



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

№ 4 (76)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Галагудза М. М., Процак Е. С., Борщев Ю. Ю.,
Минасян С. М., Поleshchenko Я. И., Кутенков А. А.,
Дружининский Д. А., Усков И. С.
Патофизиологические аспекты донорства сердца
от асистолических доноров

4

Galagudza M. M., Protsak E. S., Borschev Yu. Yu.,
Minasyan S. M., Poleschenko Ya. I., Kutenkov A. A.,
Druzhininsky D. A., Uskov I. S.
Pathophysiological aspects of heart donation from
asystolic donors

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Мушкамбаров И. Н., Берестень Н. Ф., Ткаченко С. Б.
Клинико-инструментальные корреляции локальных
упругоэластических свойств грудной аорты
у пациентов с коронарным атеросклерозом

12

Mushkambarov I. N., Beresten N. F., Tkachenko S. B.
Clinical-instrumental correlations of local elastic properties
of the thoracic aorta in patients
with coronary atherosclerosis

Буненков Н. С., Комок В. В., Белый С. А.,
Соколов А. В., Лукашенко В. И., Немков А. С.,
Хубулава Г. Г.

20

Bunenko N. S., Komok V. V., Belyi S. A.,
Sokolov A. V., Lukashenko V. I., Nemkov A. S.,
Khubulava G. G.
Role of troponin I in choice of surgical approach after
coronary artery bypass grafting (according to
AMIRI-CABG Trial)

Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А.
О взаимосвязи полиморфизмов генов VEGFA 634C>G
и MMP9 8202A>G с маркерами дисфункции эндотелия
и состоянием микроциркуляторного русла
при сахарном диабете

29

Troitskaya N. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A.
About relationship of polymorphisms of the VEGFA
634C>G and MMP9 8202A>G genes with endothelial
dysfunction markers and state of the microvasculature
in diabetes mellitus

Титова О. Н., Кузубова Н. А., Александров А. Л.,
Перлей В. Е., Гичкин А. Ю.
Легочно-сердечная гемодинамика и функция внешнего
дыхания у больных хронической обструктивной
болезнью легких по данным эходоплерокардиографии

39

Titova O. N., Kuzubova N. A., Aleksandrov A. L.,
Perley V. E., Gichkin A. Y.
Cardiopulmonary hemodynamics and respiratory
function in patients with chronic obstructive pulmonary
disease according to doppler echocardiography data

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н.
Микроциркуляторная картина кожи у больных
артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием
артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа

**Малахова З. Л., Симаненкова А. В., Митрейкин В. Ф.,
Амосов В. И., Власов Т. Д.**
Сравнительная оценка инструментальных методик
исследования состояния эндотелия
при сахарном диабете II типа

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Иванов А. Н., Антипова О. Н., Савкина А. А.,
Кириязи Т. С., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д.,
Кузнецова Н. А.**
Влияние лираглутида на микроциркуляцию
при экспериментальной модели диабета,
сопровождающегося абсолютной недостаточностью
инсулина

**Процак Е. С., Галагудза М. М., Борщев Ю. Ю.,
Минасян С. М., Усков И. С., Дружининский Д. А.,
Полещенко Я. И.**
Оценка пригодности донорского сердца
для трансплантации после различных периодов
асистолии в эксперименте

Скедина М. А., Ковалева А. А., Носовский А. М.
Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном
русле кожи человека и их связь с показателями
центральной гемодинамики

Новые методы

Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.
Современные возможности неинвазивного
исследования и дистанционного мониторинга
капиллярного кровотока в коже человека

Юбилей

Козлов Валентин Иванович (80 лет со дня рождения)

Информация о научных конференциях

XXVII Всероссийская конференция молодых ученых
с международным участием «Актуальные проблемы
биомедицины – 2021»

Поздравление с Новым 2021 годом

Правила для авторов

44 Vasiliev A. P., Streltsova N. N.
Skin microcirculation in patients with arterial
hypertension and in patients with a combination
of arterial hypertension and type II diabetes mellitus

**53 Malakhova Z. L., Simanenkova A. V., Mitreikin V. F.,
Amosov V. I., Vlasov T. D.**
Comparative evaluation of instrumental methods
for studying the state of endothelium in type II diabetes
mellitus

Original articles (experimental investigations)

**61 Ivanov A. N., Antipova O. N., Savkina A. A.,
Kiryazi T. S., Stepanova T. V., Lagutina D. D.,
Kuznetsova N. A.**
Effect of liraglutide on microcirculation in rats
with experimental diabetes mellitus associated
with absolute insulin deficiency

**70 Protsak E. S., Galagudza M. M., Borshchev Yu. Yu.,
Minasyan S. M., Uskov I. S., Druzhininsky D. A.,
Poleschenko Ya. I.**
Evaluation of the suitability of a donor heart for
transplantation after various asystole periods in
experiment

76 Skedina M. A., Kovaleva A. A., Nosovsky A. M.
The analysis of blood flow indicators in the microvascular
bed of the human skin and their relationship
with central hemodynamic parameters

New methods

87 Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.
Modern possibilities of non-invasive research
and remote monitoring of capillary blood flow
in human skin

Anniversaries

92 Kozlov Valentin Ivanovich (80 years since the birth)

Information about scientific conferences

**94 XXVII Russian National Conference with international
participation «Actual issues in biomedicine – 2021»**

95 Happy 2021 New Year greetings

96 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),
Nodar Mitagvaria (Tbilisi, Georgia),
K. M. Morozov (Moscow, Russia),
V. S. Nikiforov (Saint-Petersburg, Russia),
Axel Pries (Berlin, Germany),
Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal),
D. A. Starchik (Saint-Petersburg, Russia),
S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),
S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),
A. N. Shishkin (Saint-Petersburg, Russia)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. — главный редактор
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Власов Т. Д. — заместитель главного редактора
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — ответственный секретарь
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Амосов В. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Дворецкий Д. П. (Санкт-Петербург),
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),
д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),
профессор 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),
профессор Митагвария Н. П. (Тбилиси, Грузия),
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: 16.11.2020 г.
Формат: А4
Печать офсетная
Тираж 1000
Заказ № 183

УДК 612.17

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-4-11

М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2}, Е. С. ПРОЦАК^{1, 2}, Ю. Ю. БОРЩЕВ²,
С. М. МИНАСЯН^{1, 2}, Я. И. ПОЛЕЩЕНКО², А. А. КУТЕНКОВ¹,
Д. А. ДРУЖИНИНСКИЙ¹, И. С. УСКОВ²

Патофизиологические аспекты донорства сердца от асистолических доноров

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное 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: galagoudza@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.09.20; принята к печати 30.10.20

Резюме

Поднят вопрос о трансплантации сердец от асистолических доноров. С учетом современных исследований описаны трудности, с которыми сталкиваются при пересадке сердца у доноров данной категории. Приведена классификация асистолических доноров, указаны особенности каждой категории относительно к донорству сердца. С учетом современных знаний об асистолических донорах представлены возможные методы оценки и протоколы ведения. Данная статья может представлять интерес для патофизиологов, трансплантологов, кардиологов, студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: сердце, донорство, ишемия, микроциркуляция, реперфузия

Для цитирования: Галагудза М. М., Процак Е. С., Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., Поляченко Я. И., Кутенков А. А., Дружининский Д. А., Усков И. С. Патофизиологические аспекты донорства сердца от асистолических доноров. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(4): 4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-4-11.

UDC 612.17

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-4-11

M. M. GALAGUDZA^{1, 2}, E. S. PROTSAK^{1, 2}, Yu. Yu. BORSCHEV²,
S. M. MINASYAN^{1, 2}, Ya. I. POLESCHENKO²,
A. A. KUTENKOV¹, D. A. DRUZHININSKY¹, I. S. USKOV²

Pathophysiological aspects of heart donation from asystolic donors

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

Received 16.09.20; accepted 30.10.20

Summary

This article presents a view of heart transplantation from asystolic donors. Based on the recent evidence of modern research, the difficulties in heart transplantation from donors of this category are described. This article presents a classification of asystolic donors, specifies the features of each category in relation to heart donation. Based on the recent evidence of modern knowledge about asystolic donors, possible methods of assessment and management protocols for donors are presented. The article may be of interest to pathophysiologicals, transplantologists, cardiologists, and medical students.

Keywords: heart, donation, ischemia, microcirculation, reperfusion

For citation: Galagudza M. M., Protsak E. S., Borshev Yu. Yu., Minasyan S. M., Poleschenko Ya. I., Kutenkov A. A., Druzhininsky D. A., Uskov I. S. Pathophysiological aspects of heart donation from asystolic donors. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020; 19(4): 4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-4-11.

Введение

Трансплантация сердца, наряду с имплантацией устройств механической поддержки кровообращения (лево- и бивентрикулярные обходы), на сегодняшний день является единственным эффективным способом лечения больных с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности [1]. Технические аспекты этой операции детально разработаны и не представляют трудностей. Однако данный способ лечения характеризуется наличием двух основных проблем: это отторжение пересаженного сердца вследствие иммунологической реакции [2] и дефицит донорских сердец. Первую проблему полностью преодолеть принципиально невозможно, что ограничивает срок функционирования трансплантационного сердца в настоящее время в среднем 10–15 годами. Дефицит донорских органов увеличивается с каждым годом. С одной стороны, это связано с увеличением числа медицинских центров, в арсенале которых имеется технология лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с помощью пересадки сердца. Соответственно, растет и число больных, попадающих в лист ожидания трансплантации. С другой стороны, также благодаря развитию медицины, в первую очередь нейрохирургии, неврологии и реаниматологии, больные с тяжелой внутричерепной катастрофой, ранее становившиеся органами донорами, в настоящее время получили гораздо большие шансы на выживание.

В целом органное донорство подразделяется на прижизненное и посмертное. Первое возможно, если речь идет о парном органе (например, почка) или части органа (тонкая кишка, красный костный мозг, печень), которые можно удалить у живого человека с минимальным риском для его последующей жизни и здоровья. О посмертном органном донорстве идет речь в тех случаях, когда эксплантацию органов с целью последующей пересадки осуществляют у трупа. Поскольку сердце – непарный орган и пересаживается целиком, донором сердца может быть только труп. Отдавая дань истории, следует сказать, что в реальной клинической практике были случаи пересадки сердца от живого донора, после которых донор оставался жив. Такие казуистические случаи имели место быть на заре внедрения трансплантации легких. В те времена не было четкого понимания о наиболее оптимальной технике этой операции, и крайне неудовлетворительные результаты склоняли многих специалистов к мысли о необходимости всегда осуществлять трансплантацию комплекса «сердце – легкие», даже когда состояние сердца у легочного больного этого не требовало, потому что такая операция была и остается технически более простой. Соответственно, пересадив реципиенту органокомплекс «сердце – легкие» и удалив у него аналогичный комплекс с пораженными легкими, сердце реципиента при его условно удовлетворительном состоянии пересаживалось другому больному. Конечно, в настоящее время такая технология, при которой реципиент комплекса «сердце – легкие» становился донором сердца, представляет лишь исторический интерес.

До недавнего времени понятие «смерть» подразумевало под собой остановку дыхания и кровообращения. При этом относительная обратимость или необратимость изменений в органах и тканях после этого подразделяла смерть на клиническую и биологическую. Понятие смерти является не только медицинским и биологическим, но и юридическим. Определение смерти, правила ее констатации законодательно определены органами власти и описаны в соответствующих документах.

История посмертного органного донорства начиналась с эксплантации органов у доноров с биологической смертью, поскольку других понятий о смерти не существовало. Давно известно, что в процессе танатогенеза необратимые некробиотические изменения в разных органах и тканях наступают не одновременно, что и давало обоснование к изъятию органов после наступления биологической смерти, поскольку сроки констатации биологической смерти (5–6 мин при обычных условиях или 30 мин в случае безуспешной реанимации) основаны на необратимом повреждении головного мозга, наиболее чувствительного к ишемическому повреждению. В других органах необратимые изменения наступают несколько позже, что и давало возможность рассматривать их в качестве донорских.

Однако качество таких донорских органов оставляло желать лучшего, в связи с чем было введено понятие «смерть мозга», которое юридически приравнивали к понятию «смерть». В настоящее время под термином «смерть мозга» подразумевается полная и необратимая утрата функций головного мозга, тождественная смерти личности человека [3]. Главная особенность доноров с мозговой смертью – это сохраняющееся кровообращение за счет продолжения сердечной деятельности. Газообмен при этом поддерживается искусственной вентиляцией легких, а контроль гомеостаза – за счет проведения интенсивной терапии [4]. При этом в органах и тканях отсутствует ишемия и гипоксия, благодаря чему качество донорских органов значительно улучшилось. После закрепления в законодательстве многих стран понятия «смерть мозга» эксплантация органов стала осуществляться у доноров именно этой категории. Не следует думать, что качество таких донорских органов идеально. Конечно, они не подвергаются ишемии, однако расстройства системной гемодинамики, системная воспалительная реакция, цитокиновый и катехоламиновый шторм, водно-электролитные нарушения у донора, особенно при ненадлежащей коррекции этих нарушений, накладывают свой отпечаток на состояние донорских органов [5]. Тем не менее функциональное состояние таких органов значительно лучше, чем состояние органов после наступления биологической смерти.

У доноров с мозговой смертью возможно оценить функцию органов перед эксплантацией, что является еще одним очень весомым преимуществом. Для почек – это уровень сывороточных креатинина и мочевины, для сердца – возможность оценить клапанный аппарат и сократимость миокарда по эхокардиографии (Эхо-КГ), а также состояние коронарных артерий

по коронарографии. После наступления биологической смерти это сделать невозможно, и качество донорских органов остается неизвестным.

Однако сейчас, в XXI в., в связи с дефицитом донорских органов, вновь возник интерес к донорам с необратимой остановкой кровообращения, т. е. в случае наступления у донора биологической смерти. Такие доноры классифицируются как «асистолические доноры». Особенно способствовало возрождению идеи использовать таких доноров развитие методик экстракорпорального кровообращения и оксигенации крови, позволяющие проводить перфузию донорских органов в теле асистолического донора или вне его после эксплантации. В настоящее время среди всех донорских органов от асистолических доноров наиболее часто эксплантируются почки как наиболее устойчивые к ишемии, значительно реже – печень. Трансплантация донорского сердца от асистолических доноров сейчас носит и вовсе казуистический характер. Однако в последнее время интерес к этому направлению возрос. Связано это, безусловно, с дефицитом донорских сердец [6].

Классификация асистолических доноров

В настоящее время асистолических доноров принято подразделять согласно Маахстритской классификации на следующие пять категорий [7–9]:

1-я категория: доноры, у которых смерть наступила за пределами лечебного учреждения;

2-я категория: доноры, которые после смерти вне лечебного учреждения подверглись безуспешной реанимации;

3-я категория: доноры, которые скончались вследствие прекращения проведения интенсивной терапии и отключения от аппаратов жизнеобеспечения из-за безнадежного прогноза;

4-я категория: доноры с диагностированной смертью мозга, у которых в процессе кондиционирования наступила остановка кровообращения до момента эксплантации органов;

5-я категория: доноры, смерть которых наступила в лечебном учреждении.

В настоящее время эта классификация иногда дополняется еще и шестой категорией, к которой относятся доноры, у которых остановка сердцебиения наступила после подключения аппарата ЭКМО.

Проблемы асистолического донорства сердца

Существуют следующие препятствия для пересадки сердца от асистолических доноров:

1) продолжительность ишемии миокарда, при которой не развиваются необратимые изменения в том объеме, в котором они препятствуют пересадке сердца;

2) сложно оценить состояние сердца на предмет его пригодности к трансплантации;

3) в случае неудачи из-за причин, указанных выше, последствия для реципиента станут фатальными.

1. Безопасный период полной ишемии миокарда точно не определен, однако он значительно короче, чем допустимый 30-минутный период для почек. Экспериментальные данные, полученные на животных при моделировании острого инфаркта миокарда, ука-

зывают на 40–45 %-й размер необратимого повреждения после 30 мин нормотермической ишемии. В отдельных работах [10] указывается, что серьезные изменения метаболизма кардиомиоцитов начинаются уже в первые секунды – десятки секунд от начала ишемии.

Попытки выполнить кардиохирургическое вмешательство на заре становления кардиохирургии без должной защиты миокарда на срок пережатия аорты (даже значительно более короткий, чем 30 мин) часто заканчивались смертью больного из-за острого ишемически-реперфузионного повреждения сердца, которое проявлялось резким снижением его насосной функции или вовсе асистолией. При этом наступала выраженная ишемическая контрактура, образно описанная как «каменное сердце Кули» по фамилии выдающегося кардиохирурга Д. Кули, впервые описавшего такой феномен после интраоперационной реперфузии сердца.

Не существует утвержденного минимального периода времени, на который можно пережимать аорту во время кардиохирургического вмешательства без должной защиты миокарда от ишемии. Поэтому всякое, даже кратковременное, вмешательство на сухом сердце обязательно сопровождается кардиоплегией [11, 12].

2. Для оценки пригодности донорского сердца используются Эхо-КГ и коронарография. Эхо-КГ – для оценки глобальной и региональной сократимости левого желудочка, оценки клапанного аппарата, состояния правого желудочка. Коронарография – для оценки состояния коронарных артерий. Это не означает, что донорское сердце должно быть идеальным, однако оно должно удовлетворять критериям, принятым в конкретном центре, осуществляющем трансплантацию [13]. Некоторые виды клапанной патологии можно скорректировать во время трансплантации, тогда же можно выполнить и реваскуляризацию миокарда. Общепринятых критериев нет, они могут быть различными в разных медицинских учреждениях и иногда расширяться в сторону послабления из-за дефицита донорских сердец. Однако диагностику проводить необходимо. Это не представляет трудности у донора с мозговой смертью и практически невозможно у асистолического донора, за исключением случаев, если эти исследования были выполнены еще при его жизни непосредственно перед смертью как часть лечебно-диагностического процесса (без перспектив использовать полученные результаты в случае смерти). Однако период тепловой ишемии может фатально сказаться на состоянии миокарда, и в настоящее время нет единого и четкого понимания, как это сделать, и можно ли сделать это вообще. При непродолжительном периоде тепловой ишемии возможно восстановить системное кровообращение с помощью аппарата ЭКМО или даже аппарата искусственного кровообращения, но при этом и повреждение миокарда предполагается минимальным. В случае длительной ишемии такая оценка может быть неадекватной. Существуют предложения оценивать сократимость донорского сердца уже после эксплантации во время аппаратной изолированной перфузии в специальной камере, однако до конца непонятно, какие оценочные критерии при этом использовать,

насколько они будут адекватно отражать состояние миокарда и не приведут ли данные манипуляции к дополнительному повреждению сердца [14].

3. Проблема фатального исхода для реципиента в случае неадекватного состояния донорского сердца, взятого от асистолического донора, принципиально не решается никак. Это существенный риск, который в немалой степени сдерживает данное направление.

Однако в последнее время интерес к асистолическому донорству сердца возрастает, и причиной этому является дефицит донорских сердец [15–17].

Особенности асистолических доноров различных категорий применительно к донорству сердца

Следует сказать, что классификация асистолических доноров была принята, в том числе, для того, чтобы хотя бы предварительно оценить степень их возможной пригодности для органного донорства [18].

Доноры 1-й категории являются, наверное, самыми неподходящими для донорства сердца, поскольку период отсутствия дыхания и кровообращения неизвестен и может быть длительным. Кроме того, часто неизвестен анамнез таких доноров, и при этом нет возможности выполнить прижизненную диагностику состояния сердца. Такие доноры используются только для пересадки почек и, значительно реже, печени.

Доноры 2-й категории также мало подходят для забора сердца. Реанимационные мероприятия необходимо проводить 30 мин, и только если они не оказывают эффекта, прекращать. Однако даже при технически идеально проведенном непрямом массаже сердца минутный объем кровообращения составляет не более 15 % от должного. Это приводит, в том числе, и к ишемическому повреждению миокарда. Если учесть время, необходимое для протоколирования смерти, то период ишемии сердца станет значительным. Кроме того, в данном случае также неизвестен анамнез донора и состояние его сердца еще до момента смерти.

Очевидно, что из-за вышеуказанных причин (длительный период ишемии миокарда и неизвестность о состоянии сердца до смерти) доноры 1-й и 2-й категории не могут рассматриваться в качестве доноров сердца.

О донорах 3-й категории следует сказать подробнее. Прекращение проведения интенсивной терапии, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), больному в тяжелом или критическом состоянии вследствие неблагоприятного прогноза с пониманием, что это неминуемо приведет к немедленной смерти, является так называемой пассивной эвтаназией. Рассуждения об аморальности данного подхода не являются темой данной статьи, поэтому далее пойдет речь лишь о патофизиологических аспектах. Безусловно, данная категория асистолических доноров является самой лучшей в плане качества донорских органов, потому что:

- смерть этих доноров ожидаема, так как наступает сразу после прекращения поддержки витальных функций. Поэтому бригада, осуществляющая эксплантацию, имеет возможность быть готовой к действию, и продолжительность периода ишемии органов становится минимальной;

- проведение интенсивной терапии (до момента ее прекращения) благоприятно влияло на показатели гомеостаза тогда еще больного человека, а не посмертного донора;

- наступление «плановой» смерти позволяет выполнить прижизненное иммунологическое типирование донора, подтверждение отсутствия у него хронических вирусных инфекций, онкологических заболеваний и других состояний, при которых органное донорство противопоказано. Нет необходимости тратить на все это время после остановки сердца;

- имеется возможность подготовить реципиента заранее, что также ускоряет процесс трансплантации и сокращает период ишемии органов;

- перед осуществлением эвтаназии больной уже обследован, состояние его органов уже известно, и риск пересадить пораженный хроническим заболеванием орган значительно ниже, чем у доноров других категорий, и, возможно, сопоставим с таковым для доноров с мозговой смертью. Также после смерти не нужно тратить время на исключение хронических вирусных инфекций и генетическое типирование.

Чаще всего в 3-ю категорию доноров попадают больные с очень тяжелым поражением головного мозга, которое, однако, не соответствует критериям смерти мозга. В качестве примера можно привести следующую ситуацию: больному, находящемуся в глубокой атонической коме, выполняют церебральную ангиографию, в результате которой устанавливается, что кровоток сохранен только по нижней левой мозжечковой артерии, а в остальных артериях головного мозга кровоток отсутствует. Очевидно, что такой мозг нежизнеспособен, и никаких перспектив у больного нет. Однако, согласно протоколу диагностики смерти мозга, «наличие кровотока хоть по одной мозговой артерии исключает диагноз смерти мозга». Конечно, не все примеры столь показательны, поэтому проводить явную параллель между асистолическими донорами 3-й категории и донорами с мозговой смертью некорректно. Именно доноры 3-й категории из всех категорий асистолических доноров используются для пересадки сердца в тех странах, где это разрешено, при этом результаты пересадок сопоставимы с таковыми от доноров с мозговой смертью [19].

