–1976. Doi: 10.1007/s00417-016-3435-6.

11. Esposito E, Hayakawa K, Ahn BJ, Chan SJ, Xing C, Liang AC, Kim KW, Arai K, Lo EH. Effects of ischemic postconditioning on neuronal VEGF regulation and microglial polarization in a rat model of focal cerebral ischemia. *J Neurochem.* 2018;146(2):160–172. Doi: 10.1111/jnc.14337.

12. Ohsawa K, Imai Y, Kanazawa H, Sasaki Y, Kohsaka S. Involvement of Iba1 in membrane ruffling and phagocytosis of macrophages/microglia. *J Cell Sci.* 2000;113:3073–3084.

13. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Кузьменков А. Н. и др. Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2011. – Т. 152, № 11. – С. 592–595. [Shcherbak NS, Galagudza MM, Kuzmenkov AN, Ovchinnikov DA, Mitrofanova LB, Barantsevich ER, Shlyakhto EV. A new rat model of reversible global cerebral ischemia. *Exp Biol Med.* 2012 Mar;152(5):656–658. (In Russ.).] Doi: 10.1007/s10517-012-1600-4.

14. Сухорукова Е. Г., Курик О. В., Коржевский Д. Э. Применение иммуногистохимического метода для выявления микроглии головного мозга в парафиновых срезах // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2010. – Т. 149, № 6. – С. 709–712. [Suchorukova EG, Kirik OV, Korzhevskii DE. The use of immunohistochemical method for detection of brain microglia in paraffin sections. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010;149(6):768–770. (In Russ.).]

15. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* 1982;239:57–69. Doi: 10.1016/0006-8993(82)90833-2.

16. Pulsinelli WA, Buchan AM. The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. *Stroke.* 1988;19:913–914. Doi: 10.1161/01.STR.19.7.913.

17. Davis EJ, Foster TD, Thomas WE. Cellular forms and functions of brain microglia. *Brain Res. Bull.* 1994;34:73–78. Doi: 10.1016/0361-9230(94)90189-918.

18. Хожай Л. И., Отеллин В. А. Реактивные изменения микроглии в неокортексе и гиппокампе у крыс после воздействия острой перинатальной гипоксии // *Морфология*. – 2013. – Т. 143, № 1. – С. 23–27. [Khozhai LI, Otellin VA. Reactive microglial changes in rat neocortex and hippocampus after exposure to acute perinatal hypoxia. *Morphology*. 2013;143(1):23–27. (In Russ.)].

19. Moon JB, Lee CH, Park CW, Cho JH, Hwang IK, Yoo KY, Choi JH, Shin HC, Won MH. Neuronal degeneration and microglial activation in the ischemic dentate gyrus of the gerbil. *J Vet Med Sci*. 2009;71(10):1381–1386. Doi: 10.1292/jvms.001381.

20. Gehrmann J, Bonnekoh P, Miyazawa T, Hossmann KA, Kreutzberg GW. Immunocytochemical study of an early microglial activation in ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(2):257–269. Doi: 10.1038/jcbfm.1992.36.

21. Hwang IK, Yoo KY, Kim DW, Choi SY, Kang TC, Kim YS, Won MH. Ionized calcium-binding adapter molecule 1 immunoreactive cells change in the gerbil hippocampal CA1 region after ischemia/reperfusion. *Neurochem Res*. 2006;31(7):957–965. Doi: 10.1007/s11064-006-9101-3.

22. Lee JC, Ahn JH, Lee DH, Yan BC, Park JH, Kim IH, Cho GS, Kim YM, Lee B, Park CW, Cho JH, Lee HY, Won MH. Neuronal damage and gliosis in the somatosensory cortex induced by various durations of transient cerebral ischemia in gerbils. *Brain Res*. 2013;1510:78–88. Doi: 10.1016/j.brainres.2013.03.008.

23. Lee CH, Yoo KY, Choi JH, Park OK, Hwang IK, Kim SK, Kang IJ, Kim YM, Won MH. Neuronal damage is much delayed and microgliosis is more severe in the aged hippocampus induced by transient cerebral ischemia compared to the adult hippocampus. *J Neurol Sci*. 2010;294(1–2):1–6. Doi: 10.1016/j.jns.2010.04.014.

24. Gliem M, Mausberg AK, Lee JI, Simiantonakis I, van Rooijen N, Hartung HP, Jander S. Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models. *Ann Neurol*. 2012;71(6):743–752. Doi: 10.1002/ana.23529.

25. Hovens I, Nyakas C, Schoemaker R. A novel method for evaluating microglial activation using ionized calcium-binding adaptor protein-1 staining: cell body to cell size ratio. *Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2014;1:82–88. Doi: 10.4103/2347-8659.139719.

Информация об авторах

Шербак Наталия Сергеевна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Института биомедицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ShcherbakNS@yandex.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» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: pipson@inbox.ru.

Сухорукова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: len48@inbox.ru.

Томсон Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nic.spb@mail.ru.

Author information

Shcherbak Natalia S. – Dr. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Urgent Cardiology Laboratory of Institute of Cardiovascular Diseases, Senior Researcher Blood Circulation Biophysics Laboratory of Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru.

Yukina Galina Yu. – Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pipson@inbox.ru.

Sukhorukova Elena. G. – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: len48@inbox.ru.

Thomson Vladimir V. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nic.spb@mail.ru.

УДК 615.032

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-67-74

А. Л. УРАКОВ^{1–3}, Н. А. УРАКОВА^{1, 3}

Перекись водорода обесцвечивает кровь в полости гематомы под ногтем и в толще кожи в области кровоподтека

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Россия 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Ижевск, Россия 426067, Россия, г. Ижевск, ул. им. Татьяны Барамзиной, д. 34

³ Общество с ограниченной ответственностью «Институт термологии», г. Ижевск, Россия 426011, Россия, г. Ижевск, ул. Холмогорова, д. 17
e-mail: urakoval@live.ru

Статья поступила в редакцию 18.10.19; принята к печати 24.01.20

Резюме

Введение. Современные медицинские стандарты не содержат информацию о срочном обесцвечивании гематом под ногтем и кровоподтеков. В этой связи *целью* данной работы является разработка новых способов и средств отбеливания крови, кровоподтеков и подногтевых гематом для срочного обесцвечивания ногтей и кожи в области гематом и кровоподтеков. **Материалы и методы.** В лабораторных, экспериментальных и клинических условиях изучена особенность влияния перекиси водорода на динамику цвета жидкой и сухой венозной крови в чашке Петри, в окровавленных марлевых бинтах, на поверхности кожи, в гематоме под ногтем у человека и в коже над кровоподтеком, созданным в изолированной части тела свиньи путем внутрикожной инъекции крови животного. Исследования проводили с учетом роли таких факторов локального взаимодействия, как длительность взаимодействия, величина концентрации ингредиентов, локальная температура, величина щелочной и осмотической активности исследуемых растворов. Результаты действия фиксировали с помощью цветной фото- и видеосъемки. **Результаты.** В лабораторных и экспериментальных условиях показано, что красная и синяя кровь, а также ткани, окрашенные кровью в красный, бурый и/или в синий цвет, могут быть срочно обесцвечены с помощью щелочных растворов перекиси водорода. Обнаружено, что «красителем» окровавленных тканей является гемоглобин. Перечислены изобретения, посвященные обесцвечиванию внутрикожных кровоподтеков, подногтевых гематом, а также свежей и высохшей крови. Указаны основные ингредиенты изобретенных оригинальных средств, обесцвечивающих кровь, ее сгустки и пятна, кожу в области внутрикожных кровоподтеков, ногти в области подногтевых гематом. Изложена суть изобретенных способов обесцвечивания кожи и ногтевой пластинки в области кровоподтеков и гематом. **Заключение.** Щелочной раствор перекиси водорода может быть использован для экстренного обесцвечивания подногтевой гематомы, кожи в области кровоподтека и бинта, испачканного кровью.

Ключевые слова: подногтевая гематома, кровоподтек, отбеливатель крови, перекись водорода, человек

Для цитирования: Ураков А. Л., Уракова Н. А. Перекись водорода обесцвечивает кровь в полости гематомы под ногтем и в толще кожи в области кровоподтека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-67-74.

A. L. URAKOV^{1–3}, N. A. URAKOVA^{1, 3}

Hydrogen peroxide discolours blood in the cavity of the hematoma under the nail and in the skin over the bruise

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia 281, Kommunarov str., Izhevsk, Russia, 426034

² Udmurt Federal Research Center, Ural branch of RAS, Izhevsk, Russia 34, Tatyana Baramzina str., Izhevsk, Russia, 426067

³ Institute of Thermology, Izhevsk, Russia 17, Kholmogorova str., Izhevsk, Russia, 426011
e-mail: urakoval@live.ru

Received 18.10.19; accepted 24.01.20

Summary

Purpose. Modern medical standards do not contain information about the urgent bleaching of nail hematomas and bruises. **The aim** of this work is developing of new ways and means for blood bleaching of the bruising and subungual hematomas for its immediate discoloration. **Materials and methods.** The peculiarities of hydrogen peroxide effect on blood color alteration in different environment have been studied in laboratory, by experiment and in clinical conditions. We studied the peroxide effect on liquid and dry venous blood in a Petri dishes, in bloody gauze bandages, on the surface of the skin, in hematoma under the nail in humans and in the skin over the bruise created by intradermal injection of pig blood. The studies take into account

the role of local interaction such factors as the duration of interaction, the concentration of ingredients, local temperature, the value of alkaline and osmotic activity of the studied solutions. The results were recorded by color photo and video. *Results.* In laboratory and experimental conditions the red and blue blood as well as red, brown and/or blue stained tissues were shown to be urgently bleached by alkaline solutions of hydrogen peroxide. Hemoglobin was found to be the «dye» of blood-stained tissues. We listed the inventions to the intradermal bruising discoloration, subungual hematomas, and fresh and dried blood. The main ingredients of the inventions for intradermal and subungual hematomas bleaching are reported. The essence of the invented methods of skin and nail hematomas discoloration is presented. *Conclusion.* The alkaline solution of hydrogen peroxide can be used for emergency discoloration subungual hematoma, the skin in the area of bruise and the bandage stained with blood.

Keywords: *subungual hematoma, bruising, blood bleach, hydrogen peroxide, human*

For citation: Urakov A. L., Urakova N. A. Hydrogen peroxide discolors blood in the cavity of the hematoma under the nail and in the skin over the bruise. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(2):67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-67-74.

Введение

Гематомы под ногтевыми пластинками, внутри кожи или в подкожно-жировой клетчатке, крово-подтеки под глазами или в иных частях тела, кровоизлияния под слизистые оболочки губ, глазных яблок и/или половых органов возникают вследствие вытекания крови из кровеносных сосудов в окружающие их ткани. Чаще всего «рвутся» вены, а наиболее частой причиной нарушения периферического кровообращения и «выхода» крови из вен являются ушибы мягких тканей и инъекции лекарств [1–3]. Выход венозной крови в ткани окрашивает их в синий цвет. Внезапно «посиневшие» участки кожи и/или слизистых оболочек портят эстетический результат, а иногда и пугают собой пострадавших. Поэтому такие внезапные «посинения» кожи и слизистых оболочек можно отнести к «синим болезням».

Большое диагностическое значение синие следы сосудистых повреждений имеют в судебной медицине и в травматологии [4]. В остальных областях медицины «синие болезни» игнорируются. В частности, указания о наличии кровоподтеков в местах инъекций лекарств повсеместно отсутствуют в картах госпитальных и амбулаторных больных, а также в статистических отчетах лечебно-профилактических учреждений и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дело в том, что современные стандарты обследования пациентов не требуют от лечащих врачей выявлять, фотографировать и проводить мониторинг динамика размеров, форм и цвета кожи в местах кровоподтеков, которые давно стали «привычными», особенно при подкожных инъекциях таких «кровавых» лекарств, как гепарин [1].

Многим пострадавшим «не нравятся» следы кровоподтеков на коже и другие синие пятна на своем теле, и они желают немедленно обесцветить их [5]. Однако до сегодняшнего дня официальная медицина не предлагает средства для срочного обесцвечивания тканей, окрашенных венозной кровью в синий цвет [6–8]. Тем не менее пострадавшие не верят тому, что нельзя срочно обесцветить синий ноготь и кровоподтек, поэтому пытаются самостоятельно обесцветить ногти и кожу над кровоподтеками народными средствами.

Несмотря на отсутствие официальной программы решения проблемы «синих болезней» и финансирования соответствующих научных исследований, в Российской Федерации нашлись фармакологи-энтузиасты, которые при незначительном бюджетном

финансировании взялись за разработку отбеливающих средств [9]. Установлено, что условием клинической диагностики «синей болезни» является видимое на глаз окрашивание тканей в синий цвет без локальной гипертермии [10]. В связи с этим для точной дифференциальной диагностики ссадин, ушибов мягких тканей и кровоподтеков предложено определять локальную температуру поврежденной поверхности с помощью инфракрасной визуализации. Разработан «Способ инфракрасной дифференциальной экспресс-диагностики кровоподтека и ушиба мягких тканей» (RU 2577510), который реализуется на практике с помощью тепловизора.

Показано, что «красителем» тканей при синих болезнях является венозная кровь, которая не оказывает местное раздражающее действие на ткани, окружающие периферические вены. Кроме этого, выяснена возможность срочного растворения и отбеливания кровавых корочек с помощью локального кожного применения теплого щелочного раствора перекиси водорода [11].

Целью работы является разработка новых способов и средств обесцвечивания внутрикожных кровоподтеков и подногтевых гематом.

Материалы и методы исследования

В период 2014–2019 гг. проводились изучение патентной и научной литературы по выбранной тематике, определение аналогов планируемых изобретений, выявление у них недостатков и поиск новых технических решений, обеспечивающих срочное обесцвечивание крови, гематомы и кожи в области кровоподтека. В итоге были разработаны новые средства и способы обесцвечивания пятен сухой и свежей крови, подногтевых гематом, внутрикожных кровоподтеков, оформлены и поданы заявки на выдачу патентов на изобретения.

Параллельно в лабораторных, экспериментальных и клинических условиях были проведены исследования динамики цвета и размера пятен крови, окровавленных бинтов, тампонов, кожи в области синяков тела человека и свиней, а также ногтевой пластинки над подногтевой гематомой. Динамика показателей изучена в условиях прямого взаимодействия изолированной порции крови или окровавленных объектов с растворами исследуемых средств при определенной локальной температуре, величине щелочной и осмотической активности с учетом продолжительности взаимодействия. Цвет тканей фиксировался с помощью фото- и видеосъемки.