В Российской Федерации любая эвтаназия запрещена законом, поэтому доноров 3-й категории нет в принципе.

Доноры 4-й категории, наверное, вызывают наименьшее число вопросов. Вообще, остановка кровообращения у донора с уже установленной смертью мозга при должном уровне кондиционирования донора встречается нечасто и обычно является следствием либо ошибок в кондиционировании, либо итогом тяжелого поражения органов вследствие хронических заболеваний. Второе делает забор органов нежелательным или вообще невозможным, а ошибки в кондиционировании легче предупредить (если они имелись), чем затем использовать донора 4-й категории вместо мозгового донора.

Доноры 5-й категории – это достаточно обширная группа, однако лишь малая часть этих доноров могут

быть рассмотрены как доноры сердца. Если в стационаре у больного случается клиническая смерть, то либо необходимо проводить реанимацию, либо у больного должны быть заболевания (основное и (или) сопутствующие), при которых реанимация не показана. В первом случае – 30 мин безуспешной реанимации (если она безуспешная) – это слишком долго для миокарда, как и с донорами 2-й категории). Во втором случае – большинство заболеваний, при которых реанимация не проводится вследствие бесперспективности, также являются и противопоказанием к донорству. Однако есть немногочисленные исключения: это некоторые первичные опухоли головного мозга – единственный случай, когда онкология не является препятствием к донорству, а также тяжелые нейродегенеративные заболевания неинфекционной природы, приведшие к смерти. Все остальные случаи необходимо расценивать индивидуально.

При рассмотрении доноров 6-й категории пока существует много вопросов. Дело в том, что критериями смерти считаются прекращение дыхания и кровообращения, как двух витальных функций, без которых существование организма человека невозможно. Однако ЭКМО заменяет эти функции, и жизнь человека на ЭКМО при отсутствии собственных дыхания и кровообращения возможна. Конечно, ее продолжительность ограничена и обычно составляет не более нескольких дней или недель из-за неизбежности пагубных последствий любой экстракорпоральной перфузии. Поэтому у больного на ЭКМО критерии клинической смерти не рассматриваются, а протокол диагностики смерти мозга также отсутствует. Подключив больного к ЭКМО, отключить его можно либо при восстановлении собственных витальных функций, либо при наступлении явных признаков биологической смерти с выраженным некробиозом органов и тканей, при которых трансплантация уже не рассматривается.

Возможные методы оценки пригодности донорского сердца от асистолического донора

Здесь возможны 2 принципиально разных подхода. *Подход 1:*

- провести необходимую диагностику до наступления остановки кровообращения. Такой подход самый простой, но имеет серьезные ограничения;

- с целью оценки пригодности сердца к трансплантации он может быть использован только у доноров 4-й категории до наступления асистолии, т. е. когда этот донор еще был в категории доноров с мозговой смертью;

- у всех асистолических доноров 5-й категории прижизненное выполнение Эхо-КГ и коронарографии допустимо только в рамках лечебного процесса, направленного на сохранение жизни этим больным. И если Эхо-КГ должна делаться всем стационарным больным даже без подозрения на сердечную патологию (наравне с электрокардиографией, клиническим анализом крови и сбором анамнеза), то коронарография к таким исследованиям не относится. Делать ее рутинно всем больным в тяжелом состоянии с высокой вероятностью летального исхода на предмет будущего донорства недопустимо;

- при использовании такого подхода период асистолии должен быть настолько минимальным, чтобы он сам по себе не повлиял на состояние миокарда. Такое принципиально возможно только у доноров 3-й и 4-й (при определенной подготовке) категорий.

Подход 2: диагностика состояния сердца осуществляется после наступления асистолии.

В настоящее время нет четкого понимания, как это делать. Для начала необходимо восстановить сердечную деятельность в теле донора или *ex vivo*, еще до пересадки и даже до начала хирургических манипуляций с реципиентом. Экстракорпоральная перфузия изолированного сердца человека теплой оксигенированной донорской кровью технически возможна, и уже сейчас существуют такие портативные перфузионные устройства, основная цель которых – длительная перфузия донорского органа (не только сердца) на время транспортировки органа (как альтернатива длительной фармакохолодовой консервации) [20]. Существуют методики рекондиционирования донорских органов с помощью экстракорпоральной перфузии [21]. Однако в этом случае адекватно выполнить оценку сократимости левого и правого желудочков сердца, а также состояния клапанного аппарата на современном уровне развития этой технологии невозможно. Такое сердце не участвует в системном кровообращении, не выполняет насосную функцию, его камеры гемодинамически не нагружены. Конечно, можно разработать, изготовить и испытать соответствующий гемодинамический стенд, но тогда возникают вопросы с оценочными критериями. К примеру, где и как должен располагаться ультразвуковой датчик? Или станут ли МРТ-критерии сократимости миокарда такого сердца, помещенного в томограф, эквивалентными нативному сердцу? Конечно, можно использовать те критерии, которые были детально разработаны специалистами, занимающимися физиологией и патофизиологией сердца. Способы оценки сократимости миокарда левого желудочка во время перфузии изолированного сердца теплокровных животных в эксперименте хорошо известны [22]: это и внутрижелудочковые баллоны, и тензодатчики. Состояние клапанного аппарата можно проверить на стенде гемо- или гидродинамическими пробами, наподобие той, которая осуществляется на завершающем этапе пластики митрального и трехстворчатого клапанов. Но здесь не эксперимент, и даже самая небольшая степень «косвенности» таких критериев может привести к трагедии. Вторая возникающая проблема – это отрицательное влияние на сердце (как и на любой изолированный орган) длительной экстракорпоральной перфузии. Было бы неверно и слишком упрощенно полагать, что раз во время такой перфузии нет ишемии, то она может осуществляться неопределенно долго [23]. Неизбежно возникающие проблемы в целом соответствуют таковым при искусственном кровообращении и еще усугубляются отсутствием целостного организма, поддерживающего гомеостаз.

Более перспективным представляется запуск сердца в теле донора (уже после констатации смерти) с помощью аппарата искусственного крово-

обращения [24]. В общем данная технология должна быть похожа на технологию изъятия почек у асистического донора. Только в последнем случае выполняется гемоперфузия органов брюшной полости (с добавлением органоконсервирующих растворов в перфузат), а при пересадке сердца предлагается начать полное искусственное кровообращение и искусственную вентиляцию легких у трупа (последнюю – исключительно для возобновления кровотока по сосудам малого круга кровообращения) [25]. Преимущества такого подхода следующие: возобновление перфузии сердца начнется быстрее, гемодинамика более близка к нормальной системной, за исключением преднагрузки, которую можно будет регулировать путем уменьшения венозного оттока в аппарат, также возможно выполнить коронарографию и Эхо-КГ (трансторакальную и транспищеводную) в стандартных проекциях/позициях. Также при этом будет осуществляться перфузия других органов, что позволит их также использовать для донорства.

Возможные протоколы работы с асистическими донорами сердца

Не претендуя на разработку и утверждение данных протоколов, выскажем только предположения, в каком направлении необходимо вести разработки таких протоколов.

Представляется, что сразу после констатации смерти у донора 5-й категории необходимо начать перфузию висцеральных полостей (брюшная, плевральные, полость перикарда) холодным (+4 °C) физиологическим раствором для максимально быстрого охлаждения сердца и других органов. Параллельно необходимо перевезти тело донора в операционную, выполнить мини-торакотомию для канюляции правого предсердия, а также доступ к бедренной артерии и ее канюляцию, после чего начать искусственное кровообращение по схеме «бедренная артерия – правое предсердие». Вариант с канюляцией бедренной вены может обсуждаться, однако необходимо экспериментально на трупах установить возможность венозного забора из бедренной вены. В отличие от регионарной перфузии органов брюшной полости для забора почек, здесь венозный отток, вероятно, будет недостаточным. Одновременно необходимо начать искусственную вентиляцию легких для возобновления легочного кровотока. В случае, если сердечная деятельность восстановится, необходимо выполнить транспищеводную Эхо-КГ и коронарографию (если последняя не выполнялась ранее), после чего есть некоторое время (на искусственном кровообращении), чтобы подготовиться к стандартному (для донора с мозговой смертью) способу эксплантации сердца и других органов.

Что касается доноров 4-й категории, то для них тот же подход может быть начат превентивно. Если донор с мозговой смертью гемодинамически нестабилен и существует высокая вероятность его перехода в категорию асистических доноров, то нет никаких технических и этических препятствий заранее выполнить доступ к бедренной артерии и даже подключить ЭКМО. Одной из проблем превентивного

подключения ЭКМО в этой ситуации является высокая стоимость расходных материалов.

Повторно укажем на поисковый характер данной теоретической работы, а не на разработку рекомендаций или инструкций. Это всего лишь размышления о том, в каком направлении необходимо работать.

Доноры 3-й категории могут быть использованы по упрощенному протоколу, поскольку их смерть ожидаема, и можно быстро выполнить эксплантацию сердца без необходимости искусственного кровообращения. Такой подход применяют там, где разрешена эвтаназия. В очередной раз, не комментируя моральную сторону данного мероприятия, хочется отметить, что уж если разрешено остановить жизнь человека, то представляется логичным выполнить эксплантацию органов до, а не после момента отключения аппаратов жизнеобеспечения. По крайней мере, это улучшит качество органов, и оно будет сопоставимым с теми, которые забираются у доноров с мозговой смертью. Мы категорически возражаем против любых действий, приводящих к появлению донора 3-й категории, и всячески поддерживаем запрет на данные технологии в Российской Федерации.

Заключение

Проанализировав все вышесказанное, становится очевидным, что пересадка сердца от асистических доноров может быть возможна только в очень редких случаях, с определенными рисками, превышающими таковые при использовании донора с мозговой смертью, и, наверное, только в тех случаях, когда тяжелое состояние реципиента не позволяет ждать другого донора, а имплантация устройств механической поддержки кровообращения по каким-либо причинам невозможна. В настоящее время такие причины по большей части носят немедицинский характер. Потенциальный реципиент должен быть осведомлен об особенностях донора и дать на это согласие [26].

Иногда в литературе, посвященной донорству сердца, можно встретить рассуждения о том, что если бы технология эксплантации сердец от асистических доноров была бы поставлена на поток, то это могло бы увеличить число трансплантаций на 10–12 % [27, 28]. При этом авторы указывают на то, что предполагаемая величина очень скромная. Учитывая, что анализу данной проблемы посвящена в большей степени западная и американская литература, можно предполагать, что авторы подразумевают использование доноров 3-й категории. Мы, в свою очередь, считаем, что и эта скромная цифра сильно завышена, и если исключить доноров 3-й категории, то она станет вообще очень низкой.

Понимая, что трансплантация сердца является жизнеспасающей технологией для больного с терминальной хронической сердечной недостаточностью, следует признать ее паллиативность. Полностью подавить иммунный ответ принципиально невозможно, а дефицит донорских органов будет всегда, какие бы расширенные критерии пригодности органов для донорства не вводились бы.

Редкие сообщения о результатах пересадки сердца от асистолических доноров [29] являются оптимистическими, однако в настоящее время их следует рассматривать, скорее, как успешные отдельные клинические случаи, а не рутинную технологию лечения терминальной ХСН. Во-первых, таковых клинических случаев очень немного; во-вторых, слишком непродолжительные сроки наблюдения прошли, чтобы оценивать отдаленные результаты. И, в-третьих, число асистолических доноров, чье сердце пригодно для трансплантации, крайне мало по вышеописанным причинам.

Не претендуя на истину в последней инстанции, хотелось бы предложить возможные решения данной проблемы. Первое – это использование имплантируемых систем механической поддержки кровообращения. Это не будущее, это уже давно настоящее, и результаты использования таких систем постоянно улучшаются. Необходимо дальнейшее их совершенствование. Уже сегодня в ряде стран такой метод лечения используется не только как мост к трансплантации сердца, но и как альтернатива [30]. Второе – улучшение качества оказания кардиологической и кардиохирургической помощи населению. Конечно, в настоящее время отсутствует радикальное этиологическое лечение дилатационной кардиомиопатии, которая часто становится показанием к пересадке сердца. Но некоторой доли трансплантаций сердца можно было бы вообще избежать, если больным с гиперлипидемией адекватнее контролировать уровень липопротеинов плазмы, больным с сахарным диабетом – тщательнее управлять гликемией, если бы все больные с острым коронарным синдромом своевременно подвергались бы чрескожному коронарному вмешательству. Чрезвычайно важно имеющим средние или высокие риски развития ишемической болезни сердца (ИБС) людям без клинических проявлений ИБС регулярно в ходе диспансерных осмотров проводить нагрузочные тесты для выявления безболевой ишемии, которая тоже может заканчиваться терминальной ХСН. Наконец, необходимо более активное лечение ОРВИ, тонзиллита, хронических инфекций, которое сможет уменьшить частоту возникновения миокардитов с соответствующими последствиями. Такой подход обеспечит уменьшение числа больных, нуждающихся в пересадке сердца. Справедливости ради, следует отметить, что в этом случае также уменьшится и число органных доноров.

Финансирование / Funding Acknowledgements

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 20-015-00552 А «Исследование механизмов влияния гипотермического кондиционирования на состояние миокарда и микроциркуляторного русла донорского сердца, полученного от асистолического донора». / The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation No 20-015-00552 A «Investigation of the mechanisms of the influence of hypothermic conditioning on the state of the myocardium and the microcirculation of the donor heart, obtained from an asystolic donor».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Habal MV, Garan AR. Long-term management of end-stage heart failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Jun;31(2):153–166. Doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.003.
2. Barten MJ, Schulz U, Beiras-Fernandez A, Berchtold-Herz M, Boeken U, Garbade J, Hirt S, Richter M, Ruhpawar A, Sandhaus T, Schmitto JD, Schönrrath F, Schramm R, Schweiger M, Wilhelm M, Zuckermann A. The clinical impact of donor-specific antibodies in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2018 Oct;32(4):207–217. Doi: 10.1016/j.trre.2018.05.002.
3. Sade RM. Brain death, cardiac death, and the dead donor rule. *J. S. C. Med. Assoc.* 2011;107:146–149.
4. Youn TS, Greer DM. Brain death and management of a potential organ donor in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2014 Oct;30(4):813–831. Doi: 10.1016/j.ccc.2014.06.010.
5. Döşemeci L, Yılmaz M, Cengiz M, Dora B, Ramazanoğlu A. Brain death and donor management in the intensive care unit: experiences over the last 3 years. *Transplant Proc.* 2004 Jan-Feb;36(1):20–21. Doi: 10.1016/j.transproceed.2003.11.050.
6. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, Neuberger J, Ploeg R. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int.* 2016 Jul;29(7):749–759. Doi: 10.1111/tri.12776.
7. Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 7–32. [Gautier SV, Khotmyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(3):7–32. (In Russ.).] Doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.
8. Виноградов В. Л. Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция // *Трансплантология.* – 2013. – Т. 4. – С. 15–23. [Vinogradov VL. Actual issues of organ donation. Introduction. The lecture. *Transplantology.* 2013;(4):15–23. (In Russ.).]
9. К вопросу классификации доноров с небьющимся сердцем / М. Ш. Хубутия, В. Л. Виноградов, В. А. Гуляев, А. В. Прокудин // *Трансплантология.* – 2012. – № 3. – С. 22–25. [Khubutia MSh, Vinogradov VL, Gulyaev VA, Prokudin AV. On the classification of non-heart-beating donors. *Transplantology.* 2012;3:22–25. (In Russ.).]
10. Sonin D, Papayan G, Chetu S, Minasian S, Kurapeev D, Petrishchev N, Galagudza M, Pochkaeva E, Vaage J. In vivo visualization and ex vivo quantification of experimental myocardial infarction by indocyanine green fluorescence imaging. *Biomedical Optics Express.* 2017;8(1):151–161.
11. Минасян С. М., Галагудза М. М., Дмитриев Ю. В. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2014. – Т. 13. № 3 (51). – С. 4–16. [Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YuV, Karpov AA, Bobrova EA, Krasichkov AS, Grigoriev EB, Vlasov TD. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014;13(3):4–16. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16.
12. Messer S, Page A, Axell R et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1311–1318.

13. Dorent R, Gandjbakhch E, Goéminne C, Ivanès F, Sebbag L, Bauer F, Epailly E, Boissonnat P, Nubret K, Amour J, Vermes E, Ou P, Guendouz S, Chevalier P, Lebreton G, Flecher E, Obadia JF, Logeart D, de Groote P. Assessment of potential heart donors: A statement from the French heart transplant community. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 Feb;111(2):126–139. Doi: 10.1016/j.acvd.2017.12.001.
14. Messer SJ, Axell RG, Colah S, White PA, Ryan M, Page AA, Parizkova B, Valchanov K, White CW, Freed DH, Ashley E, Dunning J, Goddard M, Parameshwar J, Watson CJ, Krieg T, Ali A, Tsui S, Large SR. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Dec;35(12):1443–1452. Doi: 10.1016/j.healun.2016.07.004.
15. Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2017;22:189–197.
16. Longnus SL, Mathys V, Dornbierer M et al. Heart transplantation with donation after circulatory determination of death. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:354–363.
17. Page A, Messer S, Large SR. Heart transplantation from donation after circulatory determined death. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2018;7:75–81.
18. Brant SM, Cobert ML, West LM et al. Characterizing cardiac donation after circulatory death: implications for perfusion preservation. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:2107–2113.
19. Van Raemdonck D, Keshavjee S, Levvey B, Cherikh WS, Snell G, Erasmus M, Simon A, Glanville AR, Clark S, D'Ovidio F, Catarino P, McCurry K, Hertz MI, Venkateswaran R, Hopkins P, Inci I, Walia R, Kreisel D, Mascaro J, Dilling DF, Camp P, Mason D, Musk M, Burch M, Fisher A, Yusen RD, Stehlik J, Cypel M; International Society for Heart and Lung Transplantation. Donation after circulatory death in lung transplantation-five-year follow-up from ISHLT Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Dec;38(12):1235–1245. Doi: 10.1016/j.healun.2019.09.007.
20. Saemann L, Guo Y, Ding Q, Zhou P, Karck M, Szabó G, Wenzel F. Machine perfusion of circulatory determined death hearts: A scoping review. *Transplant Rev (Orlando).* 2020 Jul;34(3):100551. Doi: 10.1016/j.trre.2020.100551.
21. Багненко С. Ф., Сенчик К. Ю., Скворцов А. Е. и др. Концепция перфузионной реабилитации донорских органов в трансплантологии // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова.* – 2010. – № 2. – С. 78–83. [Bagnenko SF, Senchik KYu, Skvortsov AE et al. Kontsepsiya perfuzionoi reabilitatsii donorskikh organov v transplantologii. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova.* 2010;2:78–83. (In Russ.)].
22. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // *Регуляр. кровообращение и микроциркуляция.* – 2009. – Т. 8, № 4 (32). – С. 54–59. [Minasian SM, Galagudza MM, Sonin DL, Zverev DA, Korolev DV, Dmitriev YuV, Vasilieva MS, Grigorova YuN, Vlasov TD. The technique of isolated rat heart perfusion. *Reg. Circ. Microcirc.* 2009;8(4):54–59. (In Russ.)].
23. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail.* 2018 Sep;11(9):e004905. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004905.
24. Van Raemdonck D, Rega F, Rex S, Neyrinck A. Machine perfusion of thoracic organs. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(Suppl 8):S910–S923. Doi: 10.21037/jtd.2018.02.85.
25. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(Suppl 6):S938–S945. Doi: 10.21037/jtd.2019.02.59.
26. Smith M, Dominguez-Gil B, Greer DM, Manara AR, Souter MJ. Organ donation after circulatory death: current status and future potential. *Intensive Care Med.* 2019 Mar;45(3):310–321. Doi: 10.1007/s00134-019-05533-0.
27. Messer S, Lannon J, Wong E et al. The Potential of Transplanting Hearts From Donation After Circulatory Determined Death (DCD) Donors Within the United Kingdom. *J. Heart Lung Transplant.* 2015;34:S275.
28. Noterdaeme T, Detry O, Hans MF et al. What is the potential increase in the heart graft pool by cardiac donation after circulatory death? *Transpl. Int.* 2013;26:61–66.
29. Messer S, Page A, Axell R et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1311–1318.
30. Pratt AK, Shah NS, Boyce SW. Left ventricular assist device management in the ICU. *Crit Care Med.* 2014 Jan;42(1):158–168. Doi: 10.1097/01.ccm.0000435675.91305.76.

Информация об авторах

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ИЭМ, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Процак Егор Сергеевич – лаборант-исследователь, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Боршев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией токсикологии, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: niskon@mail.ru.

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: carkis@yandex.ru.

Полешенко Яна Игоревна – ординатор, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Кутенков Алексей Анатольевич – зав. хирургическим отделением, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kutenkov@inbox.ru.

Дружининский Дмитрий Алексеевич – студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Усков Ивани Сергеевич – младший научный сотрудник, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivan.uskoff@yandex.ru.

Information about authors

Galagoudza Michael M. – Dr. of Sci. (Med.), professor, Director, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Protsak Egor S. – laboratory assistant Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Borshchev Yuri Yu. – Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of toxicology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: niskon@mail.ru.

Sarkis Minasian M. – Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Office, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: carkis@yandex.ru.

Poleschenko Yana I. – resident physician, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Kutenkov Alexey A. – chief of surgery department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kutenkov@inbox.ru.

Druzhininsky Dmitry A. – student Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Uskov Ivan S. – junior researcher, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, e-mail: ivan.uskoff@yandex.ru.

УДК 616-534.292

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-12-19

И. Н. МУШКАМБАРОВ¹, Н. Ф. БЕРЕСТЕНЬ²,
С. Б. ТКАЧЕНКО²

Клинико-инструментальные корреляции локальных упругоэластических свойств грудной аорты у пациентов с коронарным атеросклерозом

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
E-mail: loop182@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 05.06.20; принята к печати 17.08.20

Резюме

Введение. Данное исследование проведено в контексте работы по повышению эффективности эхокардиографии (Эхо-КТ) у пациентов с коронарным атеросклерозом путем оценки упругоэластических свойства грудной аорты современными ультразвуковыми технологиями. **Цель** – проанализировать корреляционные связи между ухудшением локальных упругоэластических свойств грудного отдела аорты, снижением фильтрационной функции почек, нарастанием степени гипертрофии левого желудочка, факторами риска ишемической болезни сердца у пациентов с коронарным атеросклерозом. **Материалы и методы.** В период с 2016 по 2019 г. обследованы 109 пациентов в возрасте от 39 лет до 82 лет, которые разделены на две группы по результатам инвазивной коронарографии: 64 пациента с коронарным атеросклерозом и 45 пациентов без коронарного атеросклероза. С помощью трансторакальной эхокардиографии получены коэффициент растяжимости, коэффициент податливости, модуль эластичности (жесткости) Петерсона, индекс жесткости восходящего отдела грудной аорты. Проведен анализ корреляционных связей между данными показателями, показателями факторов риска ИБС, индексом массы миокарда (ИММЛЖ), показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ). **Результаты.** В группе без коронарного атеросклероза – отрицательные корреляционные связи коэффициента податливости с ИММЛЖ ($r=-0,421$), положительные корреляционные связи модуля эластичности (жесткости) Петерсона и индекса жесткости с ИММЛЖ ($r=0,304$ и $r=0,397$). В группе с коронарным атеросклерозом отрицательные корреляционные связи коэффициента растяжимости с ИММЛЖ ($r=-0,331$), модуля эластичности (жесткости) Петерсона и индекса жесткости с СКФ ($r=-0,473$ и $r=-0,469$ соответственно). Положительные корреляционные связи у коэффициентов податливости и растяжимости с СКФ ($r=0,418$ и $r=0,473$), модуля эластичности (жесткости) Петерсона и индекса жесткости с ИММЛЖ ($r=0,331$ и $r=0,304$). **Заключение.** Исследование показывает взаимосвязь локальных упругоэластических свойств аорты, СКФ и степени гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с коронарным атеросклерозом и эффективность технологий Эхо-КТ в их оценке.

Ключевые слова: эхокардиография, упругоэластические свойства, грудная аорта, тканевой доплер, коронарный атеросклероз, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофия миокарда левого желудочка

Для цитирования: Мушкambarов И. Н., Берестень Н. Ф., Ткаченко С. Б. Клинико-инструментальные корреляции локальных упругоэластических свойств грудной аорты у пациентов с коронарным атеросклерозом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):12–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-12-19.

UDC 616-534.292

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-12-19

I. N. MUSHKAMBAROV¹, N. F. BERESTEN²,
S. B. TKACHENKO²

Clinical-instrumental correlations of local elastic properties of the thoracic aorta in patients with coronary atherosclerosis

¹ Botkin state hospital, Moscow, Russia

1, 2-nd Botkin's proezd, Moscow, Russia, 125284

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

2/1, str. 1, BARRIKANDNAY street, Moscow, Russia, 125993

E-mail: loop182@rambler.ru

Received 05.06.20; accepted 17.08.20

Summary

Introduction. This is part of research with aim of increasing the effectiveness of echocardiography in patients with coronary atherosclerosis by assessing local elastic properties of the thoracic aorta using modern ultrasound technologies. **Aim.** To analyze

correlations between deterioration of local elastic properties of the thoracic aorta, impairment of renal filtration function, severity of left ventricular hypertrophy and ischemic heart disease (IHD) risk factors in patients with coronary atherosclerosis. *Materials and methods.* From 2016 to 2019, 109 patients aged 39 to 82 years, who were divided into 2 groups according to the results of invasive coronarography, were examined: 64 patients with coronary atherosclerosis and 45 patients without coronary atherosclerosis. Using transthoracic echocardiography, the following were obtained: coefficient of distensibility, compliance coefficient, Peterson's elasticity modulus, stiffness index of the ascending thoracic aorta. Analysis of correlations between these indices, indicators of IHD risk factors, left ventricular mass index (LVMI), glomerular filtration rate (GFR) was done. *Results.* Group without coronary atherosclerosis showed negative correlations of compliance coefficient with LVMI ($r=-0.421$), positive correlations of Peterson's elasticity modulus and stiffness index with LVMI ($r=0.304$, $r=0.397$). Group with coronary atherosclerosis showed negative correlations of the coefficient of distensibility with LVMI ($r=-0.331$), Peterson's elasticity modulus and stiffness index with GFR ($r=-0.473$, $r=-0.469$). Positive correlations were found between coefficients of compliance and distensibility with GFR ($r=0.418$, $r=0.473$), Peterson's elasticity modulus and the stiffness index with LVMI ($r=0.33$, $r=0.304$). *Conclusion.* Research reveals relationship between the local elastic properties of the thoracic aorta, GFR and severity of LV hypertrophy in patients with coronary atherosclerosis and the effectiveness of echocardiographic technologies in their assessment.

Keywords: echocardiography, elastic properties, thoracic aorta, tissue doppler, coronary atherosclerosis, glomerular filtration rate, left ventricle hypertrophy

For citation: Mushkambarov I. N., Beresten N. F., Tkachenko S. B. Clinical-instrumental correlations of local elastic properties of the thoracic aorta in patients with coronary atherosclerosis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):11–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-12-19.

Введение

В настоящее время ухудшение упругоэластических свойств артерий рассматривается как неотъемлемая часть сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. По мнению ряда авторов [3, 4], ухудшение упругоэластических свойств аорты является не только причиной таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, хроническая почечная недостаточность, но и причиной таких сердечно-сосудистых осложнений, как инфаркт и инсульт. В силу того, что в настоящее время накоплены сведения о взаимосвязи степени ухудшения упругоэластических свойств грудного отдела аорты с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, отдельный интерес представляет оценка упругоэластических свойств аорты у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом [5]. Основной массив данных в структуре исследований упругоэластических свойств артерий принадлежит анализу скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Однако статистические данные об использовании в Российской Федерации СРПВ у пациентов с коронарным атеросклерозом, как и данные о распространении данной методики, отсутствуют. В нашем исследовании мы использовали возможности эхокардиографии (Эхо-КГ) для оценки стандартных локальных показателей упругоэластических свойств восходящего отдела грудной аорты, по-новому используя комбинацию тканевой цветовой доплерографии и стандартного М-режима.

Данное исследование проходило в контексте работы по повышению эффективности Эхо-КГ у пациентов с коронарным атеросклерозом путем оценки упругоэластических свойства грудной аорты современными ультразвуковыми технологиями. Ранее нами были опубликованы данные [6] о том, что ухудшение показателей упругоэластических свойств грудного отдела аорты ассоциировано с наличием коронарного атеросклероза. Упругоэластические свойства грудной аорты в работе исследовались по трем направлениями: стандартные локальные показатели упругоэластических свойств восходящего отдела грудной аорты (коэффициент растяжимости, коэффициент податливости, индекс эластичности

(жесткости) Петерсона, индекс жесткости), скоростные показатели движения ближней стенки восходящего отдела аорты (S – систолическое смещение, E – раннее диастолическое смещение, A – позднее диастолическое смещение), скорость распространения потока в нисходящей аорты, оцененная с помощью цветового М-режима. По мере анализа данных работы были выявлены корреляционные связи между ухудшением стандартных локальных показателей упругоэластических свойств восходящей аорты и его вероятными гемодинамическими последствиями – снижением фильтрационной функции почек, нарастание степени гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Скоростные показатели движения ближней стенки восходящего отдела аорты и скорость распространения потока в нисходящей аорте корреляционные связи со степенью гипертрофии ЛЖ и функцией почек не показали и в данное исследование включены не были.

Цель исследования – проанализировать корреляционные связи между ухудшением локальных упругоэластических свойств грудного отдела аорты, снижением фильтрационной функции почек, нарастанием степени гипертрофии левого желудочка, факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы исследования

Проведено обсервационное аналитическое поперечное клиническое исследование на базе отделений кардиохирургии и ультразвуковой диагностики ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ Москвы в период с 2016 по 2019 г. В исследование включены данные 109 пациентов, которые были госпитализированы в отделение кардиохирургии для проведения диагностической коронарографии либо плановой реваскуляризации миокарда. В течение госпитализации им проведена эхокардиография с оценкой локальных упругоэластических свойств восходящего отдела грудной аорты. При госпитализации для плановой реваскуляризации миокарда, условием было проведение эхокардиографии до реваскуляризации.

Критерии включения: подписанная форма информированного согласия; возраст 18 лет и старше; проведение инвазивной коронарографии в течение

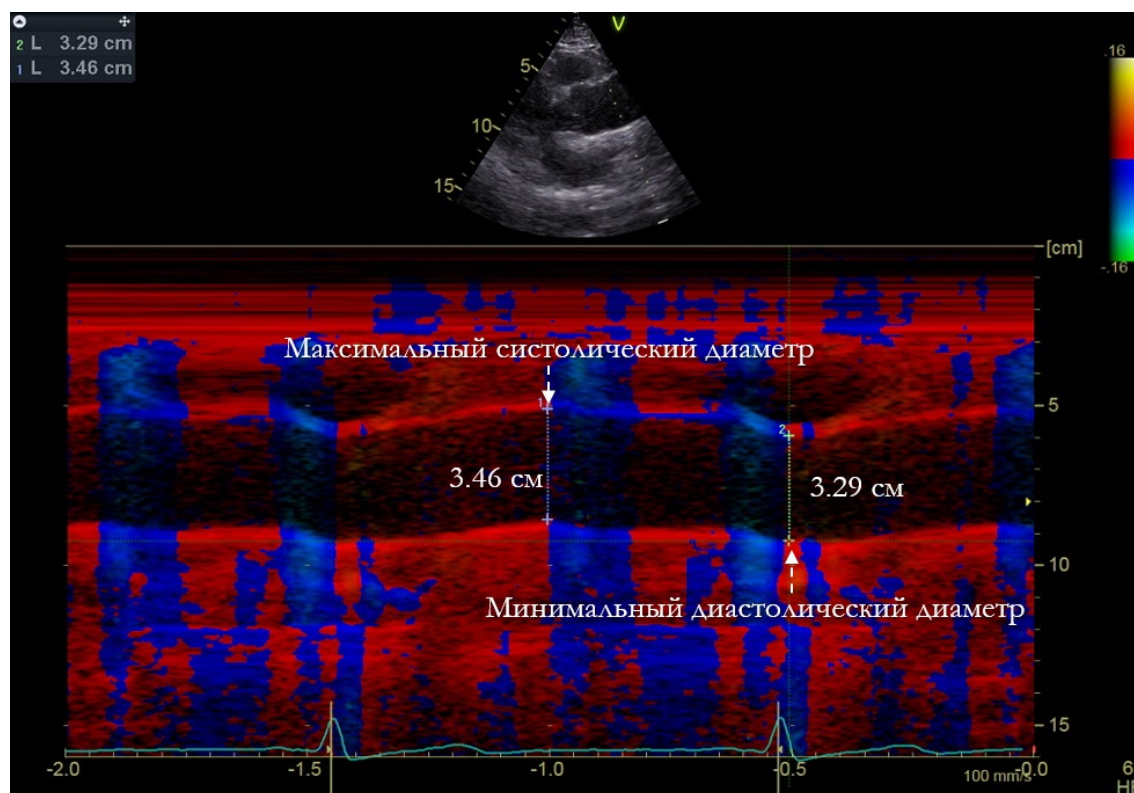


Рис. 1. Измерение максимального систолического и минимального диастолического диаметров. Восходящий отдел грудной аорты 3 см над уровнем аортального клапана (модифицированная парастеральная позиция по длинной оси)

Fig. 1. Measurement of maximal systolic and minimal diastolic diameters. Ascending aorta 3 cm above the level of the aortic valve (modified parasternal long axis view)

последних 6 месяцев. Критерии невключения: подтвержденные медицинской документацией осложнения коронарного атеросклероза, диагностированные в соответствии с международными рекомендациями (инфаркт миокарда); предшествующее оперативное лечение атеросклеротического поражения коронарных артерий; электрокардиостимуляция; постоянная форма фибрилляции предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки; неишемические кардиомиопатии; аневризма восходящего отдела аорты (>45 мм); наличие зон нарушения локальной сократимости в покое; фракция выброса в покое $<50\%$; врожденные пороки сердца (гемодинамически значимые); предшествующие операции на сердце (за исключением радиочастотной абляции); отсутствие данных инвазивной ангиографии; анамнестические данные о перенесенном гломерулонефрите, наследственном заболевании почек, мальформации, аутоиммунном заболевании с поражением почек, повторяющихся мочевых инфекциях, обструктивном нарушении уродинамики; прием препаратов, снижающих скорость клубочковой фильтрации (СКФ); сахарный диабет, диагностированный до поступления в стационар.

Всем пациентам была проведена стандартная трансторакальная эхокардиография, дополненная оценкой локальных упругоэластических свойств грудной аорты.

Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась в М-/В- и доплеровских режимах по стандартной методике на ультразвуковом сканере VIVID E90 (GE, США), Aloka prosound alpha 7 (Aloka,

Япония) с использованием матричного секторного фазированного датчика 1–4 МГц с синхронной записью монитрного отведения электрокардиограммы (ЭКГ). При Эхо-КГ используются стандартные эхокардиографические позиции [7].

Исследование восходящего отдела грудной аорты проводилось из модифицированной левой парастеральной позиции, используемой для исследования по длинной оси левого желудочка. Модифицированной левой парастеральной позицией называется позиция на одно межреберье выше стандартной парастеральной позиции по длинной оси левого желудочка. В сочетании М-режима и тканевой цветовой доплерографии измеряется максимальный систолический диаметр восходящего отдела грудной аорты (D_s) и минимальный диастолический диаметр восходящего отдела грудной аорты (D_d) за 3 последовательных сердечных цикла при скорости развертки 50–100 мм/с при параллельной записи ЭКГ с курсором, перпендикулярным к стенке сосуда. За диаметр принимается расстояние между внутренними поверхностями ближней и дальней стенок восходящего отдела грудной аорты. Максимальный систолический диаметр измеряется на границе перехода красного цвета тканевой цветовой доплерографии в синий, что отображает окончание движения и максимальное смещение восходящего отдела грудной аорты. Минимальный диастолический диаметр измеряется на границе перехода синего цвета тканевой цветовой доплерографии в красный, что отображает окончание движения и максимальное смещение восходящего

отдела грудной аорты. Измерение диаметра восходящего отдела грудной аорты проводится на участке на 3 см выше фиброзного кольца аортального клапана (рис. 1).

Особенностью нашего нового метода явилось определение точек для измерения максимального систолического и минимального диастолического диаметров восходящей аорты с помощью цветового тканевого доплера. Преимуществом данного метода является то, что с помощью визуализации направления движения стенок восходящей аорты можно напрямую наблюдать адаптацию восходящей аорты к колебанию давления, обусловленного интермиттирующим желудочковым выбросом, и, таким образом, выбрать наилучшие точки для измерения максимального и минимального диаметров. При традиционной ориентации на ЭКГ определяются электрические, а не механические систола и диастола, в случае с восходящей аортой не учитывается расстояние между точками электрической регистрации ЭКГ и измерением диаметров восходящей аорты, а следовательно, и разница во времени между фактом электрической систолы или диастолы левого желудочка и демпфированием восходящей аортой колебаний давления. Стоит также отметить, что в рутинной клинической практике синхронизация с ЭКГ используется далеко не всегда, что дает данной методике дополнительное преимущество.

У всех пациентов непосредственно перед эхокардиографией оценивался уровень клинического систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), определяемый по методу Короткова сфигманометром на плечевой артерии, в положении сидя, трижды, с интервалом 1 мин, учитывалось среднее значение АД. Далее рассчитывался уровень пульсового артериального давления (ПАД) по формуле: $ПАД = САД - ДАД$.

Используя полученные значения систолического и диастолического диаметра восходящего отдела грудной аорты, артериального давления, вычисляли стандартные показатели упругоэластических свойств аорты, предложенные на Первой Международной конференции согласия, прошедшей в Париже в 2000 г. под председательством М. Safar и Е. Frohlich: коэффициент растяжимости ($CD = 2\Delta D / (D_d \cdot \Delta P_d)$), коэффициент податливости ($CC = \pi \cdot (D_c^2 - D_d^2) / 4 \cdot \Delta P_d$), модуль эластичности (жесткости) Петерсона ($E_p = \Delta P_d \cdot D_d / \Delta D$), индекс жесткости ($SI = \ln(САД/ДАД) / [(D_c - D_d) / D_d]$) [8].

С помощью данных, полученных при проведении Эхо-КГ, рассчитывалась масса миокарда ЛЖ по формуле: $ММЛЖ = 0,8 - 1,04 \cdot [ТМЖП_d + КДР_3 + ТСЛЖ_d] \cdot 3 - КДР_3 + 0,6$. Далее рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{площадь поверхности тела (ППТ)}$ [7].

Используя лабораторные данные, скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам [9]:

$СКФ = 144 \cdot (\text{креатинин}/0,7) - 0,329 \cdot (0,993)^{\text{возраст}}$ (для женщин с уровнем креатинина ≤ 62 ммоль/л);

$СКФ = 144 \cdot (\text{креатинин}/0,7) - 0,329 \cdot (0,993)^{\text{возраст}}$ (для женщин с уровнем креатинина > 62 ммоль/л);

$СКФ = 141 \cdot (\text{креатинин}/0,7) - 0,411 \cdot (0,993)^{\text{возраст}}$ (для женщин с уровнем креатинина ≤ 80 ммоль/л);

$СКФ = 141 \cdot (\text{креатинин}/0,7) - 1,209 \cdot (0,993)^{\text{возраст}}$ (для женщин с уровнем креатинина > 80 ммоль/л).

Пациенты разделены на две группы по результатам инвазивной коронарографии: 64 пациента с коронарным атеросклерозом и 45 пациентов без ангиографических признаков коронарного атеросклероза. Дополнительная градация по степени поражения коронарных артерий в контексте данного исследования не проводилась по причине того, что необходимой точкой сопоставления мы выбрали наличие субстрата для ишемической болезни сердца – гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. В группу пациентов с коронарным атеросклерозом попали пациенты со стенозом $\geq 50\%$, который может быть субстратом ИБС. Создание дополнительных подгрупп по возрасту в данном исследовании не проводилось, так как для достоверности исследования был выбран «золотой стандарт» диагностики ИБС с наибольшей доказательной базой – инвазивная коронарография [10]. Пациенты для данного исследования отбирались клиническими специалистами по наличию показаний. Таким образом, пациенты без факторов риска ИБС в данное исследование не попадали. Выделение возраста как основы для формирования подгрупп дискриминировало бы воздействие остальных факторов риска. Поэтому возраст был включен в корреляционный анализ, а не в критерий формирования подгрупп. В то же время возраст в группах статистически значимо не различался, что создавало равные условия для анализа. Влияние медикаментозной терапии на показатели упругоэластических свойств грудной аорты не было предметом настоящего исследования, так как формат поперечного клинического исследования не позволяет выявлять медикаментозные влияния. Однако в нашем исследовании, по аналогии с нагрузочными тестами для верификации ИБС, перед проведением эхокардиографии пациенты выдерживали временной интервал без терапии.

Данные эхокардиографии, коронарографии, лабораторные данные вносили в регистр пациентов, который велся в программе «Microsoft Excel». Расчет показателей упругоэластических свойств также осуществляли с помощью программы «Microsoft Excel».

Одобрение на выполнение работы получено в Этическом комитете ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 8 от 10.10.2018 г.). Исследование выполнено в соответствии со стандартами принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica» (версии 12.0, StatSoft Inc., США). Ввиду неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для выявления

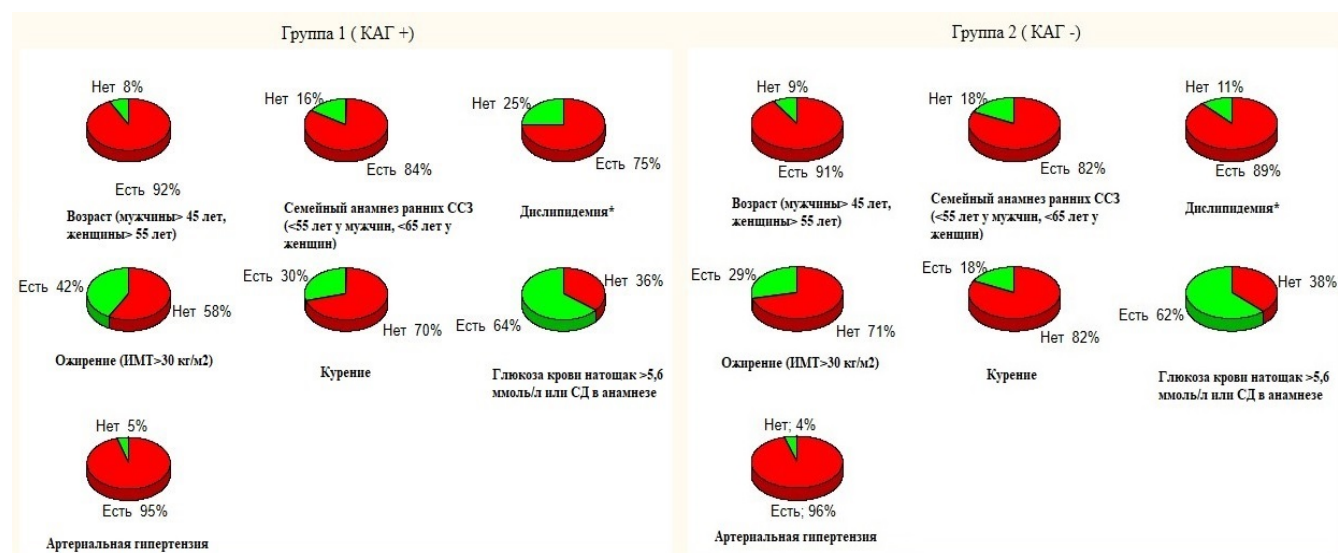


Рис. 2. Распространенность факторов риска в исследованных группах

Fig. 2. Frequency of CAD risk factors in groups

корреляционных связей применялся коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего были обследованы 109 пациентов, 50 женщин (46 %) и 59 мужчин (54 %), в возрасте от 39 лет до 82 лет (средний возраст – 65 ± 9 года, медиана – 66 лет).

В группе 1 из 64 пациентов: 41 мужчина (64 %) и 23 женщины (36 %). Средний возраст всей группы – 66 ± 8 лет (медиана 66 лет), средний возраст мужчин в группе – 65 ± 8 лет (медиана – 65 лет), средний возраст женщин в группе – 67 ± 8 лет (медиана – 68 лет). Среднее САД – 130 ± 16 мм рт. ст., среднее ДАД – 76 ± 9 мм рт. ст., среднее ПАД – 55 ± 14 мм рт. ст., средняя ППТ – $1,98 \pm 0,18$ м².

В группе 2 из 45 пациентов: 18 мужчин (40 %) и 27 женщин (60 %). Средний возраст всей группы – 64 ± 9 лет (медиана 66 лет), средний возраст мужчин – 60 ± 11 лет (62 года), средний возраст женщин – 66 ± 7 лет (медиана – 67 лет). Среднее САД – 130 ± 8 мм рт. ст., среднее ДАД – 77 ± 8 мм рт. ст., среднее – 54 ± 12 мм рт. ст. средняя – ППТ $1,93 \pm 0,21$ м².

Данные о распространенности факторов риска в исследованных группах показаны на рис. 2.

Ввиду того, что степень артериальной гипертензии зачастую попадает в диагноз на основании данных опроса пациента и его самостоятельных измерений, точность и условия которых неизвестны, данный фактор не был включен в анализ. Вместо этого были включены данные о показателях давления, которые были измерены исследователями и отвечали стандартам, описанным выше.