Таблица 1

Значения показателей кислотности (щелочности) растворов лекарственных средств, претендующих на включение в состав отбеливающих средств

Table 1

Values of indicators of acidity (alkalinity) of solutions of medicinal products claiming to be included in bleaching agents

№ п/п	Лекарственное средство	Значение концентрации растворенных ингредиентов, %	Значение кислотной активности раствора (pH) ($P \leq 0,05$, $n=5$)
1	Вода для инъекции	0	$6,5 \pm 0,05$
2	Раствор натрия сульфацила	15 1,5	$8,1 \pm 0,3$ $7,8 \pm 0,1$
3	Раствор натрия гидрокарбоната	10 4 1 0,5	$8,5 \pm 0,01$ $8,5 \pm 0,01$ $8,5 \pm 0,01$ $8,5 \pm 0,01$
4	Раствор эуфиллина	2,4 24	$9,2 \pm 0,01$ $12,0 \pm 0,05$

Скрининг отбеливателей крови был проведен с использованием крови и оригинальных биологических моделей синяков, пятен крови и марлевых бинтов, прилипших к ране. В модельных условиях для искусственной окраски объектов использовалась венозная кровь. При этом для окрашивания марлевых бинтов и тампонов была использована просроченная и гемолизированная кровь доноров и сельскохозяйственных животных. В лабораторных условиях проведено несколько серий опытов. Исследовалась динамика цвета порции жидкой и сухой крови и окровавленных марлевых тампонов. Опыты по изучению динамики цвета пятен крови были проведены *in vitro*. При этом просроченная на 5 дней донорская кровь разводилась дистиллированной водой в соотношении $1/5$ за 10 мин до применения. Исследуемые растворы средств вводились в пятна крови при температуре $+25$, $+37$, $+42$ или $+45$ °C. Каждая серия включала в себя 5 аналогичных опытов одновременно. Регистрировали динамику цвета тампона, особенности газообразования, определяли площадь зоны полного обесцвечивания пятна крови в тампоне и длительность времени, необходимого для обесцвечивания тампона.

В экспериментальных условиях была изучена динамика цвета кожи в области кровоподтеков с использованием моделей кровоподтеков, создаваемых на жизнеспособных изолированных частях тела взрослых свиней. Синяки создавались с помощью внутрикожных инъекций венозной крови использованных животных. В клинических условиях изучена динамика цвета ногтевой пластинки в большом пальце левой руки у автора данной статьи, после того, как произошел случайный удар молотком по пальцу.

План исследования был ранее одобрен Этическим комитетом Института термологии на основании принципов, которые изложены в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «BIOSTAT» по общепринятой методике.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ информации, отраженной в нормативно-технической, патентной и научной литературе, показал отсутствие медицинских стандартов обесцвечивания кровоподтеков и подногтевых гематом, возникающих вследствие ушибов и проколов мягких тканей, а также отсутствие средств и медицинских технологий для срочного обесцвечивания пятен свежей и высохшей крови, кровоподтеков и ногтевых пластинок над подногтевыми гематомами [6, 7, 11]. Кроме того, нет биологических моделей, разработанных для скрининга отбеливателей крови и средств, обесцвечивающих кожу в области кровоподтеков.

В связи с этим для выполнения работы мы были вынуждены разработать биологические модели и способы скрининга отбеливающих средств. При этом для упрощения и удешевления процесса решено было разработать лабораторные методы, а поиск претендентов на роль отбеливающих средств решено было начать с санитарно-гигиенических моющих, отбеливающих средств и стиральных порошков, применяющихся в быту. За основу будущих разработок мы взяли «Способ экспресс-удаления пятен крови с одежды» (RU 2371532), поскольку только этот способ обеспечивал срочное обесцвечивание пятен крови. Суть указанного способа стирки тканей заключается в использовании моющего средства, представляющего собой теплый, щелочной, гипоосмотический раствор (промывочную жидкость при температуре $+26-42$ °C, при pH выше 7,0 и с осмотической активностью ниже 140 мОсмоль/л воды).

Первая серия опытов была посвящена изучению отбеливающего действия раствора 3 %-й перекиси водорода на изолированную порцию жидкой венозной крови, помещенную в пробирку. При этом пробирка с кровью выступала в качестве модели гематомы, а порция крови и исследуемые растворы были использованы в соизмеримых объемах. Причем порция жидкой венозной крови имела темно-вишневый цвет.

Результаты показали, что раствор 3 %-й перекиси водорода оказывает осветляющее действие на веноз-

Таблица 2

Длительность взаимодействия при 25 °С гемолизированной бычьей крови с соизмеримым объемом раствора перекиси водорода, обеспечивающим полное обесцвечивание до и после комбинации с эуфиллином, сульфацилом натрия или гидрокарбонатом натрия

Table 2

Duration of interaction at 25 °C of hemolized bovine blood with a comparable volume of hydrogen peroxide solution, providing complete discoloration before and after combination with eufillin, sodium sulfacil or sodium hydrocarbonate

№ п/п	Растворы, вводимые в бычью кровь в соизмеримых объемах (по 1 мл) при 25 °С	Длительность взаимодействия, обеспечивающая полное обесцвечивание крови, мин
1	Раствор 3 %-й перекиси водорода (контроль)	1,5±0,1
2	Раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го эуфиллина	1,0±0,1*
3	Раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го натрия сульфацила	1,0±0,1*
4	Раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го натрия гидрокарбоната	0,9±0,1*

Примечание: * – достоверно при $P \geq 0,05$ по сравнению с данными в контроле.

ную кровь. Так, локальное взаимодействие крови и раствора 3 %-й перекиси водорода при температуре +24–26 °С ведет к тому, что кровь немедленно и бурно вспенивается. При этом брызги и пятна крови затем медленно теряют свой темно-вишневый цвет и светлеют. В частности, вливание 1 мл раствора 3 %-й перекиси водорода в пробирку, в которой находится 1 мл венозной крови, вызывает немедленное гейзероподобное действие, которое выбрасывает содержимое пробирки наружу. Показано, что все капли и пятна крови внутри пробирки и снаружи медленно изменяли свой цвет и приобрели окончательно светлый красный цвет через $62,5 \pm 2,5$ с ($P \leq 0,05$, $n=5$).

Затем было решено усилить и ускорить осветляющее действие раствора перекиси водорода на кровь за счет придания раствору умеренной щелочности и повышения удельного веса. Был проведен анализ кислотности использованных нами средств по данным научной литературы. Оказалось, что общим свойством растворов большинства известных лекарственных средств является их выраженная кислотная активность, и только растворы эуфиллина, натрия гидрокарбоната и натрия сульфацила имеют щелочную активность. Нами было проведено исследование pH качественных растворов эуфиллина, натрия гидрокарбоната и натрия сульфацила. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 результатов, величина pH растворов всех средств, кроме гидрокарбоната натрия, существенно зависит от их концентрации. Так, повышение концентрации натрия сульфацила и эуфиллина повышает значение их щелочности с pH 7,8 и 9,2 до pH 8,1 и 12,0 соответственно. Величина щелочности растворов гидрокарбоната натрия в диапазоне концентраций 0,5–10 % оказалась неизменной и равной pH 8,5. Это, по-видимому, обусловлено хорошей буферной активностью натрия гидрокарбоната.

В связи с этим «нужную» щелочность раствора перекиси водорода было решено достигнуть за счет насыщенного раствора натрия гидрокарбоната. Проверка эффективности предложенного состава была проведена в лабораторных исследованиях с гемолизированной бычьей кровью и с пятнами сухой крови (табл. 2).

Следовательно, раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го гидрокарбоната натрия представляет собой средство, наиболее быстро отбеливающее порцию гемолизированной крови.

Затем в модельных условиях был воспроизведен процесс растворения и отбеливания сухих пятен крови раствором 3 %-й перекиси водорода и 5 %-го натрия гидрокарбоната (серия опытов № 1) либо раствором 3 %-й перекиси водорода в насыщенном растворе натрия гидрокарбоната (серия опытов № 2). Моделями служили листки картона, на поверхность которых было помещено по 0,5 мл бычьей венозной крови, а затем картонки с кровью помещали в термостат, где инкубировали при температуре 37 °С вплоть до полного высушивания крови. Через 2 дня картонные листки имели на своей поверхности твердые пятна высохшей крови практически черного цвета. Затем эти картонки в лабораторных условиях помещали на дно теплых чашек Петри при температуре +37 °С, и на пятно каждой картонки сверху вливали по 3 мл одного из исследуемых растворов при температуре 37 °С.

Результаты, полученные нами в серии опытов № 1, показали, что сразу после вливания раствора 3 %-й перекиси водорода и 5 %-го натрия гидрокарбоната на поверхность сухих пятен крови на картонках происходило интенсивное образование в растворе пузырьков газа среднего размера. Однако процесс газообразования происходил над массой сухой крови и не наблюдался внутри ее. При этом пятно крови сохраняло свой исходный цвет на протяжении 185 ± 7 мин ($P \leq 0,05$, $n=5$) после начала взаимодействия. Лишь затем мелкие фрагменты крови начинали подниматься вверх вместе с пузырьками газа. Однако даже через 20 мин пятно сухой крови продолжало находиться на поверхности картонки без существенных изменений размера и цвета. Последующее выливание раствора из пакета не приводило к удалению пятна крови с поверхности картонки.

Полученные нами результаты в опытах серии № 2 показали, что сразу после вливания раствора 3 %-й перекиси водорода в насыщенном растворе натрия гидрокарбоната на поверхность сухих пятен крови на картонках происходило интенсивное образование

Таблица 3

Влияние локальной температуры на скорость и эффективность отбеливания раствором 0,1 %-й перекиси водорода и 10 %-го натрия гидрокарбоната марлевых тампонов, пропитанных гемолизированной бычьей кровью

Table 3

Influence of local temperature on the speed and efficiency of bleaching with a solution of 0.1 % hydrogen peroxide and 10 % sodium bicarbonate of gauze tampons impregnated with hemolized bovine blood

Исследованный параметр	Температурный режим взаимодействия, °C		
	+25	+37	+45
Время, необходимое для завершения процесса отбеливания, мин (n=5, P≥0,05)	12,5 ± 0,6*	11,3 ± 0,5	10,3 ± 0,4*
Величина площади отбеливания, мм ² (n=5, P ≥ 0,05)	48 ± 2,5*	58 ± 3	64 ± 3*

* – достоверно при P≥0,05 по сравнению с данными в условиях нормотермии (при +37 °C).

в растворе крупных пузырьков газа с образованием пены белого цвета и с интенсивным обесцвечиванием пятен крови. При этом частицы крови поднимались вверх вместе с пузырьками газа, растворялись и полностью обесцвечивались. Установлено, что полное обесцвечивание пятен крови наступало через 29,5±1,1 с (P≤0,05, n=5) после начала взаимодействия. Осмотр поверхности картонок показал, что через 60 с все картонки имели чистую поверхность без цветных следов пятен крови.

Таким образом, раствор 3 %-й перекиси водорода в насыщенном растворе натрия гидрокарбоната представляет собой новое средство, которое обладает местным физико-химическим обесцвечивающим действием на кровь. В частности, средство обеспечивает полное обесцвечивание пятен крови через 30 с взаимодействия. Предложенное средство получило название «Отбеливатель крови» (RU 2647371).

Нами был проведен анализ полученных результатов. Теоретические расчеты показали, что при локальном взаимодействии отбеливателя крови с порцией крови происходит ее физико-химическое обесцвечивание. Данная фармакологическая активность обеспечивается за счет процесса эффективного физико-химического растворения и аэрогидродинамического разрушения сгустка крови, происходящего на границе разделения сред. Растворение и разрушение фрагментов крови и/или конгломератов сгустков крови происходят вследствие щелочного омыления крови, которое обеспечивает натрия гидрокарбонат, и вследствие внутритканевого холодного «кипения» крови, которое обеспечивает перекись водорода. Дело в том, что натрия гидрокарбонат является эффективным щелочным буфером, а перекись водорода является «аккумулятором» кислорода, который высвобождается из связанного состояния под действием каталазы крови. Поэтому газообразование происходит внутри крови, а также в слое межфазного взаимодействия двух сред – раствора отбеливающего средства и крови. Молекулярный кислород в этих условиях рационально используется для разрушения густых кровавых конгломератов, поскольку средство обеспечивает за счет высокого удельного веса и показателя щелочности верхнее, среднее и нижнее внутритканевое «кипение». Кроме этого, кислород

рационально используется для флотации размягченных частиц сгустков крови, диспергирования и суспензирования сред, а также для быстрого окисления и обесцвечивания гемоглобина. В связи с этим при введении в кровь заявленное средство практически моментально формирует образование кровавой пены, которая с самого начала имеет белый цвет.

Поскольку в некоторых случаях чрезмерно бурное пенообразование может ограничить клиническое применение указанного отбеливателя крови из-за опасности газовой эмболии, было решено разработать отбеливающее средство и способ его применения, лишенные опасности бурного вспенивания крови. Для уменьшения активности образования пены было решено уменьшить концентрацию перекиси водорода в растворе в 10 раз (до концентрации 0,1 %-й перекиси водорода), а для сохранения отбеливающей активности было решено нагреть раствор до температуры +42–45 °C. Проверка обесцвечивающей активности таких растворов была проведена в *in vitro* с марлевыми тампонами, пропитанными свежей бычьей кровью. Полученные нами результаты лабораторных исследований отражены в табл. 3.

Затем был создан лабораторный образец отбеливающего средства, включающего в себя 3 %-ю перекись водорода, 10 %-й натрия гидрокарбонат и 2 %-й лидокаина гидрохлорид. Показано, что введение разработанного средства в окровавленный тампон при температуре +45 °C обеспечивало начало отбеливания через 4–5 с, через 5–6 с шапка пены приобретала белый цвет, а через 10–15 с тампон становился бесцветным (рис. 1).

Как следует из полученных результатов, повышение локальной температуры с 25 до 45 °C прямо пропорционально ускоряет процесс отбеливания крови и повышает эффективность обесцвечивания крови с помощью щелочных растворов перекиси водорода.

Экспериментальные исследования эффективности обесцвечивания кожи в области кровоподтеков были проведены в модельных условиях. Кровоподтеки создавались инъекциями крови животных в кожу изолированного сегмента передней стенки живота и/или изолированной головы свиней. С целью стандартизации искусственных кровоподтеков их создавали путем инъекции каждый раз по 0,5 мл крови. Затем изучали динамику цвета и размера площади

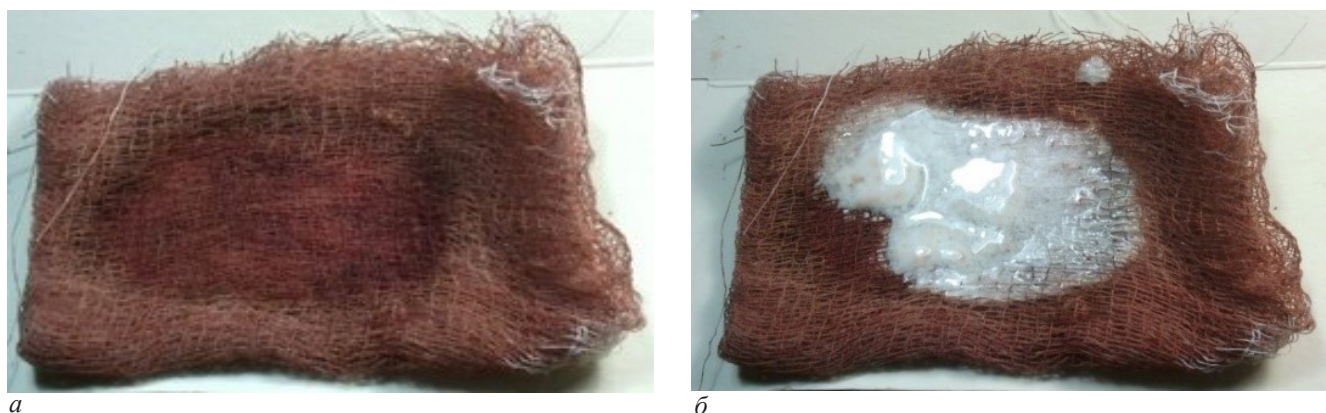


Рис. 1. Цвет марлевого тампона после пропитывания его кровью и высушивания (а) и через 10 секунд после вливания в него лабораторного образца щелочного раствора 3 %-й перекиси водорода, 10 %-го натрия гидрокарбоната и 2 %-го лидокаина гидрохлорида при +45 °С (б)

Fig. 1. Color of the gauze swab after it is soaked in blood and dried (a) and 10 seconds after pouring into it a laboratory sample of an alkaline solution of 3 % hydrogen peroxide, 10 % sodium hydrocarbonate and 2 % lidocaine hydrochloride at +45 °C (b)

Таблица 4

Эффективность и скорость обесцвечивания свиной кожи в области кровоподтеков, вызванных внутрикожным имbibированием кровью в объеме по 0,5 мл, при последующей однократной внутрикожной инъекции в это место раствора некоторых лекарственных средств в объеме по 1 мл при температуре +25 °С

Table 4

Efficiency and speed of pig skin discoloration in the area of bruising caused by intradermal blood imbibing in a volume of 0.5 ml, followed by a single intradermal injection of a solution of some medications in a volume of 1 ml at a temperature of +25 °C

Средство	Эффективность обесцвечивания	Скорость наступления отбеливания кожи, с
Раствор 3 %-й перекиси водорода	Существенное обесцвечивание	65±8 (n=5, P≥0,05)
Раствор 10 %-го эуфиллина	Не обесцвечивает	
Раствор 10 %-го натрия сульфата	Не обесцвечивает	
Раствор 10 %-го натрия бикарбоната	Не обесцвечивает	
Раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го сульфата натрия	Существенное обесцвечивание	55±5 (n=5, P≥0,05)
Раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го эуфиллина	Существенное обесцвечивание	50±4 (n=5, P≥0,05)
Раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го натрия бикарбоната	Практически полное обесцвечивание	43±4 (n=5, P≥0,05)

кровоудтеков после локального взаимодействия с исследуемыми средствами. Полученные результаты приведены в табл. 4 и на рис. 2.

Таким образом, результаты скрининга средств, проведенного в экспериментальных условиях с использованием экспериментальных моделей кровоудтеков, полностью подтвердили результаты, полученные ранее при скрининге этих средств в лабораторных условиях с использованием порций гемолизированной крови. Показано, что наиболее сильной отбеливающей активностью обладает раствор 3 %-й перекиси водорода и 10 %-го натрия бикарбоната.

Полученные результаты легли в основу разработанного нами изобретения «Способ скрининга отбеливателей кровоудтеков» (RU 2634268) и позволили в 2014 г. разработать 2 новых отбеливающих средства, предназначенных для срочного обесцвечивания кожи в области кровоудтеков. Первым было разработано средство, которое получило название «Отбеливатель кровоудтеков» (RU 2539380). Суть его заключается

в том, что оно представляет собой водный раствор, в котором основными ингредиентами являются 1,8 %-й натрия гидрокарбонат и 0,01–0,03 %-я перекись водорода, а в качестве растворителя используется вода для инъекций. При этом было показано, что предложенный состав осветляет окровавленные марлевые тампоны за счет ускоренного окислительного разрушения восстановленного гемоглобина, метгемоглобина, вердохромогена, биливердинбилирубина и других «цветных» органических и неорганических соединений («красителей»). Предложенный раствор имеет оптимальную щелочную и осмотическую активность, которая на границе разделения сред обеспечивает необходимую окислительную трансформацию цветных соединений за счет выделения молекулярного кислорода из перекиси водорода на границе сред под действием каталазы крови. Кроме этого, раствор уменьшает интенсивность окраски тканей за счет своей разводящей, проникающей (за счет омыляющей активности) и промывающей

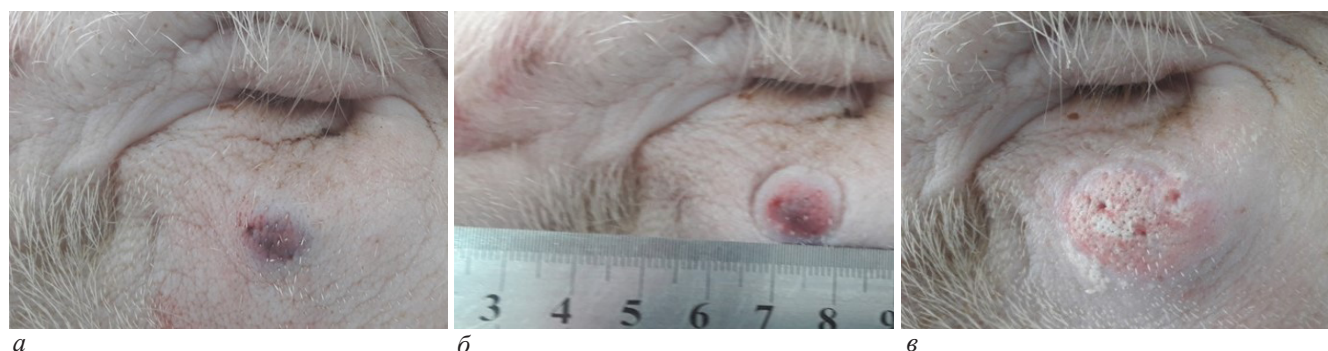


Рис. 2. Цвет кожи в области искусственного кровоподтека под глазами у взрослой свиньи до (а), через 10 мин после аппликации (б) и сразу после инъекции в кожу лабораторного образца отбеливателя кровоподтека (в)

Fig. 2. Color in the area of artificial bruising under the eyes of an adult pig before (a), 10 minutes after application (b) and immediately after injection into the skin of a laboratory sample of bleach bruising (c)

активности, обеспеченных его изотонической и оптимальной щелочной активностью.

Вслед за этим было разработано средство, которое получило название «Отбеливающее средство» (RU 2589682). Оно отличается тем, что дополнительно содержит в своем составе 0,125–0,250 %-й лидокаина гидрохлорид. Местный анестетик позволяет повысить безопасность средства и расширить сферу его применения. В частности, в 2015 г. было разработано «Средство для внутрикожного отбеливания синяка» (RU 2573382) и два новых способа обесцвечивания кожи над кровоподтеками под одним названием «Способ обесцвечивания кожи в области кровоподтека» (RU 2586278) и (RU 2582215).

Суть этих отбеливающих средств и способов обесцвечивания кровоподтеков сводится к тому, что средства представляют собой щелочные растворы перекиси водорода для инъекций, а способы обесцвечивания кожи над кровоподтеками сводятся к обкалыванию кожи этими специальными растворами. При этом растворы отбеливающих средств перед введением нагревают до температуры +37–42 °С. Вводят их в виде инъекций внутрь кожи. Инъекции осуществляют с помощью шприца и инъекционной иглы, предназначенной для внутрикожных инъекций. Раствор вводят внутрь кожи вплоть до формирования во всей области синяка сплошного медикamentозного инфильтрата кожи с видом бесцветной «лимонной корочки». Показано, что кожа над кровоподтеком может быть обесцвечена путем инфильтрации ее не только раствором отбеливающего средства, но и раствором 0,9 %-го натрия хлорида.

Опыт, полученный нами при разработке отбеливателей синяков, был перенесен на решение проблемы обесцвечивания ногтевой пластинки при подногтевой гематоме. Показано, что местное применение теплого щелочного раствора перекиси водорода очень быстро обесцвечивает подногтевую гематому и ногтевую пластинку. В связи с этим разработаны новые технологии лечения этой «синей болезни» ногтей. Эти технологии стали основой следующих изобретений: «Способ отбеливания синяка под ногтем» (RU 2631592) и «Способ лечения синего ногтя» (RU 2641386).

Суть этих способов сводится к следующему. С помощью специального стоматологического бора ногтевая пластина перфорируется в области центральной части подногтевой гематомы вплоть до вскрытия ее

полости. Затем через полученное отверстие кровь из полости гематомы выдавливается наружу, а полость гематомы промывается раствором отбеливателя кровоподтека при температуре +37–42 °С до полного обесцвечивания гематомы и ногтевой пластинки. После этого ноготь обдувают потоком теплого сухого воздуха, вплоть до полного высушивания, отверстие в ногте пломбируют наглухо прозрачным бесцветным пломбировочным материалом светового отверждения, поверхность ногтя выравнивают, шлифуют и покрывают лаком.

Приводим пример применения разработанного способа. Автор статьи по ошибке ударил молотком по ногтю большого пальца левой руки. При этом под ногтем возникла гематома, которая немедленно окрасила собой $\frac{2}{3}$ площади ногтевой пластинки в темно-синий цвет. Через сутки цвет ногтя стал почти черным. Это пятно не исчезало самостоятельно и не обесцвечивалось под действием народных средств. В связи с этим появилась потребность срочно улучшить эстетический вид пальца. Для этого в условиях стерильного косметического кабинета был применен заявленный способ с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед началом способа приготовили 5 мл стерильного раствора отбеливателя кровоподтека, который включал в себя 1,8 %-й натрия гидрокарбоната и 0,03 %-й перекиси водорода. Указанный раствор нагрели до температуры +42 °С и заполнили им теплый шприц, соединенный с инъекционной иглой, предназначенной для подкожных инъекций. Взяли стерильными руками прямой стоматологический наконечник, вставили в него бор стоматологический, выполненный в форме цилиндра, рабочий конец которого имел диаметр 2 мм и форму плоского торца, покрытого крупной алмазной крошкой, включили наконечник и сделали отверстие в ногтевой пластинке над центром проекции гематомы, вплоть до перфорации ее полости. После этого сдавили ноготь и удалили из-под него оставшуюся кровь. Затем промыли полость гематомы под ногтем теплым раствором отбеливателя кровоподтека с помощью шприца. Через 1 мин ноготь приобрел естественную окраску. Затем при помощи бытового фена высушили ноготь потоком теплого сухого воздуха, отверстие в ногте запломбировали наглухо бесцветным и прозрачным пломбировочным материалом светового отвержде-

ния, поверхность ногтя выравнивали шпателем. После полного затвердения пломбы поверхность ногтя в этой зоне отшлифовали и всю поверхность ногтевой пластинки покрыли слоем прозрачного бесцветного лака. Затраченное время составило 7 мин.

Осмотр поверхности ногтя показал, что после завершения процедуры следы наличия гематомы под ногтем и запломбированного перфорационного отверстия визуально отсутствовали.

Заключение

Полученные в ходе проведенного исследования результаты свидетельствуют о том, что щелочной раствор перекиси водорода позволяет обесцвечивать окрашенные кровью марлевые бинты и тампоны, полости гематом, ногтевые пластинки, поверхность и толщину кожи в области кровоподтеков. Следовательно, в Российской Федерации открыты новые средства – отбеливатели крови и отбеливатели кровоподтеков, а также разработаны новые способы обесцвечивания кожи в области кровоподтеков и ногтевых пластинок в области подногтевых гематом [9, 12].

Показано, что использование изобретенных отбеливателей кровоподтеков и способов их применения обеспечивает экстренное и эффективное обесцвечивание пятен крови на одежде, на бинтах, на коже на месте выдавленного угря, в полости гематомы, в коже в области синяка, зубного налета на зубах и зубных протезах, а также пищевой «грязи» на керамических изделиях [13].

Исследование проведено при поддержке гранта Фонда поддержки инноваций по проекту 24398, заявка С1-19369 «Разработка средства для обесцвечивания кожи лица при синяках под глазами».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Гадельшина А. А. Динамика состояния кожи в местах подкожных инъекций гепарина // *Международ. журн. приклад. и фундам. исслед.* – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 354–356. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10250> (дата обращения: 28.04.2020). [Gadelshina AA. Dynamics of the skin condition at the sites of subcutaneous heparin injections. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;9(3):354–356. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10250> (accessed: 28.04.2020). (In Russ.)].
2. Bruises: Symptoms & Signs. Available at: https://www.medicinenet.com/easy_bruising/symptoms.htm (accessed: 01.02.2020).
3. Bruises. Available at: <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/guide/bruises-article#1-1> (accessed: 01.02.2020).
4. Витер В. И., Козлова Т. С., Поздеев А. Р. Алгоритм оценки локальных постинъекционных осложнений в судебно-медицинском аспекте // *Проблемы экспертизы в медицине.* – 2015. – Т. 15, № 3–4 (59–60). – С. 12–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-otsenki-lokalnyh-postinektsionnyh-oslozhneniy-v-sudebno-medsinskom-aspekte> (дата обращения: 01.02.2020). [Viter VI, Kozlova TS, Pozdeev AR. Algorithm for evaluating local post-injection

complications in the forensic aspect. Problems of expertise in medicine. 2015;15(3–4)(59–60):12–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-otsenki-lokalnyh-postinektsionnyh-oslozhneniy-v-sudebno-medsinskom-aspekte> (accessed: 01.02.2020). (In Russ.)].

5. Bruise. Available at: <https://en.wiktionary.org/wiki/bruise#Etymology> (accessed: 01.02.2020).

6. The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. ICD-10. 10th Revision. Vol. 1–3. 2010 Edition. World Health Organization. 2010–2016.

7. Gear HS, Biraud Y, Swaroop S. International work health in statistics. 1948–1958. World Health Organization. Palais des Nations. Geneva, 1961:56. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42082> (accessed: 01.02.2020).

8. United States Pharmacopeia 36 and National Formulary 31. 2013. (3 Vol Set).

9. Urakov AL, Urakova NA, Gadelshina AA. New medicines: the bleachers of bruises, blue nails, hematomas, blood stains and bloody crusts. *Australasian Medical Journal*. 2017;10(11):942–943. Available at: <https://amj.net.au/index.php/AMJ/article/viewFile/3181/1606> (accessed: 01.02.2020).

10. Urakov AL, Ammer K, Urakova NA, Chernova LV, Fisher EL. Infrared thermography can discriminate the cause of skin discolourations. *Thermology international*. 2015;25(4):209–215. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/285579012> Infrared thermography can discriminate the cause of skin discolourations (accessed: 28.04.2020).

11. Urakov AL. What are bruises? Causes, Symptoms, Diagnosis, Treatment, Remedies. *IP Int J Comprehensive Adv Pharmacol*. 2020;5(1):1–5. Doi: 10.18231/j.ijcaap.2020.001.

12. Urakov A, Urakova N, Reshetnikov A. Oxygen alkaline dental's cleaners from tooth plaque, food debris, stains of blood and pus: A narrative review of the history of inventions. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2019;9(5):427–433. Doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_296_19.

13. Urakov AL. Creation of “necessary” mixtures of baking soda, hydrogen peroxide and warm water as a strategy for modernization bleaching cleaners of ceramic. *Epitdanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2020;72(1):30–35. Doi: 10.14382/epitdanyag-jsbcm.2020.6.