Так как данное исследование по своему дизайну и целям направлено не на сравнение показателей двух групп, а на анализ корреляционных связей в двух группах, значения показателей в данном исследовании не приведено. Разницу показателей в двух группах мы публиковали ранее [6].

По результатам Эхо-КГ был проведен анализ корреляционных связей между стандартными локальными показателями упругоэластических свойств восходящего отдела грудной аорты, показателями гипертрофии ЛЖ, показателем СКФ (таблица).

В группе пациентов без коронарного атеросклероза выявлены статистически достоверные отрицательные корреляционные связи коэффициента податливости с САД ($r = -0,316$), ПАД ($r = -0,415$), возрастом пациента ($r = -0,355$); коэффициента растяжимости с САД ($r = -0,436$), ПАД ($r = -0,568$), возрастом пациента ($r = -0,365$), ИММЛЖ ($r = -0,421$). Статистически достоверные положительные корреляционные связи выявлены у модуля эластичности (жесткости) Петерсона с САД ($r = 0,436$), ПАД ($r = 0,568$), возрастом пациента ($r = 0,365$), индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ ($r = 0,304$); индекса жесткости с ПАД ($r = 0,484$), возрастом пациента ($r = 0,383$), ИММЛЖ ($r = 0,397$).

В группе пациентов с коронарным атеросклерозом выявлены статистически достоверные отрицательные корреляционные связи коэффициента податливости с САД ($r = -0,403$), ПАД ($r = -0,415$), возрастом пациента ($r = -0,405$); коэффициента растяжимости – с САД ($r = -0,312$), ПАД ($r = -0,271$), возрастом пациента ($r = -0,344$), ИММЛЖ ($r = -0,331$); модуля эластичности (жесткости) Петерсона – с СКФ ($r = -0,473$); индекса жесткости – с СКФ ($r = -0,469$). Положительные статистически достоверные корреляционные связи в данной группе выявлены у коэффициента податливости с СКФ ($r = 0,418$); коэффициента растяжимости – с СКФ ($r = 0,473$); модуля эластичности (жесткости) Петерсона – с САД ($r = 0,312$), ПАД ($r = 0,271$), возрастом пациента ($r = 0,365$), ИММЛЖ ($r = 0,331$); индекса жесткости – с возрастом пациента ($r = 0,293$), ИММЛЖ ($r = 0,304$).

Корреляционные связи между стандартными локальными показателями упругоэластических свойств восходящего отдела грудной аорты и ДАД, общим холестерином, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридами, глюкозой крови, ИМТ не выявлены ни в одной из групп.

Корреляция ухудшения фильтрационной функции почек с ухудшением локальных стандартных

Анализ корреляционных связей показателей упругоэластических свойств восходящего отдела грудной аорты

Analysis of correlations of elastic properties of the ascending thoracic aorta

Показатель	Коэффициент податливости (CC), см·мм рт. ст. ⁻¹ ·10 ³		Коэффициент растяжимости (CD), мм рт. ст. ⁻¹ ·10 ⁻¹		Модуль эластичности (жесткости) Петерсона, мм рт. ст.		Индекс жесткости	
	группа 1 (КАГ+) n=64	группа 2 (КАГ-) n=45	группа 1 (КАГ+) n=64	группа 2 (КАГ-) n=45	группа 1 (КАГ+) n=64	группа 2 (КАГ-) n=45	группа 1 (КАГ+) n=64	группа 2 (КАГ-) n=45
Систолическое АД (САД), мм рт. ст.	-0,403*	-0,316*	-0,312*	-0,436*	0,312*	0,436*	0,115	0,263
Диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.	-0,146	0,176	-0,189	0,089	0,189	-0,089	-0,012	-0,262
Величина пульсового АД (ПАД)	-0,415*	-0,509*	-0,271*	-0,568*	0,271*	0,568*	0,147	0,484*
Возраст	-0,405*	-0,355*	-0,344*	-0,365	0,344*	0,365*	0,293*	0,383*
Общий холестерин, ммоль/л	-0,006	-0,116	-0,014	0,001	0,014	-0,001	-0,021	0,007
ЛПНП, ммоль/л	-0,002	-0,162	-0,022	-0,035	0,022	0,035	-0,006	0,026
ЛПВП, ммоль/л	-0,091	-0,029	0,135	0,043	-0,135	-0,043	-0,176	-0,038
Триглицериды, ммоль/л	-0,089	-0,088	-0,111	-0,147	0,111	0,147	0,066	0,155
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	0,012	-0,057	0,0328	-0,185	-0,033	0,185	-0,041	0,152
ИММЛЖ, г/м ²	-0,231	-0,153	-0,331*	-0,421*	0,331*	0,421*	0,304*	0,397
СКФ (CKD-EPI Creatinine Equation 2009), мл/мин/1,73 м ²	0,418*	0,269	0,473*	0,106	-0,473*	-0,106	-0,469*	-0,078
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	-0,015	-0,040	0,012	-0,045	0,078	0,045	-0,131	0,004

Примечание: * – статистическая достоверность ($p < 0,05$); ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

показателей упругоэластических свойств грудной аорты наблюдалась в группе пациентов с коронарным атеросклерозом и не наблюдалась в группе без коронарного атеросклероза. Корреляция нарастания степени гипертрофии ЛЖ с ухудшением данных показателей наблюдалась в обеих группах. В группе пациентов с коронарным атеросклерозом степень корреляции с выраженностью гипертрофии ЛЖ снижалась.

У нашего исследования есть два основных вывода. Во-первых, ухудшение Эхо-КГ показателей локальных упругоэластических свойств грудной аорты, ассоциированное с коронарным атеросклерозом, коррелирует со снижением СКФ. Во-вторых, данное ухудшение в меньшей степени ассоциировано с нарастанием степени гипертрофии ЛЖ у пациентов с коронарным атеросклерозом.

T. Woodard et al. [11] показали, что ухудшение упругоэластических свойств аорты может стать причиной снижения СКФ за счет чрезмерного увеличения пульсации потока, направленного в чувствительную почечную микроциркуляторную сеть. Наше исследование подтверждает взаимосвязь упругоэластических свойств аорты с СКФ, однако T. Woodard использовали для оценки упругоэластических свойств аорты СРПВ и не исследовали снижение функции почек у пациентов с коронарным атеросклерозом. D. Fukuda et al. [12] рассмотрели связь коронарного атеросклероза с ухудшением упругоэластических свойств через снижение коронарного кровотока. Наше исследование напрямую не рассматривало связь коронарного

атеросклероза и ухудшения локальных упругоэластических свойств грудной аорты, однако разница в корреляционных связях двух исследованных групп косвенно указывает на это.

B. Güngör et al. [13] использовали Эхо-КГ для оценки локальных упругоэластических свойств грудной аорты. Наше исследование подтверждает возможности Эхо-КГ в диагностике локальных упругоэластических свойств грудного отдела аорты. Однако B. Güngör et al. не оценивали корреляционные связи с СКФ и степенью гипертрофии ЛЖ и не использовали возможности цветового тканевого доплера для оценки диаметров. Также стоит отметить несколько существенных ограничений в исследовании B. Güngör et al. Отсутствие ИБС в контрольной группе не доказано так как этот вывод сделан на основании данных физикального осмотра, ЭКГ покоя и Эхо-КГ покоя, что не может полностью исключить ИБС. Исследование проведено на ограниченной выборке относительно молодых людей (средний возраст – 35 лет). Сделано это для исключения влияния возраста, гипертонической болезни и сахарного диабета на упругоэластические свойства аорты и определения «чистой корреляции ИБС и упругоэластических свойств аорты». Ограничение выборки в данном случае не отражает «чистой корреляции», а лишь элиминирует один из факторов риска нарушения упругоэластических свойств аорты. При анализе группы с ИБС: 20 % страдают артериальной гипертензией, 8 % – сахарным диабетом, а 78 % курят.

Таким образом, выборка ограничена относительно молодыми, в основном курящими людьми, что весьма специфично. Исследователями особо отмечается приблизительно равное число курящих в группах (78 % в группе с ИБС и 68 % в группе без ИБС), однако в группе с ИБС все перенесли инфаркт миокарда, который, с учетом возраста, часто является первым проявлением ИБС. Кажется вероятным, что в контрольной группе пациенты еще просто не перенесли свое первое проявление ИБС, а необходимые диагностические исследования для исключения ИБС проведены не были. Также единицы измерения показателей локальных упругоэластических свойств не соответствовали рекомендованным на Первой Международной конференции согласия, прошедшей в Париже в 2000 г. под председательством М. Safar и Е. Frohlich [8].

Причиной развития гипертрофии ЛЖ считают длительные гемодинамические и нейрогуморальные нарушения при артериальной гипертензии [14]. Е. В. Плохова и др. [15] указывают на возможность возрастного характера гипертрофии ЛЖ без значимой артериальной гипертензии. И артериальная гипертензия, и возраст являются факторами, ухудшающими упругоэластические свойства аорты. В то же время ухудшение упругоэластических свойств может стать причиной систолической артериальной гипертензии [2, 3]. Наше исследование подтверждает взаимосвязь упругоэластических свойств и степени гипертрофии миокарда ЛЖ. Снижение степени корреляции у пациентов с коронарным атеросклерозом может быть связано с достижением некоего уровня ухудшения, после которого гемодинамические нарушения далее не прогрессируют, как и их гемодинамические последствия. Однако данное предположение требует дополнительных исследований.

Дизайн поперечного клинического исследования позволяет нам установить ассоциированность, но не позволяет установить причинно-следственную связь между ухудшением локальных упругоэластических свойств грудного отдела аорты, СКФ и коронарным атеросклерозом. Также исследование не может рекомендовать использование в клинической практике данных показателей локальных упругоэластических свойств грудной аорты для оценки риска или степени выраженности поражения почек или степени прогрессирования гипертрофии ЛЖ.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают взаимосвязь упругоэластических свойств аорты, СКФ и степени гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с коронарным атеросклерозом. Широкодоступные технологии Эхо-КГ показывают эффективность в оценке локальных упругоэластических свойств восходящего отдела аорты. Их использование позволит соотносить данные показатели с другими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Требуется дополнительные исследования для оценки причинно-следственной связи между упругоэластическими свойствами грудной аорты, СКФ и коронарным атеросклерозом.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Lee JG, Joo SJ. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J Intern Med.* 2019;34(3):504–506. Doi: 10.3904/kjim.2019.110.
2. Cecelja M, Chowienzyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease.* 2012;1(4):1–10. Doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
3. Cheol UC, Eun BP, Soon YS, Jin WK, Eung JK, Seung-Woon R, Hong SS, Dong JO, Chang GP. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *American Journal of Hypertension.* 2007;20(11):1163–1169. Doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.07.004.
4. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2017;109(3):253–258. Doi: 10.36660/ijcs.20190068.
5. Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. *Available Methods and Clinical Application. Front Cardiovasc Med.* 2018;5:64. Doi: 10.3389/fcvm.2018.00064.
6. Мушкамбаров И. Н., Берестень Н. Ф., Ткаченко С. Б. и др. Современные возможности эхокардиографии в обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца // *Соврем. проблемы науки и образования.* – 2020. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29600> (дата обращения: 11.04.2020). [Mushkambarov IN, Beresten NF, Tkachenko SB, Romanov SN, Kolesnikov VN. Modern Opportunities of echocardiography in the examination of patients with coronary heart disease. *Modern problems of science and education.* 2020;2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29600> (accessed 11.04.2020). (In Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.29600.
7. Отто К. Клиническая эхокардиография: практ. рук. / пер. с англ.; под ред. М. М. Галагудзы, Т. М. Домницкой, М. М. Зеленикина, Т. Б. Кулагиной, В. С. Никуфорова, В. А. Сандрикова. – М.: Логосфера, 2019. – 1352 с. [Otto K. *Klinicheskaya ekhokardiografiya: prakticheskoe rukovodstvo.* Perevod s angl.; pod redaktsiei Galagudza M. M., Domnitskaya T. M., Zelenikin M. M., Kulagina T. Yu., Nikiforov V. S., Sandrikov V. A. Moscow, Logosfera, 2019:1352. (In Russ.)].
8. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *American journal of hypertension.* 2002;15(5):426–44. Doi: 10.1016/s0895-7061(01)02319-6.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. Doi: 10.7326/0003-4819-155-6-201109200-00024.
10. Masoud AM, Topping WT, Lynch ML. Diagnostic yield and accuracy of CT coronary angiography compared to invasive coronary angiography: real world data from a district general hospital in the United Kingdom. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging.* 2020;21(1):319–865. Doi: 10.1093/ehjci/jez319.865.
11. Woodard T, Sigurdsson S, Gotal JD, Torjesen AA, Inker LA. Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(5):1181–1187. Doi: 10.1681/asn.2014050450.
12. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kamimori K, Tanaka A, Kawarabayashi

T, Yoshikawa J. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2006;92:759–762. Doi: 10.1136/hrt.2005.067934.

13. Güngör B, Yılmaz H, Ekmekçi A, Özcan KS, Tijani M, Osmonov D, Karatas B, Alper AT, Mutluer FO, Gürkan U, Bolca O. Aortic stiffness is increased in patients with premature coronary artery disease: A tissue Doppler imaging study. *Journal of Cardiology*. 2014;63(3):223–229. Doi: 10.1016/j.jjcc.2013.08.008.

14. Барсуков А. В., Багаева З. В., Пронина Е. В. и др. Гипертрофия левого желудочка при эссенциальной гипертензии: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения // *Артер. гипертензия*. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 436–439. [Barsukov AV, Bagaeva ZV, Pronina EV, Kizyshin VP, Lokshina TR, Shustov SB. Left ventricular hypertrophy in essential hypertension: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2009;15(4):436–439. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-4-436-439.

15. Плохова Е. В., Акашева Д. У., Ткачева О. Н. и др. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 52–57. [Plokhova EV, Akasheva DU, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, Pykhtina VS, Agaltsov MV, Sharashkina NV, Brailova NV, Skvortsov DA, Boytsov SA. Age-related left ventricle myocardial remodeling: is there a link with normal aging? *Cardiovascular Therapy and Prevention*.

2015;14(2):52–57. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2015-2-52-57.

Информация об авторах

Мушкамбаров Илья Николаевич – врач отделения ультразвуковой диагностики, ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия, e-mail: loop182@rambler.ru.

Берестень Наталья Федоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, e-mail: nberesten@yandex.ru.

Ткаченко Сергей Борисович – чл.-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, e-mail: nberesten@yandex.ru.

Authors information

Mushkambarov Ilya N. – MD, Ultrasound diagnostic department, Botkin Hospital, Moscow, Russia, e-mail: loop182@rambler.ru.

Beresten Natalya F. – MD, PHD, Chair of clinical physiology and functional diagnostic, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: nberesten@yandex.ru.

Tkachenko Sergey B. – MD, PHD, Head of chair of clinical physiology and functional diagnostic, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia, e-mail: nberesten@yandex.ru.

УДК [616.12-089]

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-20-28

Н. С. БУНЕНКОВ¹, В. В. КОМОК¹, С. А. БЕЛЫЙ¹,
А. В. СОКОЛОВ², В. И. ЛУКАШЕНКО¹, А. С. НЕМКОВ¹,
Г. Г. ХУБУЛАВА¹

Роль тропонина I в выборе хирургической тактики после операций коронарного шунтирования (по результатам исследования AMIRI-CABG)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
E-mail: bunenkov2006@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.05.20; принята к печати 17.08.20

Резюме

Введение. Коронарное шунтирование является признанным методом лечения ишемической болезни сердца. Однако, интраоперационное ишемически-реперфузионное повреждение миокарда может повлиять на исходы хирургического исследования, особенно если оно связано с дисфункцией шунтов. В настоящий момент отсутствуют данные о точном пороговом уровне тропонина I, ассоциированного с дисфункцией шунтов после коронарного шунтирования. **Цель** – изучить связь повышения тропонина I с вероятностью тромбоза шунтов. **Материалы и методы.** В ходе одноцентрового нерандомизированного проспективного исследования с участием 336 пациентов, поступивших для планового оперативного лечения ишемической болезни сердца, оценена роль повышения тропонина I в выборе хирургической тактики после операций коронарного шунтирования в трех группах наблюдения: коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (n=181), с искусственным кровообращением (n=128), в условиях параллельного искусственного кровообращения (n=27). **Результаты.** У пациентов с сердечным индексом более 2,2 средняя концентрация тропонина I превышала норму почти в 100 раз во всех группах наблюдения: 0,5 нг/мл в группе без искусственного кровообращения и 4,5 нг/мл в группе с искусственным кровообращением. У пациентов с сердечным индексом <2,2 концентрация тропонина I после операции была более чем в 2 раза выше, чем у пациентов с сердечным индексом >2,2, и составила 1,6 нг/мл в группе без искусственного кровообращения, 13 нг/мл в группе с искусственным кровообращением. При тромбозе шунта концентрация тропонина I после операций коронарного шунтирования без искусственного кровообращения составила 1,6 нг/мл, после операций с искусственным кровообращением – 25,8 нг/мл. **Выводы.** Концентрация тропонина I имеет значение в определении хирургической тактики после операции коронарного шунтирования. Применение интраоперационного ультразвукового исследования шунтов с оценкой кровотока по данным доплерографии и визуализацией зоны стеноза, в случае наличия такового, может быть рекомендовано с целью своевременного определения хирургической тактики после коронарного шунтирования.

Ключевые слова: коронарное шунтирование на работающем сердце, коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, тропонин I

Для цитирования: Буненков Н. С., Комок В. В., Белый С. А., Соколов А. В., Лукашенко В. И., Немков А. С., Хубулава Г. Г. Роль тропонина I в выборе хирургической тактики после операций коронарного шунтирования (по результатам исследования AMIRI-CABG). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(4):20–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-20-28.

UDC [616.12-089]

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-20-28

BUNENKOV N. S.¹, KOMOK V. V.¹, BELIY S. A.¹,
SOKOLOV A. V.², LUKASHENKO V. I.¹, NEMKOV A. S.¹,
KHUBULAVA G. G.¹

Role of troponin I in choice of surgical approach after coronary artery bypass grafting (according to AMIRI-CABG Trial)

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia
12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, Russia, 197376
E-mail: bunenkov2006@gmail.com

Received 22.05.20; accepted 17.08.20

Summary

Introduction. Coronary artery bypass grafting is worldwide accepted method of treatment of ischemic heart disease. Nevertheless, intraoperative ischemic-reperfusion injury, especially when associated with graft dysfunction, could influence on surgical outcomes. There is no data about precise cut-off level of troponin I associated with graft failure after coronary artery bypass

grafting. *Aim* – to evaluate relationship between troponin I elevation and probability of graft thrombosis. *Materials and methods.* During single-center non-randomized clinical trial involving 336 patients, admitted for elective coronary artery bypass grafting, role of troponin I level for surgical approach after coronary artery bypass grafting was evaluated in three groups: off-pump, n=181, on-pump, n=128 and pump-assisted (with cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping), n=27. *Results.* In patients with cardiac index >2.2, troponin I level exceeded the upper reference limit by almost 100 times: 0.5 ng/ml in off-pump group, 4.5 ng/ml in on-pump group. In patients with cardiac index <2.2, troponin I level was more than 2 times higher than in patients with cardiac index >2.2 and amounted to 1.6 ng/ml in off-pump group and 13 ng/ml in on-pump group. In patients with graft thrombosis, troponin I level was 1.6 ng/ml in off-pump group and 25.8 ng/ml in on-pump group. *Conclusion.* Troponin I level has an important role in choice of surgical approach after coronary artery bypass grafting. Intraoperative ultrasound examination of grafts with assessment of blood flow according to Doppler sonography and visualization of the stenotic area, if any, could be recommended for early diagnosis of graft failure and choice of surgical approach after coronary artery bypass grafting.

Keywords: off-pump coronary artery bypass grafting, on-pump coronary artery bypass grafting, troponin I

For citation: Bunenkov N. S., Komok V. V., Belyi S. A., Sokolov A. V., Lukashenko V. I., Nemkov A. S., Khubulava G. G. Role of troponin I in choice of surgical approach after coronary artery bypass grafting (according to AMIRI-CABG Trial). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):20–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-20-28.

Введение

Операция коронарного шунтирования является признанным и эффективным методом лечения ишемической болезни сердца при многососудистом поражении коронарного русла.

Тем не менее остается нерешенной проблема ранней дисфункции шунтов. В исследовании, выполненном в НМИЦ ССХ им. А. В. Бакулева с участием 600 пациентов, было показано, что из 1368 шунтов, наложенных опытными кардиохирургами, 13,6 % шунтов к моменту окончания операции имели серьезную дисфункцию, что потребовало интраоперационной коррекции. 6,7 % шунтов имели серьезную дисфункцию (гемодинамически значимый стеноз или окклюзию), несмотря на попытки хирургической коррекции. Таким образом, проходимость шунтов к моменту операции составила 93,3 % [1]. Несмотря на очевидные ангиографические находки, закрытие шунтов часто происходит бессимптомно и не всегда влияет на летальность [2]. В исследовании с участием 54 804 пациентов в Швеции коронарография после коронарного шунтирования (КШ) потребовалась в 18 % случаев. Из тех пациентов, у которых выявили дисфункцию шунтов, в 9 % случаях потребовалась коррекция проходимости венозных шунтов, и в 15 % случаев – маммарного шунта.

По данным ряда исследований [3], частота дисфункции коронарных шунтов сразу после КШ в среднем составляет около 12 %. С 2010 г. European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) и European Society of Cardiology (ESC) рекомендует выполнять послеоперационную оценку проходимости шунтов [4]. Безусловно, коронарография дает однозначное представление о проходимости шунтов, однако ее выполнение всем пациентам после КШ вряд ли целесообразно. Согласно данным метаанализа 9 исследований с общим числом 39 266 пациентов [5], 3,6 % пациентов имели признаки ишемии миокарда после КШ, что потребовало выполнения коронарографии или интервенционного лечения. Критериями диагностики послеоперационной ишемии миокарда были повышение концентрации тропонина I, в сочетании с ишемическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и нестабильной гемодинамикой на фоне адекватной инотропной поддержки [5]. Дисфункция шунта может сопровождаться периоперационным повреждением миокарда [6, 7]. В диагностике повреждения миокарда важную роль играет тропонин I [3]. Однако

сообщаются разнородные данные об интерпретации степени повышения тропонина I после операций КШ [3]. Возможной причиной таких результатов может быть появление новых поколений тест-систем разных производителей с различными пороговыми уровнями диагностики клинически значимого повреждения миокарда [8]. Уточнение данных о концентрации тропонина I после операций КШ, в том числе в случае дисфункции шунта, может прояснить роль тропонина I в тактике ведения пациентов после КШ.

Цель – определить роль степени повышения концентрации тропонина I в выборе хирургической тактики после коронарного шунтирования.

Задачи: определить концентрации тропонина I у пациентов с доказанным тромбозом шунта после коронарного шунтирования и сравнить с концентрацией тропонина I у пациентов без признаков тромбоза шунта.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты (n=336), поступившие в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова для планового оперативного лечения ишемической болезни сердца с многососудистым поражением коронарного русла за период с 2016 по 2019 г. Критерии включения в исследование: наличие ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения III–IV ф. к.) с доказанным многососудистым поражением коронарных артерий, согласие пациента. Критерии исключения: отказ пациента, наличие патологии клапанов сердца, острый коронарный синдром.

Тип исследования: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование одобрено Локальным этическим комитетом и утверждено Ученым советом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, имеет регистрацию в международном регистре клинических исследований U. S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489 «Assessment of myocardial ischemic-reperfusion injury during off- and on-pump CABG (AMIRI – CABG)», выполнено в рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, грант по теме «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018 г.)». Пациенты были распределены по трем группам наблюдения: КШ без искусственного кровообращения (ИК) (n=181), КШ с ИК (n=128), КШ на параллельном ИК (n=27).

Операции КШ с ИК выполняли в плановом порядке, по стандартной методике, через срединную стернотомию. Использовали аппарат искусственного

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов

Table 1

Baseline characteristics of patients

Показатель	КШ без ИК, n=175 (181)*	КШ с ИК, n=128	КШ на пар. ИК, n=33 (27)**	p
Возраст, лет, ср. ± std. откл.	63,5±7,3	63,5±7,13	64,3±8,95	>0,05
Пол:				
мужской	78,3 %	74,2 %	74,10 %	0,67
женский	21,7 %	25,8 %	25,90 %	
Syntax Score II	41,35 [32,7–50,80]	42,25 [31,1–49,9]	43,5 [34,5–53,6]	0,62
Euroscore II	1,03 [0,74–1,46]	0,97 [0,63–1,55]	0,79 [0,63–1,41]	0,31
Индекс Charlson/ Deyo	5 [4–7]	5 [4–6]	5 [4–6]	0,11
ФВ (по Симпсону) до операции (%)	62,0 [55,0–67,0]	62 [59–66]	63 [55–65]	0,9

Исходные значения тропонина I до операции, нг/мл

Медиана, нижний и верхний квартиль	0,0075 [0,003–0,018]	0,014 [0,007–0,025]	0,014 [0,0045–0,06]	0,09
------------------------------------	-------------------------	------------------------	------------------------	------

Основные характеристики оперативного вмешательства

Длительность операции, мин	290 [250–330]	330 [300–363]	335 [290–355]	
Длительность пережатия аорты, мин	0	72 [61–82]	0	
Длительность ИК, мин	0	136 [114–154]	137 [117–169]	
Среднее число шунтов	3	3	3	

Примечание: индекс Charlson/Deyo – индекс коморбидности, позволяет учесть сопутствующую патологию. КШ на пар. ИК – коронарное шунтирование в условиях параллельного ИК (без пережатия аорты); ср. – среднее, std. откл. – стандартное отклонение; ФВ – фракция выброса. Указаны значения медианы [нижний квартиль – верхний квартиль]; * – в скобках указано число операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия; ** – в скобках указано число операций, запланированных с параллельным ИК.

кровообращения HL-20 фирмы *Maquet* и одноразовый контур аппарата искусственного кровообращения с оксигенатором Affinity Fusion фирмы *Medtronic*. Подключение экстракорпорального контура ИК производилось по схеме «аорта – правое предсердие – нижняя полая вена» (одна двухступенчатая канюля). Заполнение аппарата: маннитол 15 % – 200 мл, гелофузин – 500 мл, стерофундин – 500 мл, NaHCO₃ 5 %-й – 50 мл, транексам – 20 мл, антибиотик 2 г, гепарин – 2 мл, инсулин – 10 Ед, дексаметазон – 24 мг. Искусственное кровообращение проводилось либо в режиме гипотермии при температуре 32,0 °С с пережатием аорты (группа 2), либо в нормотермических условиях (36,6 °С) без пережатия аорты (группа 3). В группе 3 во время параллельного ИК при наложении шунтов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer фирмы *Medtronic*.

В случае необходимости пережатия аорты, для остановки сердечной деятельности и защиты миокарда использовалась кровяная кардиоплегия (2–6 °С) с добавлением глюкозы (5 % – 250 мл), хлорида калия (10 % – 30 мл), сульфата магния (25 % – 20 мл) и лидокаина (10 % – 2 мл). После первого введения (антеградно в корень аорты (2/3 объема) и ретроградно (1/3 объема) через катетеризированный коронарный синус) и остановки сердечной деятельности подача раствора производилась каждые 15 мин в течение срока пережатия аорты, а после наложения дистальных анастомозов – дополнительно по шунтам. Перед снятием зажима с

аорты проводилась подача согретой до 36,0 °С оксигенированной крови («hot shot») антеградно и через наложенные шунты в течение 3–4 мин.

Операции без ИК выполнялись в плановом порядке, по стандартной методике, через срединную стернотомию. При наложении шунтов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer фирмы *Medtronic*.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся маммарно-коронарный анастомоз на переднюю межжелудочковую артерию.

Оценка ишемически-реперфузионного повреждения выполнялась с помощью определения концентрации тропонина I до операции, к концу операции коронарного шунтирования, а также на 1-е, 2-е, 3-и, 4–5-е сутки после КШ. Концентрацию тропонина I определяли с помощью прибора Pathfast Compact immuno-analyzer. Тромбоз шунта считался доказанным в случае выявления соответствующих признаков по данным послеоперационной коронарографии. Послеоперационную коронарографию выполняли в случае подозрения на инфаркт миокарда 5-го типа (согласно действующим критериям диагностики, предложенным Европейским обществом кардиологов в 2017 г.) [3]. Снижение сердечного индекса менее 2,2, определенного инвазивным методом, расценивалось как прогностически неблагоприятное [9].

Статистическая обработка данных. Все исследуемые параметры проверялись на нормальное

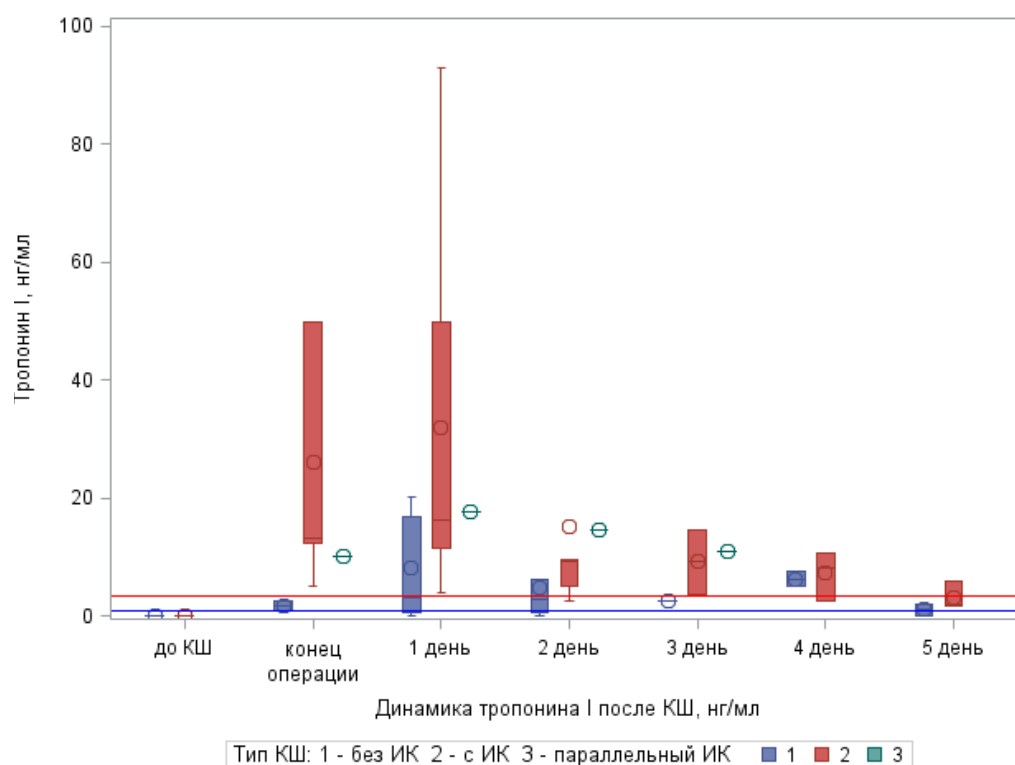


Рис. 1. Динамика тропонина I у пациентов с признаками тромбоза шунта по данным коронарографии после коронарного шунтирования: КШ – коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; голубая горизонтальная линия – 20 ВРП (1 нг/мл); красная горизонтальная линия – 70 ВРП (3,5 нг/мл); ВРП – верхний референтный предел

Fig. 1. Dynamic of troponin I in patients with graft thrombosis after coronary bypass grafting according to coronary angiography: КШ – coronary artery bypass grafting; без ИК – off-pump coronary artery bypass grafting; с ИК – on pump coronary artery bypass grafting; параллельный ИК – pump-assisted coronary artery bypass grafting; тропонин I, нг/мл – troponin I, ng/ml. Blue line – 20 URL (1 ng/ml), red line – 70 URL (1.5 ng/ml); URL – upper reference limit

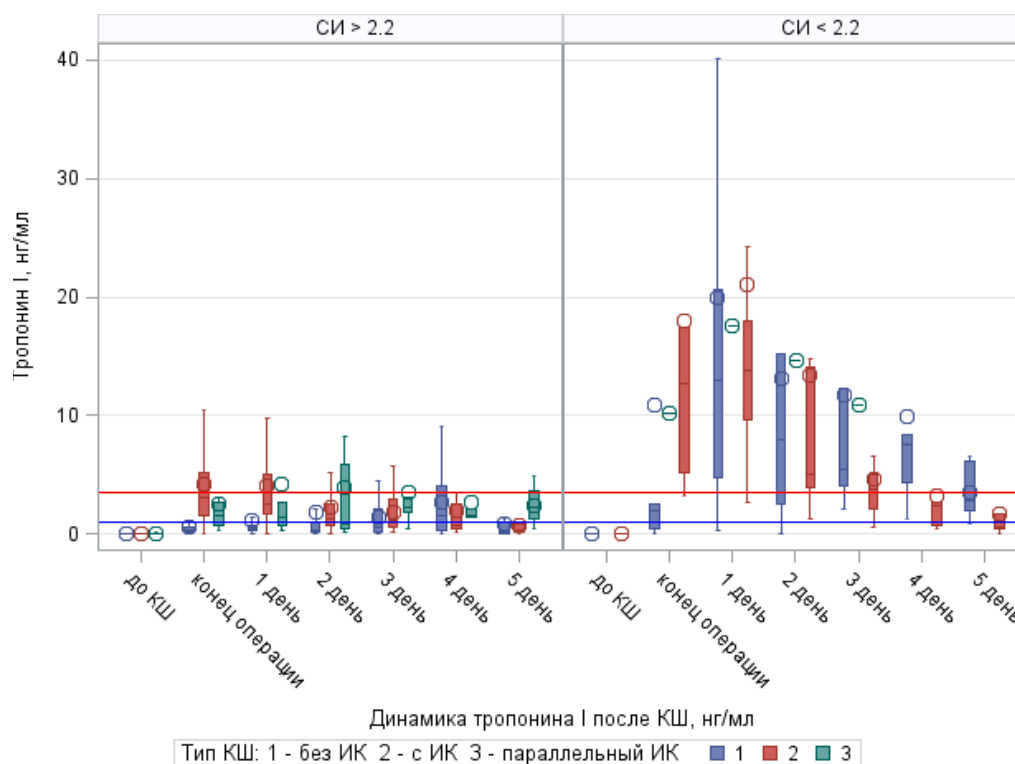


Рис. 2. Динамика тропонина I после коронарного шунтирования: КШ – коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; СИ – сердечный индекс; голубая горизонтальная линия – 20 ВРП (1 нг/мл); красная горизонтальная линия – 70 ВРП (3,5 нг/мл); ВРП – верхний референтный предел

Fig. 2. Dynamic of troponin I in patients after coronary bypass grafting according to coronary angiography: КШ – coronary artery bypass grafting; без ИК – off-pump coronary artery bypass grafting; с ИК – on pump coronary artery bypass grafting; параллельный ИК – pump-assisted coronary artery bypass grafting; тропонин I, нг/мл – troponin I, ng/ml; СИ – cardiac index; Blue line – 20 URL (1 ng/ml), red line – 70 URL (1.5 ng/ml); URL – upper reference limit

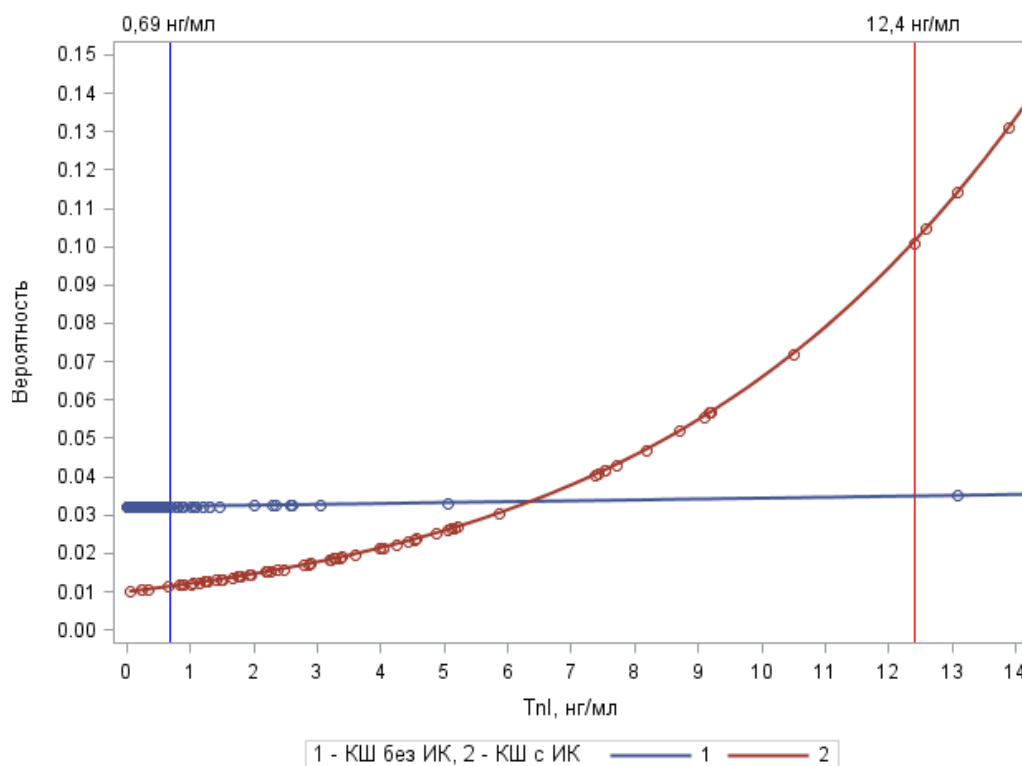


Рис. 3. Вероятность тромбоза шунта в зависимости от концентрации тропонина I после коронарного шунтирования: КШ – коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; вертикальные линии обозначают пороговые значения концентрации тропонина I (TnI), превышение которых ассоциировано с клинически значимой вероятностью тромбоза шунта

Fig. 3 Probability of graft thrombosis depending on troponin I level after coronary artery bypass grafting: КШ без ИК – off-pump coronary artery bypass grafting, КШ с ИК – on pump coronary artery bypass grafting; вероятность – probability, TnI – troponin I, ng/ml. Vertical lines show cut-off points

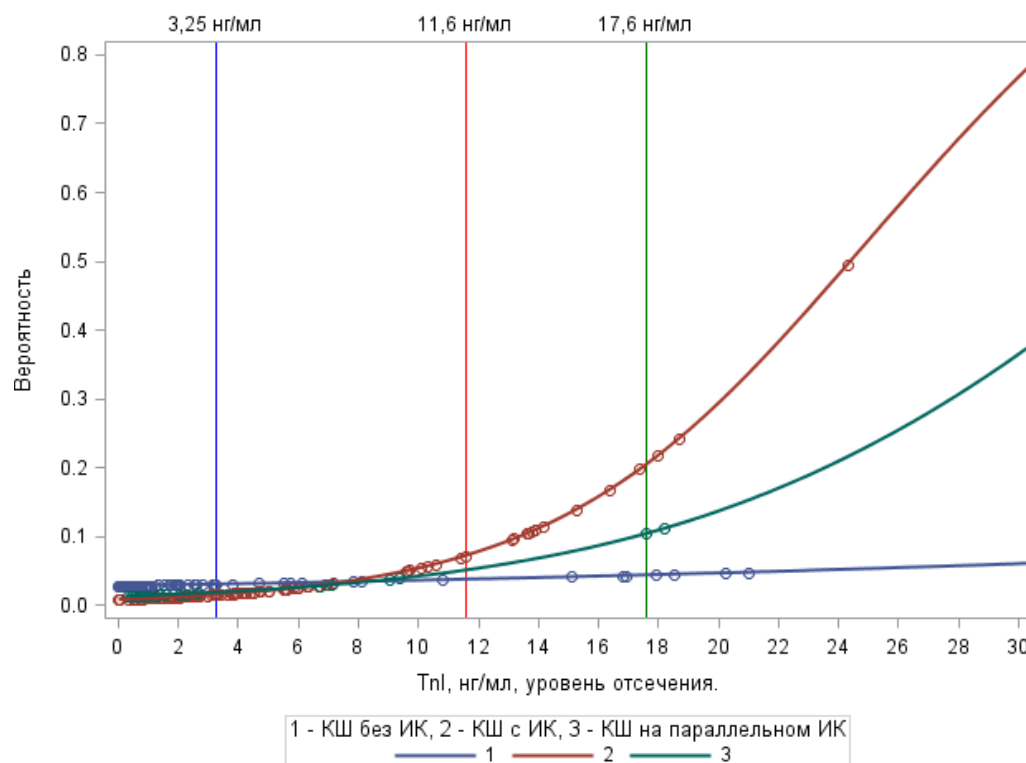


Рис. 4. Вероятность тромбоза шунта в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после коронарного шунтирования: КШ – коронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение; вертикальные линии обозначают пороговые значения концентрации тропонина I (TnI), превышение которых ассоциировано с клинически значимой вероятностью тромбоза шунта

Fig. 4. Probability of graft thrombosis depending on troponin I level 1st postoperative day after coronary artery bypass grafting: КШ без ИК – off-pump coronary artery bypass grafting; КШ с ИК – on pump coronary artery bypass grafting; КШ на параллельном ИК – pump assisted coronary artery bypass grafting, Вероятность – probability, TnI – troponin I, ng/ml, TnI – troponin I, ng/ml, уровень отсечения – cut-off point. Vertical lines show cut-off points

Таблица 2

Характер изменений инструментальных данных у пациентов после коронарного шунтирования

Table 2

Changes according instrumental studies in patients after coronary artery bypass grafting

Показатель, %	Пациенты с признаками тромбоза шунта (n=13)	Пациенты без признаков тромбоза шунта (n=323)	p*
Акинезия	15,4	4,9	0,15
Гипокинезия	23,0	10,5	0,16
Сердечный индекс <2,2	61,5	7,2	0,0001

* – точный тест Фишера.

распределение (критерии Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова). Сравнение групп выполнялось с использованием параметрических и непараметрических методов с поправкой на множественные сравнения (t-тест, критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса). Сравнение частоты встречаемости различных клинических признаков по группам выполнялось с использованием критерия χ^2 или точного теста Фишера. Расчеты и построение графиков выполнялись в программе «SAS Enterprise Guide 9.4».

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по тяжести поражения коронарного русла и сопутствующей патологии (табл. 1).

Исходные концентрации тропонина были в норме – менее 0,05 нг/мл. В ходе исследования AMIRI-CABG установлено, что пик тропонина I у пациентов с доказанным по данным коронарографии тромбозом шунта после операции КШ приходился на 1-й день после операции. Тромбоз шунта при операциях КШ без ИК (n=6) сопровождался значительно меньшим уровнем тропонина I (1,6 нг/мл) по сравнению с операциями КШ с ИК (n=6), в которой концентрация тропонина I составила 25,8 нг/мл; в группе КШ параллельного ИК повышение концентрации тропонина I при тромбозе шунта достигло 17,6 нг/мл (n=1) (рис. 1).

Частота тромбоза шунта в группах наблюдения была сопоставимой. Обращает на себя внимание, что у пациентов с доказанным тромбозом шунта уровень тропонина I был почти более чем в 5 раз выше, чем у пациентов без признаков тромбоза шунта (рис. 2).

Средние значения концентрации тропонина I у пациентов без признаков тромбоза шунта, с сердечным индексом более 2,2 составили 0,5 нг/мл в группе КШ без ИК, в группе КШ с ИК – 4,5 нг/мл, в группе КШ на параллельном ИК – 2,5 нг/мл (рис. 2).

Клинически значимая вероятность тромбоза шунта после операции была ассоциирована с пороговой концентрацией тропонина I 0,69 нг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %) в группе КШ без ИК, в группе КШ с ИК пороговое значение тропонина I составило 12,4 нг/мл (чувствительность – 80 %, специфичность – 90 %) (рис. 3).

Клинически значимая вероятность тромбоза шунта на 1-й день после операции была ассоциирована с пороговой концентрацией тропонина I 3,25 нг/мл (чувствительность – 60 %, специфичность – 90 %)

в группе КШ без ИК, в группе КШ с ИК пороговое значение тропонина I составило 11,6 нг/мл (чувствительность – 80 %, специфичность – 90 %), в группе КШ на параллельном ИК – 17,6 нг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 90 %) (рис. 4)

Частота снижения сердечного индекса до 2,2 и менее, измеренного инвазивным методом, по группам не имела статистически значимых различий (точный тест Фишера, p=0,33, p=0,31, p=0,7 при попарном сравнении). Среди пациентов со снижением сердечного индекса до 2,2 и менее (n=15 в группе КШ без ИК, n=15 в группе КШ с ИК, n=1 в группе КШ на параллельном ИК) концентрация тропонина I в первые дни после операции была сопоставима: среднее значение – 19 нг/мл, медиана – 13 нг/мл. Пик повышения приходился на 1-е сутки, затем отмечался постепенный спад кардиального тропонина (рис. 2).

Новые нарушения кинетики миокарда наблюдались у пациентов как без признаков, так и с признаками тромбоза шунта (табл. 2).

Частота снижения сердечного индекса менее 2,2 была значительно выше у пациентов с доказанным тромбозом шунта (табл. 2). Частота инфаркта миокарда (элевация ST более 2 мм в двух или более отведениях, новый зубец Q, новая блокада левой ножки пучка Гиса) в группе КШ без ИК составила 1,1 % (n=2), с ИК – 0,78 % (n=1), в группе параллельного ИК – 0 %, различия были статистически незначимы, точный тест Фишера p=1,0.