Информация об авторах

Ураков Александр Ливиевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических структур Института механики ФГБНУ «Удмуртский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения РАН; заместитель директора ООО «Институт термологии», г. Ижевск, Россия, e-mail: urakoval@live.ru.

Уракова Наталья Александровна – канд. мед. наук, и. о. доцента кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России; директор ООО «Институт термологии», г. Ижевск, Россия, e-mail: urakovanatal@mail.ru.

Authors information

Uraikov Aleksandr L. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology of the «Izhevsk State Medical Academy»; Leading Researcher, Department of Modeling and Synthesis of Technological Structures, Institute of Mechanics of the «Udmurt Federal Research Centre» Ural branch of RAS; Deputy Director of «Institute of thermology», Izhevsk, Russia, e-mail: urakoval@live.ru.

Uraikova Natalia A. – Cand. of Sci. (Med.), acting associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Izhevsk State Medical Academy; Director of the Institute of thermology, Izhevsk, Russia, e-mail: urakovanatal@mail.ru.

УДК 61.611/612.615.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88

В. А. ЦЫРЛИН

Фармакология антигипертензивных средств

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: tsyrlinva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.04.20; принята к печати 29.04.20

Резюме

Приведены современные представления об организации сердечно-сосудистой системы человека. Показаны механизмы, определяющие уровень системного артериального давления, и описаны факторы, регулирующие минутный объем кровообращения и периферическое сопротивление кровотоку. Обозначены механизмы, формирующие нейрогенный и базальный сосудистый тонус, указана роль гуморальных и эндотелиальных механизмов в регуляции просвета артериальных сосудов. С учетом современных знаний о функционировании системы кровообращения приведено описание основных лекарственных соединений, использующихся в клинической практике для снижения повышенного артериального давления. Указаны фармакологические препараты, снижающие нейрогенный сосудистый тонус, и соединения, угнетающие базальный тонус сосудов. Приведены данные о механизме действия лекарственных соединений, их фармакодинамике и основных принципах комбинированного использования для рациональной терапии гипертензивных состояний. Лекция может представлять интерес для физиологов, фармакологов, кардиологов, терапевтов, студентов медицинских вузов и клинических ординаторов.

Ключевые слова: артериальное давление, сосудистый тонус, артериальная гипертензия, лекарственные средства

Для цитирования: Цырлин В. А. Фармакология антигипертензивных средств. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2): 75–88. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88.

UDC 61.611/612.615.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88

V. A. TSYRLIN

The pharmacology of antihypertensive medicines

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova street, Saint Petersburg, Russia, 197341
e-mail: tsyrlinva@mail.ru

Received 14.04.19; accepted 29.04.20

Summary

The lecture presents contemporary view on the human cardiovascular system organization. The mechanisms determining the systemic blood pressure level are shown; the factors regulating minute volume of blood circulation and peripheral resistance to blood flow are described. The mechanisms of neurogenic and basal vascular tone are noted, the role of humoral and endothelial regulation mechanisms of the artery lumen is indicated. Based on the recent evidences of the circulatory system functioning, we gave a description of the main medicinal compounds used in clinical practice to decrease blood pressure. The pharmacological drugs decreasing neurogenic vascular tone and inhibiting basal vascular tone are indicated. The data of drug action, its pharmacodynamics and basic principles of combined use for the rational treatment of hypertension are presented. The lecture may be interesting to physiologists, pharmacologists, cardiologists, therapists, medical students and clinical residents.

Keywords: blood pressure, vascular tone, arterial hypertension, medicinal products

For citation: Tsyrlin V. A. The pharmacology of antihypertensive medicines. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):75–88. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-75-88.

Антигипертензивные средства представляют собой группу препаратов разного химического строения и механизма действия, которые обладают одним свойством – они снижают повышенное артериальное давление. Так как не все соединения из этой группы могут снижать нормальное артериальное давление, термин «гипотензивные средства», часто встречающийся в литературе, не является правильным.

Более чем в 80 % случаев повышение артериального давления в большом круге кровообращения является основным симптомом заболевания, которое называется *гипертоническая болезнь*, или *эссенциальная гипертензия*. В остальных случаях артериальная гипертензия обусловлена заболеваниями эндокринных органов, почек, аорты и крупных сосудов и, по сути, является *вторичной* (или

симптоматической). Как правило, лекарственные препараты, используемые для лечения гипертонической болезни, эффективны и при лечении пациентов с симптоматическими гипертензиями.

Артериальное давление определяется двумя показателями – количеством крови, выбрасываемым сердцем в 1 мин (минутным объемом кровообращения), и сопротивлением кровотоку на выходе сердца. Последний, в свою очередь, зависит от реологических характеристик крови (прежде всего, вязкости) и состояния сосудистого русла.

В основе повышенного артериального давления у большинства пациентов со стабильной артериальной гипертензией лежит увеличение общего периферического сопротивления кровотоку, обусловленное усилением сосудистого тонуса. Так как в регуляции тонуса сосудов выделяют нейрогенный и базальный компоненты, антигипертензивные средства принято делить на две группы: средства, влияющие на нейрогенный тонус сосудов, и средства, влияющие на базальный (миогенный) сосудистый тонус.

Физиология сосудистого русла сформировалась в результате ряда открытий, сделанных в XVII–XIX вв. Прежде всего, это величайшее открытие Вильяма Гарвея, который в 1628 г. описал, что сердце нагнетает кровь в систему сосудов и высказал предположение, что циркуляция крови обеспечивает питание тканей. Вскоре были описаны капилляры. Ньютон показал, что слои жидкости, на которую влияет давление, перемещаются с разной скоростью, причем максимальная скорость присуща слоям, максимально удаленным от поверхности. Было определено соотношение между потоком жидкости в трубке, давлением и длиной трубки. Эти постулаты и послужили основанием для формирования сведений о физиологии сосудистой системы, которыми мы располагаем в настоящее время.

Левый желудочек сердца нагнетает кровь в аорту, которая переходит в сосуды многочисленных регионарных цепей – брыжеечную, печеночную, почечную, коронарную, мозговую, бедренные и другие артерии. Аорта и крупные артерии представляют собой компрессионную камеру. Эти сосуды содержат большее или меньшее количество эластических и мышечных волокон (поэтому делятся на сосуды эластического или мышечного типа), оказывают незначительное сопротивление току крови, но их растяжимость во время систолы приводит к увеличению объема, и после захлопывания аортальных клапанов эластичная аорта и ее ветви сокращаются, поддерживая этим градиент давления и обеспечивая более равномерное поступление крови на периферию. Более мелкие артерии переходят в артериолы и в совокупности эти сосуды определяют сопротивление току крови. Поэтому они называются резистивными сосудами. Гладкомышечные элементы в большинстве сосудов сопротивления располагаются циркулярно и спиралевидно. Сокращение этих мышц уменьшает радиус сосуда, увеличивает сопротивление и определяет кровоток. По своей локализации сосуды сопротивления являются прекапиллярными сосудами, и им свойственна высокая

степень внутреннего тонуса, который зависит от местных физических и химических факторов. Изменение тонуса в одних сосудах (мозговых, почечных) является практически единственным механизмом, обеспечивающим адекватный кровоток в органах. В других регионах (скелетные мышцы, кишечник) сосуды сопротивления находятся и под сильным влиянием симпатических нервов.

Артериолы представляют собой сосуды, выстланные эндотелием и содержащие один слой гладкомышечных клеток и незначительное количество опорной соединительной ткани. Боковая веточка артериолы, служащая для доставки крови к капиллярам через прекапиллярные сфинктеры, называется метартериолой.

Артериолы заканчиваются прекапиллярными сфинктерами, которые определяют площадь обменной поверхности капилляров, изменяя их число при каждом функциональном состоянии региона.

Ключевым фактором сердечно-сосудистой системы являются капиллярные обменные сосуды. Капилляры не содержат гладких мышц и состоят из одного слоя эндотелиальных клеток. Растворенные в крови вещества проходят через стенку капилляров в обоих направлениях. Капилляры обеспечивают обменные механизмы диффузии и фильтрации – реабсорбции. Средняя скорость движения крови в капилляре большого круга кровообращения – 0,3 мм/с, средняя скорость протекания крови в легочных капиллярах – 1 с.

Из капилляров кровь переходит в посткапиллярные сосуды сопротивления – вены и мелкие вены. Венозный отдел сосудистого русла построен по типу конвергенции, так как по пути крови от капилляров к сердцу совершается процесс последовательного слияния сосудов. Исключение составляют только печень и аденогипофиз, портальное русло которых построено по принципу дивергенции.

По сравнению с артериями, циркулярный мышечный слой в венах выражен значительно слабее, и здесь часто встречаются продольные мышечные волокна.

В зависимости от характера и выраженности мышечного слоя все вены человека классифицируются следующим образом.

1. С преимущественным развитием циркулярного мышечного слоя. К этому типу вен относятся вены конечностей.

2. С преимущественным развитием продольного мышечного слоя – вены брюшной полости, относящиеся к системе нижней полой и воротной вен.

3. Со слабым развитием мышечных элементов (верхняя полая вена, плечеголовная, подключичная вены).

4. Вены, лишенные мышечного слоя (вены головного мозга, мозговых оболочек, сетчатки глаза, костей).

5. Вены, обладающие гладкомышечными сфинктерными кольцами для регуляции тока крови (легочные вены, вены сердца).

В зависимости от трансмурального давления вены в поперечном сечении могут иметь форму

эллипса или круга. Когда трансмуральное давление в вене падает ниже 6–9 мм вод. ст., круглый профиль вены превращается в эллиптический, сопротивление току крови увеличивается, а емкость вены уменьшается. Движение человека способствует существенному снижению давления в венах, расположенных ниже уровня сердца.

Венозные сосуды не играют большой роли в общем сопротивлении сосудов. Однако они чрезвычайно важны в обеспечении соотношения между прекапиллярным и посткапиллярным давлением и, соответственно, гидростатическим давлением в самих капиллярах. От этих взаимоотношений зависит интенсивность процессов обмена жидкой фазы между кровью и межтканевой жидкостью. Изменяя просвет и конфигурацию, вены существенно влияют и на емкость сосудистого русла и венозный приток крови к сердцу. Поэтому вены называют «емкостными» сосудами.

Заканчивая рассмотрение структуры сосудистого русла, необходимо отметить наличие шунтовых сосудов. Шунтовые сосуды связывают мелкие артерии и вены в обход капиллярного ложа. Они не выполняют обменной функции и представлены преимущественно в коже, участвуя в терморегуляции.

У человека средней массы минутный объем кровообращения соответствует 5,0–5,5 л крови в минуту. Объем крови составляет примерно 5–6 л, следовательно, полный круговорот крови составляет 1 мин. Изменения кровотока при нагрузке существенно варьируют. Однако если в сердце, скелетных мышцах кровотока увеличивается, то в почках, мозге величина кровотока всегда относительно стабильна. Как правило, кровоток определяется на единицу массы ткани как мл/мин/100 г.

Если рассматривать течение жидкости в трубке в различных условиях, то нетрудно заметить, что различаются два типа потока жидкости. Один поток, когда течение стационарно, упорядоченно и скорость жидкости в любой точке пространства сравнительно небольшая и одинаковая, называют *ламинарным потоком жидкости*. При переходе от низких скоростей течения к высоким ламинарный поток нарушается, связь между давлением и потоком теряет линейный характер, и возникают многочисленные мелкие хаотические вихри – турбулентность. В реальных условиях турбулентность возникает при течении крови через клапаны сердца, в месте отхождения артерий от аорты, в стенозированных сосудах из-за сильного увеличения скорости течения крови в зоне сужения. Для обозначения турбулентности используют число Рейнольдса (Re):

$$Re = UD\delta/\eta,$$

где U – средняя скорость движения крови; D – диаметр сосуда; δ – плотность крови; η – вязкость крови. При $Re > 2000$ ток жидкости становится турбулентным.

При экспериментальном измерении скорости течения жидкости через трубки можно обнаружить, что эта скорость зависит от радиуса трубки и обратно пропорционально ее длине. Показатель степени радиуса равен 4,12. Таким образом, если длина

трубки превышает определенный минимум, объем жидкости, протекающий за единицу времени (Q), пропорционален градиенту давления, четвертой степени радиуса и обратно пропорционален длине трубки:

$$Q = (1/a)Pr^4,$$

где $1/a$ – коэффициент пропорциональности, в который входит вязкость жидкости, длина трубки и числовая постоянная; P – градиент давления между проксимальным и дистальным концами трубки; r – радиус.

Эта формула является производным закона (по имени автора закона Пуазейля) и применима к линейным гидравлическим проводникам и для ламинарного потока при постоянной вязкости жидкости (крови). Сопротивление кровотоку вычисляется по формуле Пуазейля, если известны:

- 1) число параллельно соединенных трубок (сосудов);
- 2) радиус трубок (сосудов);
- 3) длина трубок (сосудов);
- 4) вязкость жидкости (крови).

В реальных условиях, когда число параллельных сосудов, их длина и вязкость жидкости постоянны, формула $Q = (1/a)Pr^4$ приобретает вид:

$$Q = P/R,$$

где R – сопротивление кровотоку, равное $1/r^4$. Обратная величина – проводимость C – равна $1/R$. R – выражается в единицах периферического сопротивления кровотоку (ОПС) и равно градиенту давления (мм рт. ст.), деленному на кровоток (мл/мин). Физической единицей, применяемой для вычисления ОПС, является дин.с.см⁻⁵.

Однородные жидкости (например, вода) обладают вязкостью, которая не зависит от скорости их перемещения. Такие жидкости носят название ньютоновских. Не ньютоновские жидкости – эмульсии, суспензии, пены, и вязкость этих жидкостей увеличивается при уменьшении скорости движения. Кровь является суспензией, и при увеличении скорости потока вязкость крови снижается, а уменьшении – увеличивается.

Абсолютной единицей вязкости является пуаз (пз) или сантипуаз (спз). При 20 °C вязкость воды равна 1 спз. Для сравнения вязкости разных жидкостей часто используется относительная вязкость (по сравнению с вязкостью воды). Так, вязкость плазмы при температуре 37 °C равна 1,7, вязкость крови *in vitro* – 4–5. Вязкость крови *in vitro* значительно больше, чем вязкость крови *in vivo*. Вязкость крови в артериях равняется 3–3,5 спз, капиллярах – 1,2 спз. Последнее противоречит положению о том, что при снижении скорости потока жидкости вязкость увеличивается (как скорость крови, так и вязкость в артериях выше, чем в капиллярах). Дело в том, что в сосудах малого диаметра эритроциты передвигаются в быстро движущихся осевых участках, и их скорость движения в сосуде превышает среднюю скорость движения плазмы. Поэтому при диаметре сосуда порядка 200 мкм и ниже и высокой скорости потока крови регионарная вязкость снижается (феномен Фареуса – Линдквиста).

На вязкость крови влияют различные факторы: температура, скорость потока крови, гематокрит, диаметр сосуда.