ЭКГ-, эхокардиографические признаки, а также лабораторные признаки инфаркта миокарда 5-го типа, серьезные нарушения гемодинамики и типичная клиническая симптоматика наблюдались не у всех пациентов с признаками тромбоза шунта.

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоза шунтов артерий после КШ, а также в методах коррекции при сравнении трех групп наблюдения (рис. 5).

В 2017 г. Европейское общество кардиологов обновило критерии диагностики периперационного повреждения миокарда после операций коронарного шунтирования [3].

В рамках исследования Assessment of Myocardial Ischemic-Reperfusion Injury During Off- and On- Pump CABG (AMIRI-CABG ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489) изучена роль степени повышения тропонина I после КШ в тактике ведения пациентов с учетом новых критериев диагностики периперационного повреждения миокарда.

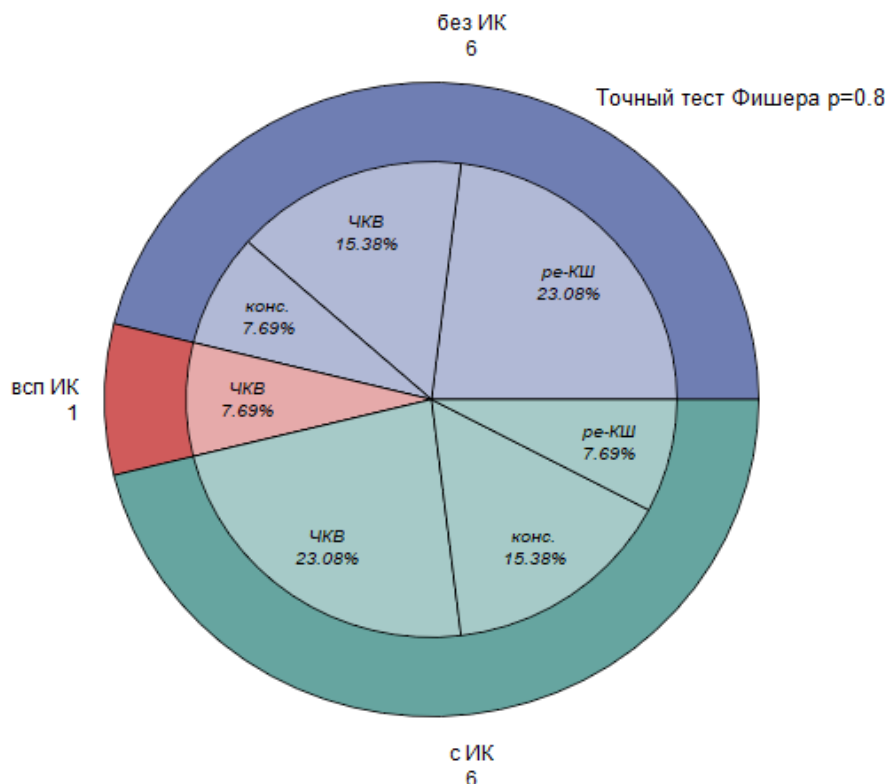


Рис. 5. Частота тромбоза шунтов после коронарного шунтирования и методы коррекции: без ИК – коронарное шунтирование без искусственного кровообращения; с ИК – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением; всп ИК – коронарное шунтирование на параллельном искусственном кровообращении без пережатия аорты; ре-КШ – повторное коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; конс. – консервативное лечение. Число пациентов с тромбозом шунта в группах наблюдения обозначено цифрами за пределами круговой диаграммы

Fig. 5 Incidence of graft thrombosis after coronary artery bypass grafting and method of correction: без ИК – off-pump coronary artery bypass grafting; с ИК – on-pump coronary artery bypass grafting; всп ИК – pump assisted coronary artery bypass grafting; ре-КШ – reoperation; ЧКВ – percutaneous coronary intervention; конс. – conservative treatment

Согласно полученным данным, в случае тромбоза шунта повышение концентрации тропонина I при операциях КШ без ИК происходит значительно меньше, чем с ИК. Поэтому в выборе тактики ведения следует использовать разные пороговые уровни для КШ без ИК и с ИК. Следует отметить, что у пациентов с сердечным индексом $>2,2$ средняя концентрация тропонина I превышала норму почти в 100 раз в группе КШ с ИК и составила 0,5 нг/мл в группе КШ без ИК и 4,5 нг/мл в группе КШ с ИК, в группе КШ на параллельном ИК – 2,5 нг/мл (рис. 2).

Клинически значимая вероятность тромбоза шунта после операции была ассоциирована с пороговой концентрацией тропонина I 0,69 нг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %) в группе КШ без ИК, в группе КШ с ИК пороговое значение тропонина I составило 12,4 нг/мл (чувствительность – 80 %, специфичность – 90 %) (рис. 3).

Таким образом, для пациентов после КШ следует использовать другие референтные значения концентрации тропонина I по сравнению с предложенными для диагностики инфаркта миокарда в ситуации острого коронарного синдрома. Также, по-видимому, следует определить разные референтные значения концентрации тропонина I после операций КШ без ИК и с ИК (рис. 3; 4). У пациентов с сердечным индексом $<2,2$ концентрация тропонина I после операции была бо-

лее чем в 2 раза выше, чем у пациентов с сердечным индексом $>2,2$, и составила 1,6 нг/мл в группе КШ без ИК, 13 нг/мл в группе КШ с ИК (рис. 5). У пациентов с доказанным тромбозом шунта при операциях КШ без ИК ($n=6$) концентрация тропонина I была существенно ниже и составила 1,6 нг/мл, в то время как после операций КШ с ИК ($n=6$) в случае тромбоза шунта уровень тропонина I составил 25,8 нг/мл, в группе КШ на параллельном ИК повышение концентрации тропонина I при тромбозе шунта достигло 17,6 нг/мл ($n=1$) (рис. 1).

Таким образом, после операций КШ без ИК клинически значимое повреждение миокарда и тромбоз шунта следует предполагать при более низких концентрациях тропонина I.

Согласно данным Европейского кардиологического общества, точные референтные значения кардиального тропонина для пациентов после КШ не установлены и могут различаться в зависимости от производителя [3]. Частота тромбоза шунта и реопераций после КШ без ИК и с ИК была сопоставимой (рис. 6). Учитывая разнородные данные результатов исследований о клиническом значении степени повышения концентрации кардиального тропонина после операций КШ, а также ограничения имеющихся методов диагностики, Европейское общество кардиологов предложило следующий алгоритм тактики ведения пациентов после КШ (рис. 6).

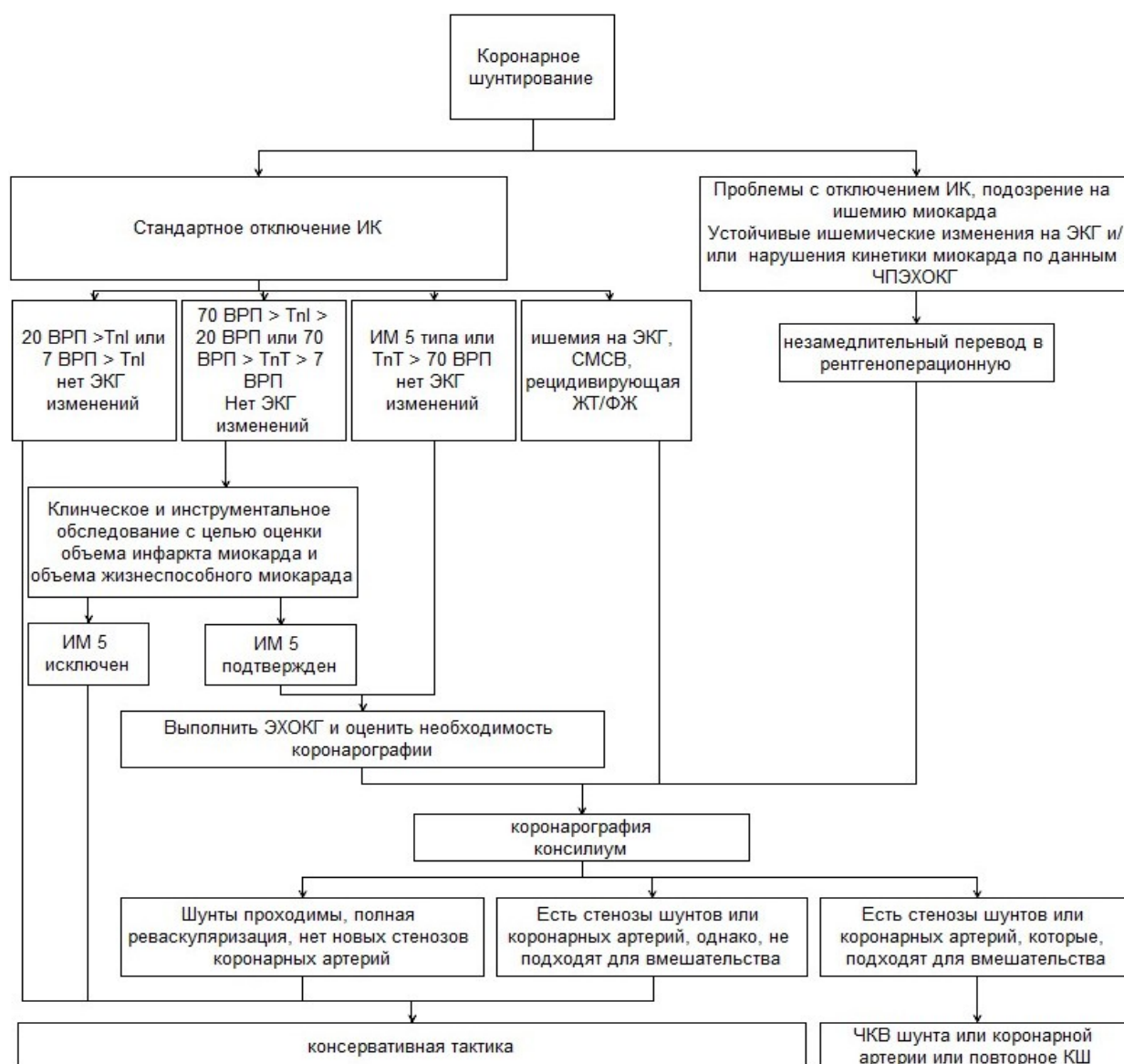


Рис. 6. Тактика ведения пациентов после коронарного шунтирования с учетом степени повышения уровня кардиального тропонина: ИК – искусственное кровообращение; ЭКГ – электрокардиограмма; ЧПЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография; ВРП – верхний референтный предел; TnI – тропонин I, TnT тропонин T; ИМ 5 – инфаркт миокарда 5-го типа; КШ – коронарное шунтирование

Fig. 6. Algorithm for managing patients according to troponin I level following coronary artery bypass graft surgery: ИК – cardiopulmonary bypass grafting; ЭКГ – electrocardiography, эхокардиография – transesophageal echocardiography; ВРП – upper reference limit; TnI – troponin I, TnT troponin T; ИМ 5 – type 5 myocardial infarction; КШ – coronary artery bypass grafting

Исходя как из результатов исследования AMIRI-CABG, так и результатов других исследователей, следует, что в принятии решения о тактике ведения пациентов после КШ следует учитывать степень повышения тропонина I, данные лучевых методов исследований и конкретную клиническую ситуацию. При операциях КШ без ИК тромбоз шунта следует предполагать при более низких концентрациях тропонина I по сравнению с операциями КШ с ИК. Важное значение имеет ультразвуковое исследование шунтов. Интраоперационное ультразвуковое исследование кровотока по шунтам до отключения искусственного кровообращения или к концу основного этапа в случае коронарного шунтирования на работающем сердце может иметь решающее значение [10].

Ограничения исследования. Исследование AMIRI-CABG имеет II уровень доказательности, необходимы дальнейшие исследования диагностической

точности кардиального тропонина после операций коронарного шунтирования, вследствие ограничений, присущих одноцентровым и нерандомизированным исследованиям. Также следует отметить, что пороговое значение диагностики инфаркта миокарда 5-го типа для разных диагностических наборов будет разным в зависимости от производителя, поэтому точные числовые данные в разных центрах могут отличаться. Вследствие чего в алгоритме тактики ведения пациентов после коронарного шунтирования приводится только кратность превышения верхнего референтного предела диагностических тестов.

Выводы

1. При операциях коронарного шунтирования без искусственного кровообращения тромбоз шунта следует предполагать при более низких концентрациях тропонина I по сравнению с операциями с искусственным кровообращением.

2. Степень повышения тропонина I после операций коронарного шунтирования влияет на определение хирургической тактики после операций коронарного шунтирования.

3. Применение интраоперационного ультразвукового исследования шунтов с оценкой кровотока по данным доплерографии и визуализацией зоны стеноза, в случае наличия такового, может быть рекомендовано с целью своевременного определения хирургической тактики после коронарного шунтирования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование

Научно-исследовательская работа: «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце».

Литература / References

1. Бокерия Л. А., Пурсанов М. Г., Соболев А. В. и др. Анализ интраоперационной шунтографии у 600 больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Груд. и сердеч.-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58, № 3. – С. 143–151. [Bokerija LA, Pursanov MG, Sobolev AV, Vartanov PV, Karaev AV. Analiz intraoperacionnoj shuntografii u 600 bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca posle koronarnogo shuntirovaniya. Grudnaja i serdechno-sosudistaja khirurgija. 2016;58 (3):143–151. (In Russ.)].
2. Janiec M, Nazari Shafti TZ, Dimberg A, Lagerqvist B, Lindblom RPF. Graft failure and recurrence of symptoms after coronary artery bypass grafting. Scandinavian cardiovascular journal: SCJ. 2018;52(3):113–119. Doi: 10.1080/14017431.2018.1442930.
3. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Biseri G, Bunge JJH et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. European heart journal. 2017;38(31):2392–2407. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx383.
4. Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(1):26–33. Doi: 10.1093/ejcts/ezw203.
5. Biancari F, Anttila V, Dell'Aquila AM, Airaksinen JKE, Brascia D. Control angiography for perioperative myocardial Ischemia after coronary surgery: meta-analysis. Journal of cardiothoracic surgery. 2018;13(1):24. Doi: 10.1186/s13019-018-0710-0.
6. Хубулава Г. Г., Авалиани В. М. Защита миокарда при аортокоронарном шунтировании: современное состояние проблемы // Кардиология и сердеч.-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 5. – С. 42–47. [Khbulava GG, Avaliani VM. Zashhita miokarda pri aortokoronarnom shuntirovanii: sovremennoe sostojanie problemy. Kardiologija i serdechno-sosudistaja khirurgija. 2013;5:42–47. (In Russ.)].
7. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? // Альм. клин. медицины. – 2019. – С. 47, № 2. – С. 221–227. [Molchan NS, Polushin JuS, Zhloba AA, Kobak AE, Hrjapa SS. Vozmozhno li usilit' zashhitu miokarda vo vremja iskusstvennogo krovoobrašhenija vvedeniem ingaljacionnyh

anestetikov? Almanac of clinical medicine. 2019;47(2):221–227. (In Russ.)]. Doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.

8. Mueller T, Egger M, Peer E, Dieplinger B. 5th generation cardiac troponin I and T assays in clinical routine – A head-to-head comparison with data from the Linz troponin (LITROP) study. Clin Chim Acta. 2018;485:195–204. Doi: 10.1016/j.cca.2018.06.027.

9. Zhang Y, Wang Y, Shi J, Hua Z, Xu J. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(10):e0222105. Doi: 10.1371/journal.pone.0222105.

10. Taggart DP, Thuijs D, Di Giammarco G, Puskas JD, Wendt D, Trachiotis GD et al. Intraoperative transit-time flow measurement and high-frequency ultrasound assessment in coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.05.087.

Информация об авторах

Буненков Николай Сергеевич – аспирант кафедры факультетской хирургии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bunenkov2006@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4331-028X.

Комок Владимир Владимирович – канд. мед. наук, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vladimir_komok@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3834-7566.

Белый Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sabel1968@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6415-4389.

Соколов Алексей Викторович – д-р биол. наук, зав. лабораторией биохимической генетики отдела молекулярной генетики, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: biochemsokolov@gmail.com, ORCID: 0000-20001-9033-0537.

Лукашенко Вадим Игоревич – кардиохирург отделения кардиохирургии № 2, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: v_lukashenko@mail.ru.

Немков Александр Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург, e-mail: nemk_as@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5152-0001.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской хирургии, руководитель кардиохирургического центра, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ggKh07@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

Authors information

Bunenkov Nikolay S. – PhD student, Department of Faculty Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bunenkov2006@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4331-028X.

Komok Vladimir V. – PhD, cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vladimir_komok@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3834-7566.

Beliy Sergey A. – PhD, cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sabel1968@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6415-4389.

Sokolov Aleksey V. – DS, Chief of Laboratory of Biochemical Genetics, Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: biochemsokolov@gmail.com, ORCID: 0000-20001-9033-0537.

Lukashenko Vadim I. – PhD, cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: v_lukashenko@mail.ru.

Nemkov Aleksandr S. – SD, cardiovascular surgeon, Department of Cardiac Surgery № 2, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nemk_as@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5152-0001.

Khbulava Gennadiy G. – academic of Russian Academy of Science, SD, cardiovascular surgeon, Chief of Cardiovascular Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ggKh07@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38

Н. И. ТРОИЦКАЯ, К. Г. ШАПОВАЛОВ, В. А. МУДРОВ

О взаимосвязи полиморфизмов генов VEGFA 634C>G и MMP9 8202A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете

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. 39а

E-mail: troicachita@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.20; принята к печати 17.08.20

Резюме

Введение. Сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний в мире. У 4–25 % больных этой патологией развивается синдром диабетической стопы, приводящий к выполнению большого числа ампутаций, сопровождающихся послеоперационной летальностью. **Цель** – оценить взаимосвязь полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете. **Материалы и методы.** У 198 человек с неосложненным сахарным диабетом и 199 человек с диабетической стопой исследовали полиморфизмы 634 C>G гена VEGFA и 8202 A>G гена MMP9 методом полимеразной цепной реакции. У 30 человек из каждой группы, сопоставимых по частоте указанных полиморфизмов генов, изучали содержание эндотелина 1, NO₂ и NO₂⁻/NO₃⁻, MMP 9 и состояние микроциркуляции в трех точках методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** Частота полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G в группах больных не отличалась. При диабетической стопе зарегистрировано снижение в трех точках показателя общей перфузии в 1,4, 1,8 и 1,5 раза. В точке на предплечье при диабетической стопе выявлено снижение временной изменчивости перфузии в 1,6 раза, в точке тыле и первом пальце стопы – снижение коэффициента вариации в 1,7 и 1,5 раза. В пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета не было выявлено различий уровня эндотелина-1, NO₂ и NO₂⁻/NO₃⁻, MMP 9. **Заключение.** Полиморфизмы генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G при различных вариантах течения сахарного диабета коррелируют с показателями общего состояния микроциркуляторного русла. Параллелизм изменений содержания эндотелина 1, MMP 9 и полиморфных вариантов гена MMP9 8202 A>G свидетельствует о глубоком ремоделировании сосудистого русла, что может являться значимым звеном патогенеза развития осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, полиморфизм генов, микроциркуляторное русло, лазерная доплеровская флоуметрия, маркеры дисфункции эндотелия

Для цитирования: Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А. О взаимосвязи полиморфизмов генов VEGFA 634C>G и MMP9 8202A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):29–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38.

UDC 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38

N. I. TROITSKAYA, K. G. SHAPOVALOV, V. A. MUDROV

About relationship of polymorphisms of the VEGFA 634C>G and MMP9 8202A>G genes with endothelial dysfunction markers and state of the microvasculature in diabetes mellitus

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

39, Gor'kogo str., Chita, Russia, 672000

E-mail: troicachita@mail.ru

Received 01.06.20; accepted 17.08.20

Summary

Introduction. Diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world. In 4–25 % of patients with this pathology, diabetic foot syndrome develops, leading to a large number of amputations accompanied by postoperative mortality. **Aim.** To assess the relationship of polymorphisms of the VEGFA 634 C>G and MMP9 8202 A>G genes with markers of endothelial dysfunction and state of the microvasculature in diabetes mellitus. **Materials and methods.** In 198 people with uncomplicated diabetes mellitus and 199 people with diabetic feet, polymorphisms 634 C>G of the VEGFA gene and 8202 A>G of the MMP9 gene were studied by polymerase chain reaction. The content of endothelin 1, NO₂ and NO₂⁻/NO₃⁻, MMP 9 and state of microcirculation at three points were studied by laser Doppler flowmetry in 30 people from each group, comparable in frequency of the indicated gene polymorphisms. **Results.** The frequency of polymorphisms of genes VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G did

not differ in the groups of patients. In diabetic feet, a decrease in the total perfusion index by 1.4, 1.8 and 1.5 times was recorded at three points. At a point on the forearm with a diabetic foot, a 1.6-fold decrease in the temporal variability of perfusion was revealed; at the dorsum and first toe of the foot, a decrease in the coefficient of variation by 1.7 and 1.5 times was revealed. In patients with different variants of the course of diabetes mellitus, there were no differences in the levels of endothelin-1, NO_2^- and $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$, MMP 9. *Conclusion.* Polymorphisms of the VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G genes in different variants of the course of diabetes mellitus correlate with indicators of general state of the microvasculature. The parallelism of changes in the content of endothelin 1, MMP 9 and polymorphic variants of the MMP9 8202 A>G gene indicates a deep remodeling of the vasculature, which may be an important link in the pathogenesis of the development of complications of diabetes mellitus.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic foot, gene polymorphism, microvasculature, laser Doppler flowmetry, markers of endothelial dysfunction*

For citation: Troitskaya N. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A. About relationship of polymorphisms of the VEGFA 634C>G and MMP9 8202A>G genes with endothelial dysfunction markers and state of the microvasculature in diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):29–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38.

Введение

Сахарный диабет является одним из заболеваний, темпы роста которого за последние десятилетия приобрели масштаб мировой эпидемии [1, 2]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2015 г. число больных данной патологией составило 415 млн, к 2040 г. их число значительно увеличится и составит 642 млн [1]. Развитие синдрома диабетической стопы, являющегося одним из осложнений сахарного диабета, отмечается у 4–25 % больных [3]. При этом риск развития гангрены в данной группе пациентов в 20 раз выше, чем в популяции в целом [4]. Проведение высоких ампутаций у таких больных часто сопровождается развитием осложнений (до 37 %) и высокой послеоперационной летальностью – 9–23 % [3].

В патогенезе развития синдрома диабетической стопы важная роль принадлежит нарушению функции эндотелия. При развитии эндотелиальной дисфункции происходит ряд процессов, таких как снижение выработки оксида азота, преобладание местных вазоактивных веществ, повышение выделения эндотелиальных факторов роста, матриксных металлопротеиназ, приводящих к ремоделированию сосудов, повреждению их структуры и, как следствие, к развитию и усугублению ангиопатий [5]. На степень активности биологически активных веществ существенное влияние оказывает уровень экспрессии генов, кодирующих их выработку.