В реальных условиях сосудистая стенка испытывает напряжение (T), которое определяется внутрисосудистым давлением и радиусом сосуда. Это соотношение ($T = Pr$) называют законом Лапласа. Для определения напряжения в стенке (с учетом ее толщины W) существует формула $T = P(r/w)$. Из этой формулы следует, что если толщина стенки уменьшается пропорционально r , способность стенки противодействовать давлению не уменьшается.

У мелких мышечных артерий и артериол соотношение w/r больше, чем у эластических артерий. Поэтому эти артерии менее растяжимы, и сокращение (укорочение) гладкой мышца приводит к большему уменьшению просвета сосуда. Кровоток зависит от r^4 , даже незначительное сокращение циркуляторно расположенных гладких мышц резко увеличивает сопротивление кровотоку в этом регионе.

Зависимость сопротивления сосудов току крови от четвертой степени радиуса чрезвычайно важна для понимания патогенеза артериальной гипертензии. Причина повышения артериального давления связана не только с увеличенным функциональным сокращением гладких мышц. У людей с артериальной гипертензией происходят и морфологические изменения мышечного слоя. В крупных артериях возникает гипертрофия гладкомышечных клеток, т. е. увеличение размера мышечного волокна. В мелких артериях и артериолах отмечается гиперплазия мышечного слоя, т. е. увеличение числа гладкомышечных клеток и количества мышечных слоев в стенке. Все эти изменения приводят к изменению стенок сосудов – стенки становятся более «жесткими» и утолщаются. Утолщение стенок приводит к естественному уменьшению радиуса сосудов и увеличению сосудистого сопротивления. Этот феномен носит название «ремоделирование» сосудов. Ремоделирование сосудов обусловлено как усилением напряжения сосудистой стенки при увеличении внутрисосудистого давления, так и увеличением в крови концентрации биологически активных веществ. Сегодня установлено, что к таким соединениям относятся катехоламины, ангиотензин-II, эндотелин-I, вазопрессин, тромбин, тромбосан, серотонин, инсулиноподобный ростковый фактор (соматомидин C), субстанция P и ряд других соединений. Становится понятно, что эффективное снижение повышенного артериального давления возможно не только при уменьшении тонуса сосудов, но и при нарушении процессов их ремоделирования антигипертензивными препаратами.

Как указано выше, у человека средних размеров и возраста минутный объем кровообращения в состоянии покоя соответствует, приблизительно, 5 л/м. Считается, что эта величина определяется тремя механизмами.

Первый механизм – это *гетерометрическая регуляция* минутного объема кровообращения, основанная на зависимости величины минутного объема от степени растяжения стенки желудочков сердца в период диастолы («закон сердца» Старлинга).

Второй механизм – это *гомеометрическая регуляция* производительности сердца, зависящая от величины давления крови в аорте и величины коронарного кровотока.

Третий механизм регуляции минутного объема кровообращения – *нервная регуляция* сердечной деятельности.

Считается, что основное значение имеет первый механизм, обусловленный емкостью сосудистого русла (прежде всего, венозного отдела) и величиной притока крови к сердцу. Венозный возврат крови к сердцу определяется, в свою очередь, энергией крови (*vis a tegro*), создаваемым сердцем, сохраняющейся после прохождения крови через капилляры, и присасывающей силы (*vis a fronte*), развивающейся в результате сокращения предсердий и изменения внутригрудного давления. Существенное значение в гетерометрической регуляции сердца имеет и масса циркулирующей крови.

Как указано ранее, в формуле Пуазейля R означает градиент давления ($P_a - P_v$) между артериальным и венозным давлением. Среднее давление в большом круге кровообращения (при давлении в правом предсердии около 0) соответствует 90–110 мм рт. ст. В малом круге кровообращения P_a – легочное среднее артериальное давление – равно 12–18 мм рт. ст., P_v – давление в левом предсердии – 3–5 мм рт. ст. Давление в венах зависит от положения тела. При спокойном стоянии давление в правом предсердии сердца человека устанавливается на уровне 0 мм рт. ст. В мышцах бедра и голени при этом венозное давление варьирует от 12 до 48 мм рт. ст., в то время как в состоянии лежа – 7–15 мм рт. ст. При сокращении поперечно-полосатых мышц давление в венах достигает 55–250 мм рт. ст.

Давление в левом желудочке в период систолы и диастолы условно соответствует 120 и 0 мм рт. ст. В правом желудочке, соответственно, 22 и 0 мм рт. ст. Компрессионная камера (аорта и крупные артерии) обеспечивает уровень диастолического давления, отличный от нуля. Чем более ригидный характер имеет стенка компрессионной камеры, чем меньше она растягивается при систоле, тем создается меньший уровень диастолического давления. На растяжимость сосудистой стенки влияют сокращение гладких мышц и отложение холестерина.

К измеряемым давлениям в сосудистой системе относятся:

- 1) диастолическое (минимальное) артериальное давление;
- 2) систолическое (максимальное) артериальное давление;
- 3) боковое (пъезометрическое) систолическое артериальное давление.

К расчетным давлениям относятся:

- 1) пульсовое давление (разность между систолическим и диастолическим артериальным давлением);
- 2) среднее артериальное давление: $AD_{диастолическое} + \frac{1}{3} AD_{пульсовое}$.

В грудной аорте среднее артериальное давление составляет около 100 мм рт. ст., в артериолах – 35 мм рт. ст.

При инвазивной регистрации артериального давления на кривой отчетливо видны регулярно проявляющиеся три вида волн. Волны первого порядка определяются сердечными сокращениями, и при каждой систоле артериальное давление увеличивается, а диастоле – уменьшается. Число зубцов соответствует числу систол. Если одновременно регистрировать артериальное давление и дыхание, то можно заметить, что волны первого порядка дополнительно изменяют свой уровень – артериальное давление снижается при вдохе и повышается при выдохе. Эти колебания, связанные с дыхательными движениями, называют волнами второго порядка (или волнами Траубе – Геринга). Их появление связано с присасывающим действием грудной клетки и изменением внутригрудного давления. В малом круге кровообращения также происходят гемодинамические изменения. Во время вдоха приток крови в легочную циркуляцию возрастает, во время выдоха – снижается.

Наряду с волнами давления, обусловленными сердечной деятельностью и дыханием, существуют волны третьего порядка (волны Мейера). Эти колебания артериального давления совершаются в редком (6–9 в 1 мин) ритме. Чаще всего они возникают при гипоксии. Своим происхождением они обязаны изменениям тонуса сосудодвигательного центра.

Наряду с ритмическими изменениями артериального давления, наблюдаются и спонтанные изменения его уровня.

При каждом сердечном цикле диаметр артерий меняется. Количество крови, выбрасываемое сердцем за каждое сокращение, и состояние элементов стенки определяют степень растяжения стенки артерий. Форма колебания стенки артерий практически идентична форме пульсовых колебаний артериального давления. Пульсовые изменения давления в артериях распространяются вдоль сосудов в виде волн. Распространение по артериям пульсовой волны давления сопровождается синхронным распространением пульсовой волны ускорения кровотока и расширения артерий.

Линейная скорость движения крови много меньше, чем скорость распространения пульсовой волны. Скорость распространения пульсовой волны в аорте – 3 м/с, в мышечных артериях доходит до 5 м/с. Скорость пульсовой волны возрастает при уменьшении растяжимости артерий.

Форма пульсового колебания давления в восходящей аорте существенно отличается от формы волны в дистальнее расположенных артериях. Характер распространения пульсовой волны зависит не только от частоты сердечных сокращений и величины ударного объема крови, но и от ветвлений сосудистой системы, от которых волна отражается. Отражение представляет собой одну из главных причин изменения формы волны в артериях. Если бы отражения волны не происходило, пульсовая волна, проходя на периферию, постепенно бы уменьшалась. Сужение сосудов увеличивает размер отраженной пульсовой волны. Поэтому по мере удаления от сердца по артериальному руслу происходит образование пиков пульсовой волны,

увеличение ее амплитуды и увеличение крутизны переднего фронта. В частности, в бедренной артерии величина и скорость образования пульсовой волны выше, чем в аорте.

Пульсирующее давление обуславливает в артериях пульсирующий кровоток. В случаях, когда давление в дистальном участке сосудистого русла превышает давление в проксимальном отделе, возникает обратный ток крови в артериях. Фазовый обратный ток характерен для бедренных артерий.

Ток крови через терминальные артериолы, метартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры и посткапиллярные сосуды называется микроциркуляцией. Так как капиллярные трубки состоят из стенки, образованной одним слоем эндотелиальных трубок, в капиллярах существуют все условия для интенсивного трансмурального обмена. Вещества, растворимые в липидах, проходят через всю поверхность капиллярной стенки, в то время как водорастворимые соединения проходят только через поры в стенке капилляров.

Наибольшее значение в транкапиллярном обмене занимают процессы фильтрации – реабсорбции. Факторы, обеспечивающие обмен жидкости и растворенных в ней веществ, – это разница между гидростатическим давлением по обе стороны стенки капилляра и коллоидоосмотическим давлением плазмы. Гидростатическое давление обеспечивает фильтрацию жидкости, а коллоидоосмотическое давление (прежде всего, определяемое белками плазмы) – реабсорбцию. Равновесие между процессами фильтрации и реабсорбции (равновесие Старлинга) создает изоволюметрическое равновесие.

В большинстве сосудистых регионов уровень капиллярного давления, который определяется соотношением между пре- и посткапиллярным сопротивлением, примерно соответствует 25–30 мм рт. ст. для артериального колена капилляра и 10–15 мм рт. ст. для венозного колена капилляра. Уровень капиллярного давления особенно низок в легких (около 10 мм рт. ст.) и печени (6–7 мм рт. ст.). С другой стороны, в капиллярах почечных клубочков он равен 70 мм рт. ст. Уровень давления интерстициальной жидкости несколько ниже атмосферного. Коллоидоосмотическое давление плазмы составляет 20–25 мм рт. ст.

Длительная специфическая активность гладких мышц сосудов, влияющая на диаметр сосуда и определяющая его сопротивление кровотоку, называется сосудистым тонусом. При полном расслаблении гладких мышц диаметр сосуда и минимальное его сопротивление кровотоку определяют коллагеновые волокна. Тонус сосудов, обеспечивающийся нервными влияниями, называется *нейрогенным* тонусом. Тонус сосудов, сохраняющийся после денервации сосуда, называется *миогенным*, или *базальным*.

В середине XIX в. было отмечено, что тонус гладкомышечных волокон сосудов контролируют симпатические нервы. Сосудосуживающими волокнами называют аксоны как пре-, так и ганглионарных симпатических нейронов, повышение частоты импульсов которых усиливает сокращение гладких

мышц. Пассивное расширение сосудов возникает вследствие торможения импульсации сосудосуживающих нейронов.

Аксоны адренергических нейронов образуют в пространстве между адвентицией сосуда и наружной границей мышечной оболочки сеть окончаний диаметром 0,25–0,5 мкм. Крупные артерии на 1 мм длины иннервированы 30–75 нейронами, тогда как артериолы диаметром более 30 мкм – 2–6 нейронами. Варикозное окончание аксона ганглионарного нейрона содержит норадреналин, который в процессе возбуждения нейрона поступает в нейроэффекторную щель. Норадреналин достигает мембраны миоцита и активирует находящиеся в ней липопротеиновые комплексы – адренорецепторы. Адренорецепторы бывают двух типов – α и β . Активация α -адренорецепторов приводит к сокращению миоцитов и сужению сосудов, активация β -адренорецепторов приводит к расширению сосудов.

Интенсивность действия констрикторных импульсов на сосуды разных органов определяется не только особенностями иннервации, но и особенностями структурных свойств сосудов: углом наивики миоцитов, толщиной стенки сосуда, исходным просветом сосуда. Укорочение миоцитов при их возбуждении обуславливает уменьшение радиуса артериальных сосудов, уменьшение радиуса венозных сосудов, изменение давления в пре- и посткапиллярных сосудах и, следовательно, в капиллярах, что приводит к изменению транскапиллярного обмена, уменьшению растяжимости (увеличение жесткости) стенок сосудов. Таким образом, даже незначительное изменение частоты разрядов вазомоторных нейронов способно менять артериальное давление и объем притекающей крови к сердцу.

Импульсация, поступающая по констрикторным волокнам к сосудам в состоянии покоя, называется *тонической*. Денервация сосудов приводит к их расширению. Следовательно, тонические разряды определяют нейрогенный компонент сопротивления сосудистых мышц.

Степень активности симпатических нервов, регулирующих тонус сосудов, зависит от состояния структур центральной нервной системы, регулирующих кровообращение. В настоящее время считается, что основными отделами мозга, осуществляющими контроль за деятельностью симпатических вазомоторных нейронов, являются структуры гипоталамуса, продолговатого и среднего мозга и сегментарный аппарат. Разные структуры мозга выполняют разную функцию. Нейроны, локализованные в межзатылочном мозге, не определяют исходный уровень артериального давления в состоянии покоя. Однако их роль чрезвычайно важна в интеграции соматических (прежде всего, моторных) и висцеральных проявлений эмоционального напряжения. Вентролатеральная поверхность продолговатого и среднего мозга является «бульбарным вазомоторным центром», отвечающим за поддержание исходного уровня артериального давления и реализацию вазомоторных рефлексов, связанных с движением и деятельностью внутренних органов. В стволе

головного мозга располагаются и нейроны, формирующие центральное звено барорецепторных рефлексов.

Наконец, симпатический аппарат спинного мозга участвует в поддержании исходного тонуса сосудов и интеграции вазомоторных рефлексов.

Если сосуды лишить адренергической иннервации (хирургическим или фармакологическим способом), то сосуды в первый период расширятся, но через некоторое время их сопротивление кровотоку восстановится – они сузятся. Это и обусловлено существованием базального тонуса сосудов. Доказательством существования базального сосудистого тонуса является восстановление артериального давления и сопротивления кровотоку в отдельных сосудистых областях после полной симпатэктомии, расширение денервированных сосудов после введения сосудорасширяющих препаратов, а также феномен «ауторегуляции» регионарного кровотока, особенно в таких областях, как мозг и почки, где величина кровотока и давление в капиллярах всегда постоянно. Механизмы формирования базального сосудистого тонуса являются предметом многочисленных исследований. Основной теорией считается теория автоматизма. Суть этой теории заключается в следующем. Артерии и вены содержат гладкомышечные волокна, в которых отмечена спонтанная гладкомышечная активность даже при нулевом уровне внутрисосудистого давления. Таким образом, источником сокращения гладких мышц могут быть внутренние процессы, совершаемые в самих сосудистых мышцах, и, таким образом, автоматия сосудистых мышц создает основу для базального тонуса сосудов.

Доминирующей точкой зрения о происхождении базального сосудистого тонуса является теория автоматизма. Суть этой теории заключается в следующем. Артерии и вены содержат гладкомышечные волокна, в которых отмечена спонтанная гладкомышечная активность даже при нулевом уровне внутрисосудистого давления. Следовательно, ее источником могут быть внутренние процессы, совершаемые в самих сосудистых мышцах. Таким образом, автоматия сосудистых мышц создает основу для базального тонуса сосудов. При растяжении гладких мышц в сосудистой стенке при увеличении внутрисосудистого давления происходит их сокращение (миогенная теория Остроумова – Бейлисса). Таким образом, сосудистые мышцы реагируют на раздражение, действующее со стороны сосудистого русла.

Другой теорией, объясняющей происхождение базального сосудистого тонуса, является метаболическая теория. Под метаболическими факторами регуляции тонуса сосудов подразумеваются химические вещества, накапливающиеся в межклеточной среде тканей и оказывающие влияние на гладкие мышцы близлежащих сосудов. К таким веществам могут относиться недостаток кислорода, избыток углекислого газа, молочная кислота, гиперосмолярность, ионы K , ионы водорода, химические соединения, выделяющиеся эндотелием. Однако в настоящее время нет доказательств, что в тканях покоящихся органов имеет

место концентрация метаболитов, которая способна изменять просвет сосудов. В то же время ангиотензин II, концентрация которого увеличивается при активации ренин-ангиотензиновой системы, и вазопрессин, обладающий выраженным констрикторным действием, могут также определять базальный тонус сосудов.

Базальный сосудистый тонус существенно меняется в процессе жизнедеятельности организма. Местные сосудистые реакции, сопровождающие усиление функции органов, получили название *рабочей (функциональной) гиперемии*. Местные сосудистые реакции в ответ на ограничение артериального притока крови получили название *реактивной гиперемии*.

В 30-х гг. прошлого столетия было обнаружено, что просвет сосуда может измениться при изменении скорости потока крови. Расширение бедренной артерии было зарегистрировано при рабочей гиперемии мышц голени. Аналогичный эффект был обнаружен при изучении артерий кишечника, подкожной клетчатки. Расширение артерий развивается при таких скоростях течения крови, при которых поток остается ламинарным и слой у стенки практически неподвижен. Артерии «чувствуют», с какой скоростью происходит течение крови вдали от стенки. Это обусловлено тем, что, согласно закону Пуазейля, стенка сосуда подвергается действию тянущего (сдвигового) усилия, величина которого равна Qh/r^3 , где Q – расход крови; h – вязкость; r – радиус сосуда.

При анализе феномена расширения сосудов при увеличении потока крови было обнаружено, что его причиной является выделение эндотелиоцитами эндотелиального релаксирующего фактора. Рассматривая характеристики эндотелиального расслабляющего фактора, было отмечено, что ряд химических веществ – ацетилхолин, тромбин, брадикинин – вызывают расширение сосудов, имеющих эндотелий. Под влиянием этих соединений из эндотелия выделяется лабильный гуморальный фактор с периодом полужизни 5–50 с, который синтезируется из L-аргинина и по химической структуре является оксидом азота (NO).

Функциональное значение эндотелиального расслабляющего фактора чрезвычайно велико. Расширение крупных сосудов в условиях рабочей (реактивной) гиперемии органа значительно уменьшает сопротивление кровотоку в этой артерии и тем самым способствует реализации этой гиперемии.

Из вышеизложенного видно, что в системе регуляции работы сердца и деятельности сосудов существует много контуров. Наличие таких контуров регуляции и позволяет осуществлять соответствие кровоснабжения органов их метаболическим запросам.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Средства, влияющие на нейрогенный сосудистый тонус:

- а) препараты центрального действия:
 - α -адреномиметики;
 - агонисты имидазолиновых рецепторов;
- б) препараты периферического действия:
 - ганглиоблокирующие средства;

симпатолитические средства;
 α -адренолитические средства;
 β -адренолитические средства.

Средства, влияющие на базальный тонус сосудов:

а) средства, влияющие на систему «ренин – ангиотензин»:

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ингибиторы ренина;

антагонисты ангиотензиновых рецепторов;

б) средства, усиливающие натрийурез (диуретики, салуретики):

производные бензотиазидов;

соединения, влияющие на петлю Генле;

калийсберегающие диуретики;

в) средства, непосредственно влияющие на гладкие мышцы:

блокаторы кальциевых каналов;

прямые вазодилататоры;

г) другие антигипертензивные средства:

блокаторы серотониновых рецепторов;

аналоги простаглицина;

антагонисты эндотелина.

Средства, влияющие на нейрогенный сосудистый тонус

Препараты центрального действия

Клонидин (Клонидин, Катанпресан, Гемитон, ST-155). В течение длительного времени считалось, что антигипертензивное действие клонидина обусловлено влиянием препарата на адренергические системы мозга. Действительно, анализ организации адренергических систем вазомоторного аппарата мозгового ствола и спинного мозга позволяет говорить о том, что активация процессов адренергической медиации или непосредственно α_2 -адреноцептивных нейронов приводит, в конечном счете, к угнетению нейрогенной вазомоторной активности и способна нормализовать повышенное артериальное давление. Однако в дальнейшем было обнаружено, что антигипертензивное действие клонидина связано не столько с адренергическими, как с так называемыми *имидазолиновыми* рецепторами.

Имидазолиновые рецепторы представляют собой популяцию, чувствительную к клонидину и не чувствительную к катехоламинам. α_2 -адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы отличаются по анатомическому распределению, молекулярным свойствам и радиолигандному связыванию.

Функционально имидазолиновые рецепторы разделяются на два типа. Для первого типа рецепторов (I_1 тип) характерно связывание с клонидином, а для I_2 типа – отсутствие связывания с клонидином. Естественно, потому, что антигипертензивный эффект клонидиноподобных групп реализуется через I_1 тип рецепторов. Эндогенный лиганд имидазолиновых рецепторов не установлен.

Предполагается, что если антигипертензивный эффект клонидина обусловлен активацией имидазолиновых рецепторов, то стимуляция α_2 -рецепторов мозга определяет побочные эффекты клонидина – сухость во рту и седативный эффект. Эти побочные эф-

фекты (особенно седативный) и являются причиной того, что в настоящее время клонидин используется в клинике в качестве антигипертензивного средства только для купирования гипертонического криза.

Как препарат центрального действия в клинике используется *Гуанфацин (Эстулик)*, производное фенилацетилгуанидина по химическому строению и агонист α_1 -центральных адренорецепторов по механизму действия. Одновременно гуанфацин обладает способностью активировать пресинаптические – α_2 -адренорецепторы.

При острых фармакологических пробах гуанфацин снижает содержание норадреналина в плазме крови, что при условии внутривенного введения отмечается уже в первые минуты после инъекции. Максимальное снижение артериального давления наблюдается через 2–6 ч после приема гуанфацина, и длительность действия колеблется от 10 до 36 ч.

Показаниями к применению гуанфацина являются как гипертоническая болезнь, так и симптоматические гипертензии. Препарат высокоэффективен и при монотерапии и вызывает четкое снижение артериального давления у 75–85 % больных с умеренной артериальной гипертензией. При наличии у пациента стойкой и высокой артериальной гипертензии может входить в схему комбинированной терапии.

Абсолютных противопоказаний к назначению гуанфацина нет. Наличие седативного действия (хотя и менее выраженного, чем у клофелина) диктует необходимость осторожного его использования лицами, деятельность которых требует быстрых ответных реакций (автодиспетчеры, водители транспорта).

К препаратам, активирующим адренорецепторы мозга, относится и *Допегит (Метилдопа, Альдомет)*. Механизм действия допегита обусловлен тем, что в организме после приема препарата образуется альфаметилнорадреналин, который и активирует α_2 -адренорецепторы продолговатого мозга и моста, и угнетает симпатическую нервную систему. Наряду с угнетением нейрогенного сосудистого тонуса, допегит умеренно подавляет секрецию ренина. При длительном применении препарат снижает гипертрофию миокарда и ремоделирование сосудов.

С имидазолиновыми рецепторами центральной нервной системы связано действие двух относительно новых препаратов – *Моксонидина (Цинт, Физиотенз)* и *Рилменидина (Альбарел)*. Оба препарата активируют имидазолиновые рецепторы значительно более активно, чем это происходит в отношении адренорецепторов. Однократный прием моксонидина приводит к снижению артериального давления примерно на 10 %. При длительной терапии моксонидин не только оказывает антигипертензивный эффект, но и уменьшает гипертрофию левого желудочка, снижает содержание ренина и предсердного натрийуретического фактора в плазме крови. Моксонидин уменьшает резистентность тканей к инсулину и стимулирует высвобождение гормона роста.

Показаниями к применению моксонидина являются мягкая и умеренная артериальная гипертензия и метаболический синдром. Нецелесообразно назначать препарат подросткам до 16 лет.

Рилменидин по механизму действия близок к моксонидину. Препарат оказывает пролонгированное фармакологическое действие, и значительный (большой, чем после приема моксонидина) антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч после однократного приема препарата.

Препараты периферического нейротропного действия

Ганглиоблокирующие средства

К нейротропным препаратам периферического действия, прежде всего, относятся ганглиоблокирующие средства. В клинической практике из большой группы соединений сегодня используются два препарата – *Пентамин* и *Арфонад*, причем только для быстрого снижения артериального давления при гипертоническом кризе и отеке легких. Используется парэнтеральный способ введения. Ограничение сферы клинического применения препаратов этой группы обусловлено большим числом побочных эффектов и плохой прогнозируемостью степени антигипертензивного эффекта, особенно при приеме внутрь.

Механизм действия всех ганглиоблокирующих средств единый – блокада Н-холинорецепторов симпатических и парасимпатических вегетативных ганглиев. Ганглиоблокирующий эффект зависит от дозы введенного препарата. Препарат в меньших дозах блокирует преимущественно проведение высокочастотной импульсации по преганглионарным волокнам и только при увеличении дозы блокирует проведение и низкочастотной импульсации.

При парэнтеральном (как правило, внутривенном) введении ганглиоблокирующих средств концентрация препаратов в плазме уменьшается очень быстро, и соединения выводятся в 1-е сутки. Капельное внутривенное введение Арфонада и Пентамина позволяет легко регулировать величину артериального давления и поддерживать его на должном уровне.

Особенностью фармакодинамики ганглиоблокаторов является то, что они снижают не только повышенное, но и нормальное артериальное давление, и поэтому являются не только антигипертензивными, но и гипотензивными соединениями. При внутривенном введении Пентамина и Арфонада снижение артериального давления наступает через 1–3 мин, достигает максимума в течение 30–60 мин и сохраняется до 3 ч после прекращения введения. Систолическое артериальное давление ганглиоблокаторами снижается больше, чем диастолическое. Однако особенностью препаратов этого ряда является то, что предугадать степень снижения артериального давления у каждого пациента невозможно.

Гипотензивное действие ганглиоблокаторов сопровождается как снижением минутного объема кровообращения, так и расширением сосудов сопротивления.

Симпатолитические средства

К группе симпатолитических препаратов относятся лекарственные соединения, нарушающие процессы выделения норадреналина из окончаний адренергических нервов. По химической структуре в

эту группу входят производные гуанетидина и ксилохолина. Среди производных гуанетидина наибольшее распространение получил *Гуанетидин* (*Октадин*, *Ис-мелин*, *Санотензин*, *Изобарин*). К производным ксилохолина относится *Орнид* (*Бретилий*, *Дарентин*), но вследствие быстро наступающей толерантности в качестве антигипертензивного средства препарат не применяется.

Производные гуанетидина обладают не только антигипертензивным, но и гипотензивным действием. Гуанетидин вызывает функциональную десимпатизацию за счет способности препятствовать резервации норадреналина в гранулах симпатических нейронов и усиленному выделению норадреналина в первую фазу своего действия. Затем происходит нарушение обратного захвата медиатора адренергическим нейроном, что, в конечном счете, приводит к истощению норадреналина в симпатических везикулах.

Функциональная симпатическая денервация, которую вызывает гуанетидин, является основой развития сенситизации гладкой мускулатуры сосудов к норадреналину. Повышение их чувствительности к медиатору проявляется уже в ранние сроки действия препарата. Через несколько дней после начала приема гуанетидина чувствительность гладких мышц сосудов к норадреналину повышается в 100 раз. Сенситизация адренорецепторов к норадреналину является одной из причин развития толерантности к гуанетидину при назначении препарата в течение длительного времени.

При внутривенном введении гуанетидина обязательным является проявление его симпатомиметического действия (блокада резервации в гранулах) и повышение артериального давления, которое достигает максимума через 10 мин после инъекции. Первая фаза действия гуанетидина продолжается 25–20 мин, после чего наступает фаза медленного и длительного снижения артериального давления. Максимум эффекта наступает через 1 ч после введения препарата, а продолжительность действия достигает 3 суток. При инъекции гуанетидина в терапевтической дозе снижение систолического и диастолического давления составляет 20–25 % от исходного уровня, причем оно больше выражено в вертикальном положении больного.

Систематическое применение гуанетидина оказывает антигипертензивное действие у 80 % больных гипертонической болезнью. По выраженности эффекта гуанетидин значительно превышает большинство из используемых препаратов. Одним из характерных свойств гуанетидина является сохранение эффекта после отмены препарата, причем последствие длится 2–3 недели.

Антигипертензивный эффект гуанетидина не зависит от генеза артериальной гипертензии.

Гуанетидин относится к препаратам, при применении которых существенно нарушаются механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к изменению положения тела, физической нагрузке и т. д. Эти осложнения проявляются как при однократном применении препарата, так и при его длительном использовании. Значительная ортостатическая гипотен-

зия, вызываемая гуанетидином, обусловлена резким снижением минутного объема кровообращения вследствие уменьшения венозного возврата крови к сердцу при переводе больного в вертикальное положение.

Из-за значительного числа осложнений (обусловленных, прежде всего, фармакологической десимпатизацией) гуанетидин не может рассматриваться как препарат выбора для лечения больных артериальной гипертензией. Показанием к назначению препарата является наличие стойкой артериальной гипертензии при отсутствии эффекта от других антигипертензивных средств. Противопоказанием для назначения гуанетидина является гипертензия, обусловленная феохромоцитомой.

α -адреноблокирующие средства

Широкое использование препаратов этой группы в клинической практике началось после синтеза α_1 -адреноблокаторов, сохраняющих свою эффективность при приеме внутрь. Препараты делятся на две группы – селективные или постсинаптические α_1 -адреноблокаторы и неселективные препараты, которые влияют на α_1 - и α_2 -адренорецепторы. К селективным относятся препараты первого поколения *Празозин* (*Вазофлекс*, *Эурекс*, *Празопресс*, *Минипресс*) и препараты второго поколения (*Таразозин* и *Доксазозин* (*Кардура*)). К неселективным соединениям относятся *Тропафен*, *Фентоламин*, *Пирроксан*. Клиническое применение в качестве антигипертензивных средств в настоящее время имеют селективные α -адреноблокаторы.

Гипотензивное действие α_1 -адреноблокаторов связано с селективной блокадой адренорецепторов сосудистых мышц. Уже однократный прием препаратов приводит к существенному снижению артериального давления в положении лежа с максимумом через 1–3 ч после приема. Гемодинамической основой антигипертензивного действия является снижение периферического сопротивления кровотоку.

Показаниями к применению α_1 -адреноблокаторов являются артериальные гипертензии разного генеза. Длительная терапия этими препаратами приводит к обратному развитию гипертрофии левого желудочка.