По данным литературы [6, 7], полиморфные варианты гена VEGFA, кодирующего выработку сосудистого эндотелиального фактора роста А, участвующего в процессе ремоделирования сосудистой стенки, ассоциированы с развитием сахарного диабета, при этом данных о связи данного гена с развитием синдрома диабетической стопы нет. По данным K. Singh et al. [8], полиморфный локус гена MMP9 1562 C>T, при котором отмечается повышение уровня в кровотоке матриксной металлопротеиназы 9, участвующей в процессе ангиогенеза и регулирующей деятельность ростовых факторов, ассоциирован с развитием синдрома диабетической стопы. Вместе с тем данных о взаимосвязи полиморфного локуса 8202 A>G гена MMP9 на развитие диабетической стопы нами не найдено. В связи с вышеизложенным, изучение роли генетических компонентов в развитии синдрома диабетической стопы, их влияния на выработку активных соедине-

ний и механизмов взаимодействия с ними позволит улучшить понимание патогенеза развития синдрома диабетической стопы.

Цель работы – оценить взаимосвязь полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете.

Материалы и методы исследования

Научная работа выполнялась на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в период с 2016 по 2018 г. В клинические группы вошли 199 пациентов со нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и 198 больных неосложненным сахарным диабетом. Критериями включения являлись наличие сахарного диабета II типа, возраст больных от 50 до 75 лет, у пациентов с диабетической стопой – наличие язв и участков некроза на стопах.

Диагноз «Сахарный диабет» у всех больных был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утвержденных Минздравом России (2015, 2017 г.) [9, 10]. Исследование включало в себя три этапа: 1-й этап – определение полиморфизмов 634 C>G гена VEGFA и 8202 A>G гена MMP9 в клинических группах больных; 2-й этап – исследование состояния микроциркуляторного русла, маркеров дисфункции эндотелия у 30 больных с неосложненным течением сахарного диабета и 30 пациентов с развитием синдрома диабетической стопы, сопоставимых по частоте распределения полиморфизмов гена VEGFA 634 C>G и гена MMP9 8202 A>G с полученными ранее данными; 3-й этап – оценка взаимосвязи между полиморфизмами исследуемых генов и показателями микроциркуляции, маркерами дисфункции эндотелия в группах больных.

Генотипирование исследуемых полиморфизмов проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Рапид» производства ООО «ДНК-Технология» (Москва). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием набора реактивов: VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G (ООО Научно-производственная фирма

Таблица 1

Частота генотипов полиморфизмов генов в исследуемых группах (df=2)

Table 1

The frequency of genotypes of gene polymorphisms in the studied groups (df=2)

Генотип	Пациенты с СД, n=198	Пациенты с СДС, n=199	χ^2	p	RR (95 % CI)
VEGFA 634 C>G					
C/C	9,1 % (18/198)	6,5 % (13/199)	1,023	0,6	0,699 (0,333 – 1,468)
C/G	34,3 % (68/198)	33,7 % (67/199)			0,97 (0,641 – 1,47)
G/G	56,6 % (112/198)	59,8 % (119/199)			1,142 (0,766–1,702)
MMP9 8202 A>G					
A/A	35,4 % (70/198)	30,1 % (60/199)	3,238	0,199	0,789 (0,519 – 1,202)
A/G	35,8 % (71/198)	32,7 % (65/199)			0,868 (0,573 – 1,314)
G/G	28,8 % (57/198)	37,2 % (74/199)			1,464 (0,961 – 2,231)

Примечание: n – число обследованных; χ^2 – хи-квадрат; OR– oddsratio (отношение шансов); 95 % CI– 95 %-й доверительный интервал OR; p – уровень значимости между группами.

«Литех», Москва) согласно инструкции производителя. Генетические исследования проводились на базе НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Исследование маркеров дисфункции эндотелия проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА-ридер «Expert 96», ACSY, Великобритания). В сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина (1-21); нитрита (NO_2^-), нитрата (NO_3^-) и общего нитрита ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) с помощью реактивов фирмы RnDSystems (США), содержание матриксной металлопротеиназы 9 (MMP 9) – с использованием наборов фирмы BenderMedSystems (Австрия). Количественное содержание эндотелина-1 выражали в фмоль/л, нитрита, нитрата и общего нитрита – в мкмоль/л, матриксной металлопротеиназы 9 – в нг/мл. Исследования проводились в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Состояние микроциркуляторного русла оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Обследование проводили с соблюдением стандартных условий для методики лазерной доплеровской флоуметрии. Исследование системной микроциркуляции осуществляли в точке на нижней трети предплечья, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой кости, локальной микроциркуляции – в точках на тыле стопы в 1-м межплюсневом промежутке и на подошвенной поверхности I пальца стопы. Оценивали следующие показатели: показатель микроциркуляции (М), среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения М (σ), коэффициент вариации (Kv). Перечисленные показатели измеряли в перфузионных или относительных единицах (пф. ед., отн. ед.). С помощью амплитудно-частотного анализа определяли индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ).

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный анализ исследования, оценку значимости различий показателей проводили за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95 %-го доверительного интервала (95 % CI). Значение уровня двухсторонней значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Учитывая численность исследуемых групп менее 50 человек, оценку нормальности распределения факторов регуляции сосудистого тонуса, показателей микроциркуляции проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Критерий Шапиро – Уилка в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает наибольшей мощностью по сравнению с альтернативными критериями. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25 %; 75 %)). Для описания наблюдаемых тенденций при сравнении групп попарно использован критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Статистически значимые отличия считались при $p < 0,05$. Для определения степени параллелизма между полиморфизмами генов NOS 786C>T, END1 Lys198Asn факторами регуляции сосудистого тонуса выполнялся корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (ρ),

Таблица 2

Показатели микроциркуляции при различных вариантах течения сахарного диабета (Me (25-й; 75-й))

Table 2

Microcirculation indicators for various variants of the course of diabetes mellitus (Me (25th; 75th))

Показатель	1-я группа – сахарный диабет без диабетической стопы (n=30)	2-я группа – сахарный диабет с диабетической стопой (n=30)	Критерий Манна – Уитни
<i>Точка на нижней трети предплечья</i>			
М, пф. ед.	4,9 (3,69; 5,77)	3,59 (2,88; 5,01)	p= 0,031
σ, пф. ед.	1,13 (0,74; 1,47)	0,73 (0,61; 0,97)	p= 0,001
Kv, %	23,48 (14,57; 33,99)	21,1 (14,8; 34,2)	p=0,637
ИЭМ	1,24 (1,04; 1,58)	1,43 (1,2; 1,7)	p= 0,053
МТ	2,44 (2,03; 3,27)	2,57 (2,12; 3,01)	p=0,976
НТ	2,15 (1,89; 2,72)	2,18 (1,93; 2,56)	p=0,767
ПШ	1,14 (0,92; 1,39)	1,12 (0,96; 1,33)	p=0,891
<i>Точка на тыле стопы в 1-м межпальцевом промежутке</i>			
М, пф. ед.	3,52 (2,36; 4,23)	1,94 (1,45; 2,88)	p=0,003
σ, пф. ед.	0,72 (0,45; 1,16)	0,85 (0,41; 1,12)	p=0,938
Kv, %	20,51 (15,69; 32,75)	34,3 (23,61; 62,82)	p=0,020
ИЭМ	1,28 (1,06; 1,62)	1,33 (0,98; 1,6)	p=0,677
МТ	2,4 (2,04; 2,8)	2,39 (2,05; 2,93)	p=0,964
НТ	2,27 (1,88; 2,53)	2,21 (1,8; 2,63)	p=0,734
ПШ	1,06 (0,96; 1,25)	1,01 (0,92; 1,2)	p=0,660
<i>Точка на подошвенной поверхности I пальца стопы</i>			
М, пф. ед.	3,66 (2,79; 4,57)	2,46 (1,94; 3,4)	p=0,004
σ, пф. ед.	1,11 (0,65; 1,58)	1,08 (0,7; 1,7)	p=0,633
Kv, %	26,62 (16,77; 54,42)	41,36 (26,58; 54,53)	p=0,007
ИЭМ	1,31 (0,95; 1,59)	1,29 (1,09; 1,7)	p=0,695
МТ	2,12 (2,0; 2,35)	2,3 (2,02; 2,6)	p=0,272
НТ	1,95 (1,8; 2,4)	2,13 (1,79; 2,45)	p=0,705
ПШ	1,05 (0,94; 1,26)	1,09 (1,0; 1,18)	p=0,701

Примечание: n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами; полужирным шрифтом выделены значимые результаты.

его доверительного интервала (95 % CI). Сила связи и ее направление определялись по шкале Чеддока. Значение уровня $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Исследованные нами в ходе первого этапа работы полиморфизмы генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G соответствовали равновесию Харди – Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в клинических группах.

Полученные результаты приведены в табл. 1.

Ключевыми звеньями патогенеза многих патологических процессов являются развитие воспаления и пролиферации в сосудистой стенке, контролируемые различными полиморфными генами, среди которых значительный вклад несут гены факторов роста. Одним из основных ангиогенных факторов считается фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [11]. Ген

VEGFA находится на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами [12]. Семейство VEGF представлено пятью основными представителями, из которых для роста кровеносных сосудов наиболее значим VEGFA, влияющий на ангиогенез через воздействие на клетки эндотелия сосудов и активацию других сосудистых факторов роста [11].

По полученным в результате исследования данным, статистически значимых различий по распространенности генотипов VEGFA 634 C>G не выявлено. Гомозиготный генотип 634 CC гена VEGFA у пациентов с неосложненным сахарным диабетом встречался в 9,1 %, при развитии синдрома диабетической стопы – в 6,5 %. Гетерозиготный вариант генотипа 634 CG гена VEGFA определялся в 34,3 % в первой группе и 33,7 % во второй группе. Гомозиготный генотип 634 GG гена VEGFA при неосложненном сахарном диабете составил 56,6 %, при развитии синдрома диабетической стопы – 59,8 %. Ассоциативной связи полиморфных

Таблица 3

Показатели маркеров дисфункции эндотелия при различных вариантах течения сахарного диабета
((Me (25-й; 75-й))

Table 3

Indicators of markers of endothelial dysfunction in various variants of the course of diabetes mellitus
((Me (25th; 75th))

Показатель	1-я группа – сахарный диабет без диабетической стопы (n=30)	2-я группа – сахарный диабет с диабетической стопой (n=30)	Критерий Манна – Уитни
Эндотелин (1-21), фмоль/л	1,02 (0,63; 1,82)	0,99 (0,7; 1,45)	0,668
NO ₂ , мкмоль/л	11,9 (9,1; 14,25)	11,23 (9,99; 13,3)	0,617
NO ₃ , мкмоль/л	5,89 (4,31; 9,2)	6,33 (4,08; 10,83)	0,367
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ мкмоль/л	17,38 (15,83; 19,32)	16,94 (15,75; 19,02)	0,194
ММР 9, нг/мл	465,4 (319,1 – 844,35)	478,7 (279,3 – 691,5)	0,567

П р и м е ч а н и е: n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами.

вариантов гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы нами выявлено не было.

Матриксная металлопротеиназа 9 относится к группе желатиназ и обладает эластолитической активностью [13]. Данный фермент принимает активное участие в последних этапах каскада реакций по разрушению внеклеточного матрикса, в процессах ангиогенеза [14]. Изменение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, может приводить к нарушению баланса между синтезом и деградацией внутриклеточного матрикса, что влечет за собой снижение способности сосудистой стенки к ремоделированию [15].

По данным нашего исследования, у пациентов сравниваемых групп не было выявлено статистически значимых отличий в распространенности генотипов 8202 AA, 8202 AG и 8202 GG гена MMP9. Среди пациентов с сахарным диабетом гомозиготный генотип MMP9 8202 AA встречался в 35,4 %, при развитии диабетической стопы – в 30,1 %. Гетерозиготный генотип MMP9 8202 AG был выявлен у 35,8 % пациентов первой группы и 32,7 % во второй группе. Гомозиготный генотип 8202 GG гена MMP9 у обследуемых пациентов определялся в 28,8 % случаев при неосложненном сахарным диабетом и в 37,2 % при развитии синдрома диабетической стопы. Ассоциации полиморфизмов гена MMP9 с развитием синдрома диабетической стопы нами установлено не было.

На втором этапе работы у 30 больных с диабетической стопой и 30 пациентов с сахарным диабетом без осложнений нами исследованы состояние микроциркуляторного русла и уровень маркеров дисфункции эндотелия. Полученные данные приведены в табл. 2; 3.

Показатель М характеризует общую (капиллярную и внекапиллярную) усредненную стационарную перфузию микрососудов за время исследования. Данный параметр определяется скоростью движения эритроцитов, тканевым гематокритом, а также числом функционирующих капилляров [16, 17]. По полученным нами данным, значение М при синдроме диабетической стопы ниже, чем при неосложненном сахарном диабете, в 1,4 раза в точке на предплечье, в 1,8 раза – в точке на стопе и 1,5 раза – в точке на I пальце стопы (p=0,031, p=0,003, p=0,004).

Параметр σ характеризует временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах [16]. Значение показателя σ в точке на предплечье при синдроме диабетической стопы достоверно ниже, чем при сахарном диабете, в 1,6 раза (p= 0,001).

Kv отражает выраженность вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла [17, 18]. По результатам нашего исследования, в точках на стопе и I пальце стопы выявлено статистически значимое повышение уровня Kv при синдроме диабетической стопы по сравнению с неосложненным течением сахарного диабета – в 1,7 и 1,5 раза соответственно.

ИЭМ определяет соответствие активных и пассивных механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, также он характеризует оксигенацию тканей и поступление в них питательных элементов [18]. Значение МТ характеризует мышечный компонент тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и обратно пропорционально амплитуде осцилляций миогенного диапазона [16]. Показатель НТ прекапиллярных резистивных микрососудов воспроизводит активность α -адренорецепторов мембраны гладкомышечных клеток [16]. ПШ характеризует соотношение шунтирующего и нутритивного микроциркуляторного русла и рассчитывается как отношение между показателями МТ и НТ [18]. По полученным нами данным, достоверно значимых различий между показателями ИЭМ, МТ, НТ, ПШ в группах больных неосложненным сахарным диабетом и с синдромом диабетической стопы нами не выявлено.

Эндотелий сосудов является активным органом, который вырабатывает большое количество различных биологически активных веществ, таких как вазодилаторы, вазоконстрикторы, активаторы плазминогена, факторы роста. Клетки эндотелия активно участвуют в ремоделировании сосудов, процессах ангиогенеза. Дисфункция эндотелия является одним из компонентов патогенеза развития большого числа заболеваний, в том числе и сахарного диабета [19].

Эндотелин-1 является одним из мощных вазоконстрикторов, повышенная выработка которого во многом определяет развитие дисфункции эндотелия [20].

Таблица 4

Корреляция полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G с показателями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы

Table 4

Correlation of polymorphisms of VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G genes with indicators of the state of the microvasculature in diabetic foot syndrome

Показатель	Ген							
	VEGFA 634 C>G				MMP9 8202 A>G			
	ρ	p	95 % CI	Сила связи	ρ	p	95 % CI	Сила связи
<i>Точка на нижней трети предплечья</i>								
М, пф. ед.	0,034	0,795	0,022–0,045	Прямая слабая	–0,251	0,055	0,251–0,064	Обратная слабая
σ, пф. ед.	–0,020	0,888	0,008–0,032	Обратная слабая	–0,277*	0,045	0,108–0,446	Обратная слабая
Kv, %	–0,019	0,889	0,013–0,026	Обратная слабая	0,1	0,469	0,071–0,135	Прямая слабая
ИЭМ	–0,097	0,46	0,073–0,121	Обратная слабая	–0,382**	0,003	0,288–0,477	Обратная умеренная
МТ	0,12	0,365	0,085–0,154	Прямая слабая	–0,16	0,226	0,114–0,205	Обратная слабая
НТ	–0,048	0,713	0,035–0,061	Обратная слабая	–0,172	0,188	0,126–0,218	Обратная слабая
ПШ	0,322*	0,013	0,236–0,408	Прямая умеренная	–0,132	0,32	0,097–0,167	Обратная слабая
<i>Точка на тыле стопы в 1-м межпальцевом промежутке</i>								
М, пф. ед.	–0,28*	0,03	0,16–0,397	Обратная слабая	–0,081	0,536	0,047–0,115	Обратная слабая
σ, пф. ед.	–0,071	0,595	0,041–0,1	Обратная слабая	–0,049	0,715	0,029–0,069	Обратная слабая
Kv, %	0,244	0,068	0,146–0,342	Прямая слабая	0,068	0,615	0,041–0,095	Прямая слабая
ИЭМ	0,253	0,053	0,184–0,322	Прямая слабая	–0,204	0,121	0,148–0,259	Обратная слабая
МТ	0,178	0,177	0,127–0,23	Прямая слабая	–0,040	0,766	0,028–0,052	Обратная слабая
НТ	0,097	0,461	0,069–0,125	Прямая слабая	–0,157	0,232	0,112–0,202	Обратная слабая
ПШ	–0,025	0,85	0,017–0,032	Обратная слабая	0,046	0,731	0,033–0,059	Прямая слабая
<i>Точка на подошвенной поверхности I пальца стопы</i>								
М, пф. ед.	–0,175	0,182	0,108–0,242	Обратная слабая	0,041	0,756	0,025–0,057	Прямая слабая
σ, пф. ед.	0,249	0,058	0,164–0,334	Прямая слабая	–0,026	0,058	0,017–0,035	Обратная слабая
Kv, %	0,222	0,098	0,155–0,266	Прямая слабая	0,04	0,098	0,028–0,048	Прямая слабая
ИЭМ	0,161	0,218	0,115–0,207	Прямая слабая	–0,308*	0,017	0,220–0,396	Обратная умеренная
МТ	0,127	0,338	0,094–0,159	Прямая слабая	–0,222	0,091	0,165–0,278	Обратная слабая
НТ	0,275*	0,035	0,198–0,351	Прямая слабая	–0,017	0,896	0,012–0,022	Обратная слабая
ПШ	–0,065	0,621	0,047–0,082	Обратная слабая	–0,087	0,507	0,063–0,111	Обратная слабая

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости различий между группами; 95 % CI – 95 %-й доверительный интервал; * – корреляция значима на уровне 0,05.

Оксид азота в организме человека выполняет ряд важных функций: вазодилатирующую, модулирует высвобождение вазоактивных веществ, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в ремоделировании сосудистой стенки, подавляет выработку провоспалительных цитокинов, адгезию и агрегацию тромбоцитов. В норме клетки эндотелия постоянно выделяют данное вещество в небольшом количестве для поддержания дилатации сосудов, при развитии патологических процессов его продукция существенно уменьшается [19, 20].

MMP9 относится к желатиназам, участвует в расщеплении многих молекул экстрацеллюлярного

матрикса, включая коллагены IV, V, XI типов, ламинин базальных мембран, но главной особенностью этих ферментов является способность гидролизовать денатурированные коллагены, являясь важнейшим регулятором процессов ангиогенеза [14].

По данным нашего исследования, достоверно значимых отличий в уровне эндотелина-1, нитрита азота (NO₂), нитрата азота (NO₃) и общего нитрата (NO₂⁻/NO₃⁻), MMP 9 у пациентов с диабетической стопой и неосложненным сахарным диабетом не выявлено.

В ходе третьего этапа исследования для оценки степени параллелизма между полиморфизмами генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G и показателями,

Таблица 5

Корреляция полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G с показателями дисфункции эндотелия при синдроме диабетической стопы

Table 5

Correlation of VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G gene polymorphisms with indicators of endothelial dysfunction in diabetic foot syndrome

Показатель	Ген							
	VEGFA 634 C>G				MMP9 8202 A>G			
	ρ	p	95 % CI	Сила связи	ρ	p	95 % CI	Сила связи
Эндотелин 1-21, фмоль/л	0,039	0,377	0,021–0,057	Прямая слабая	–0,357**	0,007	0,192–0,522	Обратная умеренная
NO ₂ , мкмоль/л	0,030	0,821	0,022–0,038	Прямая слабая	0,039	0,767	0,029–0,05	Прямая слабая
NO ₃ , мкмоль/л	–0,090	0,508	0,063–0,117	Обратная слабая	0,046	0,732	0,032–0,06	Прямая слабая
NO ₂ [–] /NO ₃ [–] , мкмоль/л	0,092	0,489	0,066–0,114	Прямая слабая	0,2	0,129	0,144–0,248	Прямая слабая
MMP 9, нг/мл	–0,031	0,823	0,024–0,04	Обратная слабая	–0,308*	0,022	0,185–0,502	Обратная умеренная

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости различий между группами; 95 % CI – 95 %-й доверительный интервал; * – корреляция значима на уровне 0,05.

отражающими состояние микроциркуляторного русла и маркерами дисфункции эндотелия, интервальные переменные, относящиеся к показателям последних, были преобразованы в дихотомические переменные. Полученные результаты приведены в табл. 4; 5.

При анализе полученных данных выявлена значимая слабая обратная степень согласованности между значением σ в точке на предплечье и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G у обследуемых больных (ρ = –0,277, p=0,045, CI 95 % 0,108 – 0,446). Вместе с тем обнаружена обратная умеренная достоверная степень согласованности между показателем ИЭМ в этой же точке и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G у пациентов в клинических группах (ρ = –0,382, p=0,003, CI 95 % 0,288 – 0,477). Выявлен значимый прямой параллелизм умеренной силы между значением ПШ в точке на предплечье и полиморфизмами гена VEGFA 634 C>G (ρ=0,322, p=0,013, CI 95 % 0,236 – 0,408). При анализе степени согласованности остальных показателей микроциркуляции в указанной точке и генетических полиморфизмов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G достоверных изменений выявлено не было.

По полученным нами данным, в точке на стопе выявлена значимая обратная слабая синхронность изменений между значением М и полиморфизмами гена VEGFA 634 C>G (ρ = –0,28, p=0,03, CI 95 % 0,16 – 0,397). Достоверной степени согласованности между другими показателями в этой точке и полиморфными вариантами генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G выявлено не было.

В точке на I пальце стопы обнаружен значимый обратный умеренный параллелизм между значением ИЭМ и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G (ρ = –0,308, p=0,017, CI 95 % 0,220 – 0,396). В указанной точке выявлена достоверная прямая степень согласованности слабой силы между НТ и полиморфными вариантами гена VEGFA 634 C>G (ρ=0,275, p=0,035,

CI 95 % 0,198 – 0,351). Значимой синхронности изменений остальных исследованных показателей микроциркуляторного русла в точке на I пальце стопы и полиморфизмами генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G установлено не было.