β -адренолитические средства

Сегодня β -адреноблокирующие средства используются в кардиологии при лечении больных не только артериальной гипертензией, но и ишемической болезнью сердца, различными аритмиями и нарушениями проводимости сердечной мышцы, гипертрофической и даже дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью и т. д.

Хотя антигипертензивное действие препаратов этой группы выражено умеренно, их хорошая переносимость и сравнительно небольшое число побочных эффектов позволяют рассматривать эти соединения в качестве препаратов выбора при лечении многих больных с артериальной гипертензией.

Структура β -адренорецептора идентифицируется с энзимосубстратным комплексом аденилатциклаза – цАМФ. Катехоламины способны активировать аденилатциклазу, катализирующую образование цикли-

Классификация β -адреноблокирующих средств

Table 1

Classification of beta-blockers

Препараты, блокирующие β_1 -рецепторы (кардиоселективные)	Препараты, блокирующие β_1 - и β_2 -рецепторы (неселективные)
Бетаксолол. Атенолол. Толиналол. Метопролол. Небиволол. Бисопролол	Окспренолол. Пропранолол. Пиндолол. Тимолол. Альпренол. Соталол. Пронеталол. Надолол. Лабеталол. Карведилол

ческого аденозин-3,5 монофосфата из АТФ. В свою очередь, циклический АМФ активирует внутриклеточные протеинкиназы, обладающие различными биологическими свойствами. Субстрат взаимодействия катехоламинов с системой аденилатциклазы в разных тканях специфичен.

В молекуле β -адреноблокатора имеются центры асимметрии, что определяет существование оптических изомеров. Специфическое взаимодействие с β -адренорецептором проявляют только L-изомеры. Однако как L-, так и D-изомеры обладают (подобно местным анестетикам) мембраностабилизирующим действием.

Некоторые β -адреноблокаторы потенцируют действие норадреналина, т. е. обладают симпатомиметической активностью, отдельные соединения способны блокировать и α -адренорецепторы.

В табл. 1 приведена классификация β -адреноблокирующих средств.

С воздействием на β_1 -рецепторы связаны основные терапевтические эффекты β -адреноблокаторов, в то время как связывание с β_2 -рецепторами обуславливает основные побочные явления.

β -блокаторы различаются по способности растворяться преимущественно в воде или липидах, что служит основанием для разделения их на липофильные и гидрофильные.

Характер изменений гемодинамики, отмечаемый при использовании β -адреноблокаторов, в значительной степени определяется длительностью их применения. Однократный прием препаратов приводит (при любом способе введения) к урежению сердечных сокращений и уменьшению ударного объема сердца при отсутствии изменений артериального давления. Особенностью кратковременной терапии (2 недели) являются снижение артериального давления и меньшие изменения ударного и минутного объема кровообращения. При длительной терапии препаратами у большинства пациентов, имевших антигипертензивный эффект при кратковременной терапии, этот эффект сохраняется, хотя выраженность его несколько уменьшается, что требует либо увеличения дозы препарата, либо присоединения других антигипертензивных средств. Одной из осо-

бенностей изменения гемодинамики при длительной эффективной терапии β -адреноблокаторами является снижение общего периферического сопротивления кровотоку при нормализации минутного объема кровообращения.

Важной особенностью β -адреноблокаторов является то, что при их длительном применении у больных наблюдается обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Одновременно препараты приводят к уменьшению или устранению таких нарушений и осложнений, сопутствующих гипертрофии левого желудочка, как систолическая и диастолическая дисфункция, желудочковые аритмии. Это приводит к снижению вероятности развития сердечной недостаточности, внезапной смерти и инфаркта миокарда.

β -адреноблокаторы широко используются при лечении больных различными формами артериальной гипертензии.

В настоящее время синтезированы и внедрены в клиническую практику лекарственные соединения, которые, являясь β -адреноблокаторами, одновременно содержат свойства и других соединений. К числу таких препаратов относится, прежде всего, *Лабеталол*. Лабеталол является как неселективным β -, так и α_1 -адреноблокатором. К новой генерации адренергических средств, обладающих способностью блокировать как β -, так и α_1 -адренорецепторы, относится *Карведилол*. Наконец широкое применение начинает находить *Небивалол*, сочетающий свойства β_1 -адреноблокатора и препарата, способствующего выделению из эндотелия оксида азота.

Препараты, влияющие на базальный сосудистый тонус

Средства, влияющие на систему «ренин – ангиотензин»

Ингибиторы ренина. К препаратам, влияющим на систему «ренин-ангиотензин», относится селективный блокатор ренина непептидной структуры *Алискирен*. Механизм действия алискирена лежит в ингибировании активности ренина, а также проренина, который, согласно современным представлениям, также участвует в преобразовании ангиотензиногена

в ангиотензин-I. Кроме того, эффект этого препарата проявляется за счет связывания рецепторов ренина на клеточной мембране. В этом контексте особый интерес представляют данные, согласно которым, активность ренина во многом зависит от его связывания с рецепторами; в связанном состоянии возможности образования ангиотензина I увеличиваются в 4–5 раз.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Все используемые в клинике ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются пептидами и угнетают активность фермента благодаря взаимодействию с цинком, входящим в состав молекулы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У каждого из препаратов это взаимодействие обусловлено разной химической группировкой: у *Каптоприла* и *Зофеноприла* – сульфгидрильная группа, у *Эналаприла*, *Беназеприла* и *Лизиноприла* – карбоксильная, у *Фозиноприла* – фосфонильная.

В основе классификации ингибиторов АПФ лежит способность препаратов проявлять биологическую активность в неизменном виде, либо после превращения в активную форму. К числу соединений первой группы относятся каптоприл и лизиноприл, к соединениям второй группы – эналаприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, квиноприл.

Механизм действия препаратов рассматриваемой группы проявляется в обратимой ингибиции АПФ, что приводит к торможению превращения ангиотензина-I в ангиотензин-II. Торможение АПФ обусловлено непосредственным взаимодействием препарата или его метаболитов с активными участками молекулы АРФ. Уменьшение активности АПФ приводит к уменьшению образования ангиотензина-II как в крови, так и непосредственно в тканях, в частности, в сердце и сосудах.

Особое значение имеет торможение АПФ в почках. Результатом этой ингибиции является не только вазодилатация постгломерулярных сосудов с увеличением кровотока в мозговом слое и уменьшением реабсорбции натрия.

Поскольку АПФ одновременно является и кининазой-II, расщепляющей брадикинин, назначение ИАПФ приводит к удлинению сроков циркуляции брадикинина. Не исключено, что антигипертензивное действие ИАПФ частично обусловлено как симпатолитическим эффектом соединений, так и центральным действием препаратов за счет торможения локальной системы «ренин – ангиотензин» в мозговой ткани.

Гемодинамической основой антигипертензивного действия ИАПФ является снижение общего периферического сопротивления кровотоку. Оно проявляется уже при однократном приеме препаратов. Безусловным преимуществом ингибиторов АПФ перед другими соединениями, используемыми для лечения артериальных гипертензий, является отсутствие тахикардии, что может быть объяснено снижением активности симпатической нервной системы при уменьшении концентрации ангиотензина-II.

Однократный прием ИАПФ сопровождается закономерными изменениями активности ряда систем,

имеющих отношение к регуляции артериального давления. Торможение образования ангиотензина-II приводит к повышению в крови концентрации ангиотензина-I, существенно возрастает и активность ренина плазмы. Длительная терапия ИАПФ вызывает изменения гемодинамики и активности регулирующих кровообращения систем, близкие к таковым при острых нагрузках. У большинства пациентов, кроме снижения артериального давления, отмечается постепенное уменьшение массы миокарда. Обратному развитию подвергаются и типичные для артериальной гипертензии структурные изменения сосудистой стенки.

В настоящее время ингибиторы АПФ используются при лечении больных как гипертонической болезнью, так и симптоматическими артериальными гипертензиями. Ингибиторы АПФ показаны и больным с гипертоническими кризами. При кризах предпочтительнее прием быстродействующих препаратов, в частности, каптоприла.

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов. Антагонисты ангиотензина-II делятся на две группы – соединения, являющиеся пептидами, и препараты непептидной природы.

Типичным представителем первой группы является *Саралазин* – блокирующий действие ангиотензина-II на уровне рецепторов к ангиотензину из-за конкурентного связывания с ними. Это действие распространяется как на рецепторы сосудистой стенки, так и на рецепторы в надпочечниках, контролируемые синтез и освобождение альдостерона. Кроме того, саралазин блокирует и другие рецепторы к ангиотензину (мозг, внутрипочечные).

Из препаратов другого ряда необходимо выделить два соединения – *Лозартан* и *Ирбесартан*, как производные бифенилтетразола, и *Валсартан* (*Диован*), как негетероциклическое соединение. Особенностью этих препаратов является их способность оказывать эффект при приеме внутрь. Считается, что не существует абсолютных противопоказаний для их применения.

Средства, усиливающие натрийурез (салуретики)

Производные бензотиазидов и соединения, влияющие на петлю Генле

В эту группу входят как производные тиазидов, так и часть тиазидоподобных сульфонамидов, действующих на уровне дистальных канальцев (*Хлортазид*, *Гидрохлортазид*, *Гипотиазид*, *Ацетозоламид*, *Хлорталидон*). Точкой приложения этих соединений является кортикальная часть восходящего колена петли Генле и начальная часть дистального извитого канальца, где осуществляется реабсорбция 5–10 % поступившего в этот отдел нефрона натрия. Все препараты поступают в канальцевую жидкость посредством гломерулярной фильтрации и активной секреции в проксимальных канальцах.

Уменьшение реабсорбции натрия и жидкости приводит к увеличению количества натрия и жидкости, поступающей в дистальный собирательный канал и собирательные трубки, где завершается реабсорбция натрия, осуществляемая в значительной мере под влиянием альдостерона.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Table 2

Slow calcium channel blockers

Химическая структура	Препарат	Коммерческие названия
<i>Пр. дигидропиридина</i>		
Первое поколение	Нифедипин	Коринфар. Кордафлекс. Адалат. Кордипин. Фенигидин
Второе поколение	Нифедипин SR Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER Фелодипин Никардипин Исрадипин Лацидипин Нитрендипин	Адалат. Коринфар-ретард. Кордафлекс 20 мг-ретард. Кордипин-ретард Адалат СЛ ОСМО-Адалат ПрокардияXL Пердипин Плендил Кардене Ломир. Лаципил. Байпресс
Третье поколение	Амлодипин	Амлор. Норваск. Стамло
<i>Пр. фенилалкиламинов</i>		
Первое поколение	Верапамил	Изоптин. Финоптин. Лекоптин
Второе поколение	Верапамил SR Анипамил	Галлопамил Изоптин SR
<i>Пр. бензотиазепина</i>		
Первое поколение	Дилтиазем	Кардизем
Второе поколение	Дилтиазем PP. Дилтиазем SL. Клентиазем	Кордил

Как кратковременное, так и длительное применение тиазидовых диуретиков приводит к снижению повышенного артериального давления, что обусловлено уменьшением содержания натрия и объема циркулирующей плазмы. Антигипертензивный эффект диуретиков сопровождается повышением сопротивления почечному кровотоку. В дальнейшем при продолжающейся монотерапии наряду со снижением давления, отмечается увеличение почечного кровотока из-за снижения сопротивления почечных сосудов.

Тиазидовые диуретики могут применяться для коррекции артериальной гипертензии при ее различных формах. При назначении в качестве средства монотерапии тиазидовые диуретики обеспечивают антигипертензивный эффект у 50 % пациентов. К сожалению, предсказать индивидуальный ответ больного на прием препаратов невозможно.

В последние годы в клинической практике для лечения больных с артериальной гипертензией в

виде монотерапии стал широко использоваться *Индопамид* (*Тензар, Лорвас, Арифон*). При назначении больным с мягкой и умеренной артериальной гипертензией раз в день препарат обеспечивает снижение артериального давления у 60–80 % больных.

Если действие тиазидовых диуретиков связано с влиянием препаратов на канальцевый аппарат почки, то такие препараты, как *Фуросемид* (*Лазекс*) и *Урегит* (*Этакриновая кислота*), относятся к петлевым диуретикам. Близок по механизму действия к петлевым диуретикам *Клопамид* (*Бринальдикс*).

Петлевые диуретики поступают в просвет канальца путем как фильтрации в клубочках, так и секреции в проксимальных канальцах, что обеспечивает их высокую концентрацию в петле Генле. Натрийуретическое действие петлевых диуретиков обусловлено изменением способности мембраны эпителиальных клеток к реабсорбции натрия. Одновременно тормозится реабсорбция и калия.

Фармакодинамика петлевых диуретиков принципиально не отличается от таковой тиазидовых диуретиков. Однако поскольку петлевые диуретики отличаются кратковременностью и выраженностью диуретического эффекта (начало действия при приеме внутрь через 20–30 мин, максимум эффекта – через 2 ч, продолжительность – 8 ч), то и характер изменений гемодинамики при их применении оказывается более выраженным. Возникающий при приеме петлевых диуретиков натрийурез и диурез приводят к значительной стимуляции симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы.

Петлевые диуретики редко используются для систематической терапии больных с артериальной гипертензией. Показаниями к их применению являются неотложные состояния (гипертонические кризы), а также артериальная гипертензия у пациентов с резким нарушением клубочковой фильтрации.

Калийсберегающие диуретики

К калийсберегающим диуретикам относят препараты, натрийуретическое действие которых реализуется на уровне дистальной части нефрона. В эту группу входят *Триамтерен*, *Амилорид*, химически близкие к ним соединения и *антагонисты альдостерона* (*Спиронолактон*, *Верошпирон*, *Эплеренон*). Считается, что диуретическое действие амилорида и триамтерена обусловлено непосредственной блокадой натриевых каналов апикальных мембран эпителиальных клеток. Возможность прямого влияния препаратов этой группы на натриевый насос объясняет достаточно быстрое усиление диуреза при их применении. Натрийуретическое действие антагонистов альдостерона связано с их способностью соединяться с рецепторами к минералокортикоидам, локализованным на апикальной мембране эпителия собирательных трубок и дистальных канальцев. Блокада действия альдостерона в сочетании с увеличением калия и уменьшением натрия в плазме крови способствует усилению синтеза альдостерона и снижению диуретической эффективности этих препаратов.

Калийсберегающие диуретики вызывают очень умеренный натрийурез. Поэтому чаще они используются в комбинации с другими диуретическими препаратами, обладающими выраженной натрийуретической активностью, сочетающейся с усилением калийуреза.

Средства, непосредственно влияющие на гладкие мышцы

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК) объединяют препараты трех различных химических групп (табл. 2), различающихся по фармакологическим свойствам и клиническому применению. Выделяют три поколения БМК. Первое поколение – соединения с обычной длительностью действия. Второе поколение – препараты с длительным периодом полувыведения. Третье поколение представляет один препарат – производное дигидропиридина *Амлодипин* (табл. 2).

Способность БМК снижать артериальное давление обусловлено их влиянием на вход ионов кальция

через соответствующие L-каналы мембраны кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток и снижением концентрации свободного кальция в цитоплазме.

При этом взаимодействие БМК с рецепторами зависит от состояния кальциевых каналов. В частности, сродство нифедипина к рецепторам увеличивается, если канал находится в инактивированном состоянии, а верапамил – при открытых, активных каналах. Это определяет сродство определенных БМК к мышцам сердца и сосудов. В гладкомышечных клетках сосудов во время тонического сокращения увеличивается доступность инактивированных каналов и увеличивается связывание нифедипина с рецепторами. В то же время в функционирующем миокарде время инактивации кальциевых каналов короче, и нифедипин в терапевтических дозах (которые вызывают дилатацию сосудов) мало воздействует на миокард и не влияет на узлы автоматизма. Верапамил и дилтиазем, напротив, легко проникают к местам связывания с рецепторами и воздействуют на кардиомиоциты и пейсмекерные клетки атрио-вентрикулярного соединения. Селективность нифедипина и амлодипина в отношении сосудов в 10 раз, а флоридипина и исрадипина – в 100 больше, чем в отношении миокарда по сравнению с верапамилем и дилтиаземом. Препараты с высокой сосудистой селективностью чаще применяются и более эффективны при лечении артериальной гипертензии, чем стенокардии.

Избирательность БМК в отношении сосудов рассматривается как желательное свойство, однако существенным недостатком высокой сосудистой селективности производных дигидропиридина является активация симпатической нервной системы, обусловленная рефлекторными механизмами.

Для лечения больных артериальной гипертензией чаще используются производные дигидропиридина. Нифедипин короткого действия целесообразно применять внутрь для купирования гипертонических кризов.

Прямые вазодилататоры

К препаратам этой группы относятся *Гидралазин*, *Миноксидил* и *Диазоксид*. Химическая структура гидралазина и миноксидила близка: оба препарата являются производными фталазина. Соответственно, клиническая структура и фармакокинетика этих соединений похожа.

Механизм действия прямых вазодилататоров, по-видимому, обусловлен тем, что соединения уменьшают концентрацию свободного кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток, что может быть связано как с нарушениями входа кальция в клетки, так и с торможением его освобождения из внутриклеточных структур.

Гемодинамический механизм действия препаратов обусловлен снижением общего периферического сопротивления кровотоку. Снижение артериального давления приводит к рефлекторной активации симпатической нервной системы, проявляющейся в тахикардии и увеличении минутного объема кровообращения. Гидралазин и миноксидил вызы-

вают увеличение и ренина плазмы крови. Гипотензивное действие миноксидила выражено в большей степени, чем у гидралазина.

Гидралазин и миноксидил могут применяться при лечении артериальной гипертензии разного генеза. Гидралазин для парэнтерального введения может быть использован для купирования гипертонического криза.

Диазоксид по своей химической структуре близок к тиазидовым диуретикам, но лишен натрийуретических и диуретических свойств. В клинической практике диазоксид преимущественно используется для внутривенного введения при гипертонических кризах и других неотложных состояниях, требующих быстрого снижения артериального давления. Однако вследствие большой длительности действия препарат не может быть использован для «управляемой» гипотензии.

Другие антигипертензивные средства

Соединения, входящие в эту группу (*Кетансерин*, *Илопрост*), пока не находят широкого клинического применения. Для лечения больных с гипертензиями большого круга кровообращения широкого применения не нашли и антагонисты эндотелина (*Бозентан*).

Артериальная гипертензия и ее осложнения являются одной из основных причин смертности населения. Поэтому понятна необходимость постоянного обновления арсенала лекарственных препаратов для терапии этого заболевания. При этом поиск перспективных соединений идет как в отношении нейротропных средств, так и препаратов, влияющих на базальный сосудистый тонус. Учитывая, что одной из причин повышенного артериального давления является увеличение «жесткости» сосудов, перспективным представляется поиск фармакологических веществ, влияющих на эндотелий сосудов и увеличивающих их растяжимость.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств. – М.: Медицина, 1978. – 270 с. [Val'dman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Klinicheskaya neurofarmakologiya gipotenzivnykh sredstv. Moscow, Meditsina, 1978:270. (In Russ.)].
2. Фармакологическое изучение гипотензивных средств центрального действия / под ред. А. В. Вальдмана. – Л.: ИЛМИ, 1975. – 151 с. [Farmakologicheskoe izuchenie gipotenzivnykh sredstv tsentral'nogo deistviya. Pod red. A. V. Val'dmana. Leningrad, ILMI, 1975:151. (In Russ.)].
3. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. – М.: Медицина, 1976. – 464 с. [Folkov B, Nil E. Krovoobrashchenie. Moscow, Meditsina, 1976:464. (In Russ.)].
4. Антигипертензивные препараты / В. А. Алмазов, В. А. Цырлин, Н. П. Маслова, Е. В. Шляхто. – Л.: СПбГМУ, 1997. – 232 с. [Almazov VA, Tsyrlin VA, Maslova NP, Shlyakhto EV. Antigipertenzivnye preparaty. Leningrad, SPbGMU, 1997:232. (In Russ.)].
5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. – СПб., 2008. – 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Vegetativnaya nervnaya sistema i arterial'naya gipertenziya. SPb., 2008:312. (In Russ.)].
6. Орлов Р. С., Ноздрачев А. Д. Нормальная физиология. – М., 2010. – 832 с. [Orlov RS, Nozdrachev AD. Normal'naya fiziologiya. Moscow, 2010:832. (In Russ.)].

Информация об авторе

Цырлин Виталий Александрович – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.

Author information

Tsyrlin Vitaly A. – PhD, Professor, chief researcher of the V. A. Almazov National medical research centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.

XXVI Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2020»

26–27 марта 2020 г. состоялась конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2020». Традиционно конференция проводится с целью поддержки и развития исследовательского потенциала молодых ученых, вовлеченных в фундаментальные и прикладные научные исследования в области биомедицинских наук. Организатором мероприятия выступил Научно-образовательный институт биомедицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова при поддержке Санкт-Петербургского общества патофизиологов. С целью соблюдения противоэпидемического режима конференция проведена в дистанционном формате.

В программу конференции было включено более 200 докладов, заявки на которые поступили из ведущих вузов и научных центров Российской Федерации, в том числе из Санкт-Петербурга, Москвы, Новосибирска, Уфы, Ижевска, Владивостока, Смоленска, Волгограда, Самары, Красноярска, Рязани, Челябинска, Барнаула, Омска, Великого Новгорода, Перми, Краснодар, Томска, Иркутска, Улан-Удэ, Пензы, Петрозаводска, Воронежа, Казани, Тамбова, Нижнего Новгорода, Кемерово, Сургута, Ставрополя, Чебоксар, Бердска, Калининграда, Твери, Ростова-на-Дону и Оренбурга. Большой интерес к конференции проявили молодые ученые, представляющие ведущие учебные и научные заведения Казахстана, Узбекистана, Кыргызстана, Республики Беларусь, Донецкой Народной Республики.

В рамках конференции были проведены дистанционные заседания тематических секций:

– «Патофизиология» (совместно с Северо-Западным государственным медицинским университетом им. И. И. Мечникова);

– «Физиология»;

– «Биохимия»;

– «Биоинформатика»;

– «Гистология»;

– «Биология и генетика»;

– «Биомедицинское материаловедение».

В президиум и жюри конференции вошли профессор и доценты Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной ме-

дицины, а также медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Члены жюри внимательно ознакомились с содержанием презентаций участников и отметили высокий уровень подачи материала ряда работ.

В секции «Физиология» были освещены современные представления о молекулярных механизмах регуляции сердечной деятельности, тонуса сосудов, а также синаптической передачи. Кроме этого, авторы сделали акцент на совершенствовании методических подходов к изучению сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также состояния местной и системной гемодинамики в норме и при воздействии стрессорных факторов.

Значительная часть исследований была представлена в области клинической патофизиологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и центральной нервной системы. Ряд работ в секциях «Патофизиология» и «Биохимия» посвящены определению диагностической и прогностической значимости различных молекулярных и немоллекулярных биомаркеров при дегенеративных болезнях нервной системы, острых и хронических воспалительных заболеваниях легких, ишемической болезни сердца. Наряду с этим, авторы уделили особое внимание экспериментальным и клиническим аспектам изучения патогенеза аддиктивных болезней (алкоголизма и наркомании).

Участники секции «Гистология» в своих трудах продемонстрировали возможности современных методов оценки морфофункциональных изменений различных тканей организма при экспериментальном моделировании повреждения миокарда, почек, печени, а также некоторых структур головного мозга. Отдельные работы посвящены разработке и усовершенствованию методик окрашивания гистологических препаратов для клинко-диагностических исследований.

Роль полиморфизма генов, ассоциированных с риском развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, обсуждали докладчики секции «Биология и генетика», которая была представлена впервые на конференции. Особый интерес вызвали работы, посвященные поиску взаимосвязи между уровнем экспрессии отдельных генов и возникновением депрессивных расстройств, а также интенсификацией процессов старения и развитием онкологических заболеваний. Впервые молодые исследователи также получили возможность участвовать в работе секции «Биомедицинское материаловедение». Докладчиками были рассмотрены концепции создания материалов биомедицинского назначения

с заранее заданными свойствами, а также подходы к установлению связи между составом, строением и свойствами биоматериалов.

В секции «Биоинформатика» молодые ученые широко представили возможности компьютеризированных методов анализа для обработки биологических, химических и медицинских данных.

По итогам конференции авторы лучших работ среди студентов и молодых ученых были награждены дипломами.

Оргкомитет благодарит всех участников за высокую заинтересованность в проведении дистанционных заседаний конференции!

Желаем новых научных свершений и приглашаем к участию в следующем году!

Материалы XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2020» размещены на официальном сайте Санкт-Петербургского общества патофизиологов: www.pathophysiology.ru.

Ответственный секретарь Оргкомитета конференции
кандидат биологических наук,
ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова *Виктория Александровна Пугач*

От редакции

Участникам конференции, чьи работы получили высокую оценку жюри, предлагается опубликовать статьи в области физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция».

Главному редактору научно-практического журнала
«Регионарное кровообращение и микроциркуляция»,
д-ру мед. наук, профессору Н. Н. Петрищеву
и председателю Санкт-Петербургского Общества патофизиологов
д-ру мед. наук, профессору Т. Д. Власову

Уважаемые Николай Николаевич и Тимур Дмитриевич!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации благодарит вас за предоставленную возможность дистанционного участия сотрудников университета и представителей практического здравоохранения региона в заседании Санкт-Петербургского общества патофизиологов, посвященного клинико-патогенетической характеристике COVID-19*.

Вопросы патогенеза новой коронавирусной инфекции COVID-19, основные направления этиотропной и патогенетической терапии, которые были изложены в докладе и. о. директора ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Д. А. Лиознова, представляются особенно актуальными в современных условиях.

По результатам обсуждения в рамках конференции считаем целесообразным использовать при лечении пациентов с диагнозом «COVID-19» аппаратный контроль и коррекцию терапии на уровне тканевого кровотока при шоковых состояниях в условиях реанимации и интенсивной терапии.

Доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии
с курсом последипломного образования,
канд. мед. наук, доцент *В. С. Петров*

Проректор по научной работе
д-р мед. наук, профессор *В. В. Бекезин*

* От Редакции журнала. Видеолекция размещена на официальном сайте Санкт-Петербургского общества патофизиологов по ссылке: www.pathophysiology.ru/meeting.html.

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:

с 28.12.2018 г.

- 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).

Дополнительно к вышеприведенному списку с 15.10.2019 г.

- 03.03.01 – Физиология (биологические науки);
- 03.03.01 – Физиология (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (биологические науки);
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (биологические 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 *.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 MS 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). При регистрации на сайте журнала всем авторам необходимо указать ORCID!

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

Русскоязычная аннотация

- *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- *Название статьи.*

- *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.

- *Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–250 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

- *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

- *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords.** Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (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). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

• **Таблицы** (должны быть выполнены в программе MS Word) 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 перевести на английский язык.

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

• **Фотографии** и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том 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 подписную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

• 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

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.

Правила оформления списка литературы

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, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
учебники, учебные пособия;
статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
диссертации;
авторефераты диссертаций.

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 дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует 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://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. 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.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A.A., Kokov A.N. 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.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). 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 относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен 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.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

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

«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:

from December 28th 2018:

- 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)

Additional list from November 15th 2019:

- 03.03.01 – Physiology (Biological Sciences),
- 03.03.01 – Physiology (Medical Sciences),
- 14.01.05 – Cardiology (Biological Sciences),
- 14.03.01 – Human anatomy (Medical Sciences),
- 14.03.03 – Pathological physiology (Medical Sciences),
- 14.03.03 – Pathological physiology (Biological 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. 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 from both sides. 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. The file with the text of the article, uploaded to the form for submission of manuscripts, should contain all the information for publication (including figures and tables). When registering on the journal's website, all authors must indicate ORCID!

Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* The authors' names should be indicated as follows: first name, patronym initial, family name (Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov).

- *Article title.*

- *The name of the institution.* It should be official and complete, without abbreviations. 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 the corresponding authors.

- *Annotation of an original article* should be structured: introduction, aims of the study, 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 200–250 words. Abbreviations in annotation must be explained. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Keywords.* Provide 4–10 keywords necessary for indexing purposes.

Full text must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated. The following structure is recommended: introduction, the objective of the study, materials and methods, results, discussion, conclusions.

- *Tables* must be 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.

- *Figures* (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office) must be put in the text and have a numbered legend. In addition, each figure should be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting the article) as a separate file of the software in which the figure was prepared (*.rtf, *.xls, etc.). References to figures in the text are required.

- *Photographs* and other illustrations must be placed in the text and accompanied by a numbered caption. In addition, each photo must be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting an article) as a separate file in *.tif format (*.doc and *.docx – only if additional marks are made on the image). Image resolution should be ≥ 300 dpi.

An image file must be given a name corresponding to the number of the figure 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. Hans Selye).

Additional information

- *Acknowledgements.* This section indicates 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.

- *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 the 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.

References

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.

ATTENTION!

Not cited:

- abstracts if they are not found by search engines;
- textbooks, teaching aids;
- statistical collectors (indicated in page footnotes);
- dissertations;
- abstracts of dissertations.

Sources in the list of references can be printed (published, published by printing) and electronic publications (books with ISBN, or articles from periodicals having ISSN).

Example of a reference: Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. 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.

ATTENTION! All authors of publications should be indicated in the list of references!

Information about authors.

Complete information about each author must be provided (full name, academic degree, academic title, position, place of work, e-mail).

5. Ethics statement. In order to publish the results of the original work, it is necessary to indicate that all patients and volunteers who participated in the scientific and clinical study gave written voluntary informed consent to this, which should be kept by the author (s) of the article, and the study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research has been approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

6. Supporting documents. Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format).

Supporting documents include:

1) Referral 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). The letter must state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, that there is no conflict of interest, and article contains no information that is not subject to publishing.

2) Letter of consent 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».

7. Copyright. Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) the authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal;

2) the authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work with reference to its original publication in this journal;

3) the authors have the right to post their article on the Internet before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references citing the article (see the Effect of open access).

THE CONTENTS SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL WEBSITE

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