По результатам нашего исследования, достоверной степени параллелизма между исследованными показателями дисфункции эндотелия и полиморфными вариантами гена VEGFA 634 C>G выявлено не было. Вместе с тем отмечена достоверная обратная умеренная синхронность изменений между уровнем эндотелина-1 и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G (ρ = –0,357, p=0,007, CI 95 % 0,192 – 0,522). Нами выявлена значимая обратная умеренная степень согласованности между значением MMP9 и полиморфными вариантами гена MMP9 8202 A>G (ρ = –0,308, p=0,022, CI 95 % 0,185 – 0,502). Достоверно значимой взаимосвязи между уровнями NO₂, NO₃ и NO₂[–]/NO₃[–] и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G не установлено.

Вопреки ожиданиям, частота встречаемости генотипов полиморфизмов C634G гена VEGFA и A8202G MMP9 не отличалась у больных с развитием синдрома диабетической стопы и при неосложненном течении сахарного диабета. Ассоциации полиморфизмов данных генов с развитием синдрома диабетической стопы в обследуемых группах выявлено не было. У пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета не выявлено явных различий уровня лабораторных маркеров дисфункции эндотелия, таких как эндотелин-1, NO₂ и NO₂[–]/NO₃[–], MMP9. Также нами не было выявлено корреляции частоты генотипов исследуемого полиморфизма гена VEGFA с уровнем соответствующих молекул. С одной стороны, полученные данные можно объяснить недостаточным объемом выборки. С другой стороны, учитывая мультифакторную природу сахарного диабета и его осложнений, необходимы поиск и учет

дополнительных факторов, участвующих в патогенезе развития синдрома диабетической стопы [21].

Выявленная при этом корреляция частоты генотипов полиморфизмов гена VEGFA 634 C>G и гена MMP9 8202 A>G с изменениями состояния микроциркуляторного русла может отражать сочетание различных факторов развития синдрома диабетической стопы.

В литературе описаны исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфизмов гена VEGFA и развитию осложнений диабета. Так, при диабетической ретинопатии наиболее частым в этой связи полиморфизмом являлся rs2010963. Носительство аллели G расценивалось как фактор риска развития данного осложнения сахарного диабета, частота встречаемости указанного полиморфизма гена была выше у пациентов с диабетической ретинопатией [22]. В исследовании А. С. Гудзя и др. (2017) [23] в украинской популяции генотип C/C полиморфизма rs2010963 чаще выявлялся у мужчин и сопровождался высоким содержанием VEGFA во внутриглазной жидкости и максимальной частотой диабетической ретинопатии.

Имеются противоречивые данные о связи различных полиморфных локусов гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы. В работе А. В. Русанова и др. (2019) [12], посвященной изучению взаимосвязи полиморфизма C936T гена VEGFA и развитию синдрома диабетической стопы в украинской популяции, не было выявлено ассоциации генотипов указанного полиморфизма гена VEGFA с развитием данного осложнения сахарного диабета. В работах некоторых авторов [24–26] показана протективная роль полиморфных локусов C2578A, rs 699947, G634C указанного гена относительно развития риска синдрома диабетической стопы.

Выявленная умеренная степень параллелизма полиморфизма 8202 A>G MMP9 и содержания эндотелина 1 и MMP9 у обследованных пациентов может быть объяснена значительным вкладом эндотелиальной дисфункции в патогенез развития сахарного диабета и его осложнений. В физиологических условиях выработка матриксных металлопротеиназ клетками происходит в незначительных количествах. Вместе с тем, с одной стороны, экспрессия данной группы веществ контролируется рядом факторов, к которым относится и уровень цитокинов, на который, в свою очередь, оказывает влияние эндотелиальная дисфункция [27]. С другой стороны, уровень выработки матриксных металлопротеиназ определяется генами, кодирующими их экспрессию.

В литературе имеются данные об изучении ассоциации полиморфизма C1562T гена MMP9 с развитием диабетической ретинопатии, синдрома диабетической стопы и макроангиопатии при развитии сахарного диабета [8, 28].

В исследовании, проведенном К. Singh et al. (2013) [8], изучалась ассоциация полиморфизма C1562T гена MMP9 с развитием синдрома диабетической стопы в индийской популяции. По полученным данным, у пациентов с развитием данного осложнения сахарного диабета и в контрольной группе имеются значимые различия в частоте встречаемости аллелей

указанного полиморфизма гена MMP9. По данным авторов, полиморфизм C1562T гена MMP9 связан с риском развития синдрома диабетической стопы.

По данным Y. Wang et al. [29], исследована частота генотипов полиморфизма C1562T гена MMP9 у пациентов с диабетической стопой с развитием макроангиопатии и без нее. Выявлена разница между распределением частоты генотипов исследованного полиморфизма гена MMP9 у пациентов в зависимости от наличия ангиопатии. Частота аллели T была выше в группе с развитием макроангиопатии.

При развитии синдрома диабетической стопы по сравнению с неосложненным сахарным диабетом было выявлено снижение перфузии на уровнях системной и локальной микроциркуляции. Вместе с тем при оценке системного микрокровоотока у пациентов с диабетической стопой отмечается уменьшение временной изменчивости перфузии, при исследовании локальной микроциркуляции – ухудшение общего состояния микроциркуляции. В целом выявленные изменения подтверждают наличие более глубоких нарушений состояния микроциркуляторного русла при развитии у пациентов синдрома диабетической стопы.

По всей видимости, исследованные полиморфизмы при сахарном диабете проявляют свое значение в генезе синдрома диабетической стопы только при наличии дополнительных факторов риска. Установленные в исследовании закономерности в перспективе могут быть использованы при создании математических многокомпонентных моделей прогнозирования осложнений сахарного диабета.

Заключение

При сахарном диабете выявлена взаимосвязь полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G с изменениями показателей микроциркуляции и функционального состояния эндотелия.

Полиморфные варианты генотипов гена VEGFA 634 C>G не связаны с концентрацией маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом. Вместе с тем отмечена синхронность изменений концентрации эндотелина 1, MMP 9 и полиморфизмов гена MMP9 8202 A>G у обследованных больных, что позволяет предположить наличие глубокого ремоделирования сосудистого русла.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики

Данное исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.). Все лица, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th Edition. 2015:144.

2. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(1):4–5. Doi: 10.2337/dc17-S003.
3. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J. Diabetes*. 2016;7(7):153–164. Doi: 10.4239/wjd.v7.i7.153.
4. Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. *The Diabetic Foot. Medical and Surgical Management Fourth Edition*. Humana Press, 2018:514. Doi: 10.1007/978-3-319-89869-8.
5. Серебренников Р. В., Гришина И. Ф., Лягаева А. Г. Ремоделирование сосудистой стенки эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией и дефицитом массы тела // Урал. мед. журн. – 2016. – Т. 11, № 144. – С. 67–73. [Serebrennikov RV, Grishina IF, Lyagaeva AG. Vascular wall remodeling and endothelial function in patients with arterial hypertension and weight loss. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;11(144):67–73. (In Russ.)].
6. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с. Baranov VS. *A genetic passport is the basis of individual and predictive medicine*. SPb., Izd-vo N-L, 2009:528. (In Russ.)].
7. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S, Jailani M, Al-Ansari AK, Ghorbel M, Mahjoub T, Almawi WY. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine*. 2018;106:29–34. Doi: 10.1016/j.cyt.2018.03.003.
8. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh KA. Functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2013;12(3):199–204. Doi: 10.1177/1534734613493289.
9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (7-й вып.) // Сахар. диабет. – 2015. – № 1S. – С. 1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, Kuraeva TL, Lipatov DV, Mayorov AYu, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OYu, Tokmakova AYu, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IR. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV (7th edition). *Sakharnyy diabet*. 2015;1S:1–112. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM20151S1-112.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахар. диабет. – 2017. – № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostika EG, Surkova EV, Sukhareva OYu, Tokmakova AYu, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IR, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Grigoryan OR, Esayan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VYu, Lipatov DV, Shestakova EA. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2017;1S:1–121. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM20151S1-112.
11. Орлова А. Ю., Артюшкова Е. Б., Суковатых Б. С. и др. Полиморфизм +936C>T гена сосудистого эндотелиального фактора роста как маркер предположенности к облитерирующему атеросклерозу артерий нижних конечностей // Клин. медицина. – 2018. – № 3. – С. 234–239. [Orlova AYu, Artyushkova EB, Sukovatykh BS, Bushueva OYu, Polonikov AV, Gordov MYu. Polymorphism + 936C> T of the gene for vascular endothelial growth factor as a marker of predisposition to arteriosclerosis obliterans of lower limb arteries. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;3:234–239. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-234-239.
12. Русанов А. В., Чумаченко Я. Д., Дубовик Е. И. и др. Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции // Науч. результаты биомед. исслед. – 2019. – № 2. – С. 34–42. [Rusanov AV, Chumachenko YaD, Dubovik EI, Garbuzova VYu, Ataman AV. Analysis of the relationship of the C936T polymorphic site of the VEGFA gene with the development of diabetic foot syndrome in the Ukrainian population. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovaniy*. 2019;2:34–42. (In Russ.)]. Doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4.
13. Гаврилюк Н. Д., Иртюжа О. Б., Дружкова Т. А. и др. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты // Рос. кардиол. журн. – 2015. – Т. 10, № 20. – С. 65–69. [Gavrilyuk ND, Irtyuga OB, Druzhkova TA, Uspenskiy VE, Malashicheva AB, Kostartseva AA, Moiseeva OM. Matrix metalloproteinase 2 and 9 gene polymorphisms in patients with aneurysm of the ascending aorta. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015;10(20):65–69. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2015-10-65-69.
14. Белецкая И. С., Астахов С. Ю. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы // Офтальмол. вед. – 2015. – Т. 3. – С. 28–43. [Beletskaya IS, Astakhov SYu. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of glaucoma. *Ofthal'mologicheskie vedomosti*. 2015;3:28–43. (In Russ.)].
15. Москаленко М. И. Ассоциации комбинаций полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с развитием эссенциальной гипертензии // Вестн. новых мед. технологий. Электрон. изд. – 2017. – Т. 2. – С. 212–216. [Moskalenko MI. Associations of combinations of matrix metalloproteinase polymorphisms with the development of essential hypertension. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2017;2:212–216. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_5922bb446cd2b0.14691350.
16. Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона: моногр. / Е. Н. Чуйан, Н. С. Трибрат, М. Ю. Раваева, М. Н. Ананченко. – Симферополь: ИТ «АРИ-АЛ». – 2017. – С. 422. [Chuyan EN, Tribat NS, Ravaeva MYu, Ananchenko MN. Tissue microhemodynamics: the influence of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range: monograph. Simferopol', IT «ARIAL», 2017:422. (In Russ.)].
17. Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: a review. *Arch. Oral. Biol*. 2018;86:58–71. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.11.009.
18. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: ЛИБРОКОМ, 2014. – 498 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity. A guide for doctors. Moscow, LIBROKOM, 2014:498. (In Russ.)].
19. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульян. медико-биол. журн. – 2018. – Т. 4. – С. 8–17. [Radaykina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. The role of endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2018;4:8–17. Doi: 10.23648/UMBJ.2018.32.22685. (In Russ.)].
20. Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 11. – С. 103–104. [Afonas'eva TM. Endothelial dysfunction. Opportunities for early diagnosis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;11:103–104. (In Russ.)].

21. Бедушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактикт. медицина. – 2019. – Т. 3. – С. 26–30. [Belushkina NN, Chemezov AS, Pal'tsev MA. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;3:26–30. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed20192203126.
22. Исхакова А. Г. Роль генетических факторов риска в развитии диабетической ретинопатии // Вестн. мед. ин-та «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – Т. 5, № 35. – С. 41–49. [Ishakova AG. The role of genetic risk factors in the development of diabetic retinopathy. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye*. 2018;5(35):41–49. (In Russ.)].
23. Гудзь А. С., Зяблицев С. В., Захаревич Г. Е. Влияние полиморфизмов rs2010963 и rs699947 гена VEGFA на клинические и лабораторные показатели при диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Междунар. эндокринол. журн. – 2017. – Т. 7, № 13. – С. 471–477. [Gudz' AS, Zyablitsev SV, Zakharevich GE. The influence of the rs2010963 and rs699947 polymorphisms of the VEGFA gene on clinical and laboratory parameters in diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2017;7(13):471–477. (In Russ.)]. Doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115745.
24. Amoli M, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, Sayahpour FA, Amiri P, Zahedi P, Mehrab-Mohseni M, Heshmat R, Larijani B, Tavakkoly-Bazzar J. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2011;93(2):215–219. Doi: 10.1016/j.diabres.2011.04.016.
25. Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10672. Doi: 10.1097 / MD.00000000000010672.
26. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10959. Doi: 10.1097 / MD.00000000000010959.
27. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорг. химия. – 1998. – Т. 4, № 24. – С. 245–255. [Solov'eva NI. Matrix metalloproteinases and their biological functions. *Bioorganicheskaya himiya*. 1998;4(24):245–255. (In Russ.)].
28. Singh K, Goyal P, Singh M, Deshmukh S, Upadhyay D, Kant S, Agrawal N, Gupta SK, Singh K. Association of functional SNP-1562C>T in MMP9 promoter with proliferative diabetic retinopathy in north Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Complications*. 2017;31(12):1648–1651. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.08.010.
29. Wang Y, Su Y, Xu Y, Pan S-H, Liu G-D. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;1:391(1):113–117. Doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.012.

Информация об авторах

Троицкая Наталья Игоревна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: troicachita@mail.ru.

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: shkg26@mail.ru.

Мудров Виктор Андреевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Authors information

Troitskaya Natalya I. – PhD, assistant of the department of hospital surgery, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: troicachita@mail.ru.

Shapovalov Konstantin G. – MD, Professor, Head of the department of anesthesiology, reanimation and intensive care, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: shkg26@mail.ru.

Mudrov Viktor A. – PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of the medical and dental faculties, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

УДК 616.24.-002.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-39-43

О. Н. ТИТОВА, Н. А. КУЗУБОВА, А. Л. АЛЕКСАНДРОВ,
В. Е. ПЕРЛЕЙ, А. Ю. ГИЧКИН

Легочно-сердечная гемодинамика и функция внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эходоплерокардиографии

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: titova-on@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.03.20; принята к печати 03.07.20

Резюме

Цель. Определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с различной выраженностью бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности с помощью эходоплерокардиографии. **Материалы и методы.** У 82 больных ХОБЛ с помощью ультразвуковых методов исследования оценивали функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики. Все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ (среднетяжелого и тяжелого течения). **Результаты.** Установлено, что у больных ХОБЛ нарушение диастолической функции правого желудочка сердца может носить доклинический характер. Так, у больных ХОБЛ 2-й стадии по сравнению с контролем в режиме импульсной и тканевой доплерографии были выявлены нерезко выраженные изменения диастолической функции миокарда правого желудочка (ПЖ) по типу нарушенного расслабления ($E/A\ 0,70 \pm 0,13$ и $1,56 \pm 0,18$, $E/Em\ 8,45 \pm 0,15$ и $6,89 \pm 0,19$ соответственно). У больных ХОБЛ 3-й стадии средние значения данных показателей ПЖ достоверно отличались ($E/A\ 0,69 \pm 0,04$ и $E/Em\ 9,34 \pm 0,18$) и соответствовали умеренно выраженной диастолической дисфункции. **Заключение.** При тяжелом течении ХОБЛ в 3-й стадии определялись существенные нарушения структуры и функции правого желудочка. Компенсаторные возможности обоих желудочков сердца истощались, изменялось межжелудочковое взаимодействие, что создавало условия для прогрессирования сердечной недостаточности и развития хронического легочного сердца.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эхокардиография, доплерокардиография, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, диастолическая функция

Для цитирования: Титова О. Н., Кузубова Н. А., Александров А. Л., Перлей В. Е., Гичкин А. Ю. Легочно-сердечная гемодинамика и функция внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эходоплерокардиографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):39–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-39-43.

UDC 616.24.-002.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-39-43

O. N. TITOVA, N. A. KUZUBOVA, A. L. ALEKSANDROV,
V. E. PERLEY, A. Y. GICHKIN

Cardiopulmonary hemodynamics and respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to doppler echocardiography data

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

Received 16.03.20; accepted 03.07.20

Summary

Aim. Determination of the functional state of cardiopulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with varying severity of bronchial obstruction and respiratory failure using echodopplercardiography. **Materials and methods.** In 82 patients with COPD, the functional state of cardiopulmonary hemodynamics was evaluated using ultrasound methods. All subjects were divided into 2 groups depending on the severity of COPD (moderate and severe course). **Results.** It was found that in patients with COPD, impaired diastolic function of the right ventricle (RV) may be preclinical. Thus, in patients with COPD stage 2, compared with control in the P-mode and tissue Doppler sonography (TDI), mild changes in the diastolic function (impaired relaxation) of the RV myocardium were revealed ($E/A\ 0.70 \pm 0.13$ and 1.56 ± 0.18 , E/Em

8.45±0.15 and 6.89±0.19, respectively). In patients with COPD stage 3, the mean values of these RV parameters significantly differed (E/A 0.69±0.04 and E/Em 9.34±0.18) and corresponded to moderately expressed diastolic dysfunction. **Conclusions.** In severe COPD in stage 3, significant violations of the structure and function of the RV were determined. The compensatory capabilities of both cardiac ventricles were depleted, the interventricular interaction changed, which created the conditions for the progression of heart failure and the development of chronic cor pulmonale.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, echocardiography, doppler cardiography, pulmonary hypertension, right ventricular failure, diastolic function

For citation: Titova O. N., Kuzubova N. A., Aleksandrov A. L., Perley V. E., Gichkin A. Y. Cardiopulmonary hemodynamics and respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to doppler echocardiography data. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(4):39–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-39-43.

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и смертности населения. Болезнь быстро прогрессирует и приводит к ранней инвалидизации больных, нанося тем самым значительный экономический и социальный ущерб [1]. Основными причинами смертности при ХОБЛ являются прогрессирующая дыхательная и правожелудочковая недостаточность [1–4]. Ведущими нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХОБЛ являются повышение легочного сосудистого сопротивления и умеренный рост давления в легочной артерии (ЛА), что впоследствии приводит к структурным изменениям и недостаточности правых отделов сердца [5–8].

Следует заметить, что диагностика недостаточности кровообращения у больных с патологией легких является непростой задачей, особенно на ранних этапах заболевания, так как зачастую гемодинамические нарушения маскируются сопутствующей дыхательной недостаточностью.

Целью настоящего исследования было эходоплерокардиографическое определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности (ДН).

Материалы и методы исследования

Всего обследованы 82 больных ХОБЛ (все – мужчины, средний возраст – 54±1,6 года). Контрольную группу составили 13 мужчин (средний возраст – 55,3±5,5 года) без патологии легочной и сердечной систем. Для последующего анализа больных ХОБЛ разделили на две группы: 47 мужчин со среднетяжелым (2-я стадия) течением заболевания (средний возраст – 56,0±7,5 года) и 35 мужчин с тяжелым течением (3 стадия) заболевания (средний возраст – 60,0±5,3 года). Степень тяжести ХОБЛ оценивалась в соответствии с рекомендациями GOLD [9].

Эходоплерокардиографическое (ЭхоДКГ) исследование легочно-сердечной гемодинамики проводили на ультразвуковой диагностической системе экспертного класса VIVID 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного датчика, несущая частота – 4 МГц.

С помощью ЭхоДКГ определяли ряд показателей легочно-сердечной гемодинамики: конечно-диастолический размер левого предсердия (ЛПд), толщина миокарда задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗС ЛЖд), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), толщина миокарда передней стенки правого

желудочка в диастолу (ПС ПЖд), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по градиенту трикуспидальной регургитации, отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Е/А ЛЖ и Е/А ПЖ), давление наполнения правого желудочка (Е/Em ПЖ).

Использовали следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим, доплеровский импульсный и постоянно волновой режимы, режим тканевого доплеровского анализа (TDI) и режим цветного картирования внутрисердечного кровотока.

Для исследования механики дыхания выполняли спирометрию и бодиплетизмографию по стандартным методикам на установке MasterScreen (E. Jaeger, Германия).

Анализировали следующие показатели легочной вентиляции: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), индекс Генслера (ИГ) (ОФВ₁/ФЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ) и остаточный объем легких (ООЛ).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета «Statistica for Windows 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Ведущими нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХОБЛ являются повышение легочного сосудистого сопротивления и умеренный рост давления в ЛА, что впоследствии приводит к структурным изменениям и недостаточности правых отделов сердца.

Больные 2-й стадии ХОБЛ (группа 1) имели умеренно выраженные клинические симптомы заболевания и нерезко выраженные изменения клинко-лабораторных показателей. У пациентов 3-й стадии ХОБЛ (группа 2) имелись выраженные изменения клинко-лабораторных данных и результатов инструментального обследования (табл. 1).

Структурные изменения ПЖ и нарушения легочно-сердечной гемодинамики начинают проявляться на ранних этапах заболевания и наблюдаются уже у больных ХОБЛ 2-й стадии. Размер ПЖ в диастолу был увеличен у всех больных ХОБЛ, но в большей степени – при 3-й стадии заболевания. В группе контроля средняя величина размера ПЖ в диастолу достоверно отличалась от всех групп больных ХОБЛ. Дилатация ПЖ у больных ХОБЛ 3-й стадии является характерным признаком развития хронической недостаточности ПЖ и хронического легочного сердца (ХЛС).

Таблица 1

Показатели легочно-сердечной гемодинамики в контрольной группе и у больных ХОБЛ
в зависимости от стадии заболевания (M±m)

Table 1

The indicators of cardio-pulmonary hemodynamics in the control group and in patients with COPD,
depending on the stage of the disease (M±m)

Показатель	ХОБЛ, 2-я стадия	ХОБЛ, 3-я стадия	Контрольная группа
Число наблюдений	47	35	14
ПЖд, см	3,16±0,26*	3,44±0,23*	2,67±0,14
ПС ПЖд, см	0,46±0,04*	0,53±0,07**	0,36±0,03
СДЛА, мм рт. ст.	36,9±5,7*	46,8±5,3*#	22,7±2,5
ЗС ЛЖд, см	0,99±0,17	1,12±0,18	0,96±0,09
ФВ ЛЖ, %	62,6±10*	60,4±8,5*	68,6±2,5
ЛПд, см	4,2±0,4	4,5±0,4*	3,9±0,3
Е/А ЛЖ	1,03±0,23	0,83±0,22**	1,1±0,12
Е/А ПЖ	0,99±0,13	0,81±0,16**	1,2±0,10
Em/Am ЛЖ (TDI)	0,76±0,06	0,69±0,04*	0,92±0,17
Em/Am ПЖ (TDI)	0,70±0,13*	0,68±0,04*	1,56±0,18
Е/Em	8,45±0,15*	9,34±0,18*#	6,89±0,19

* – статистически достоверные различия с контрольной группой, $p < 0,05$; * – статистически достоверные различия групп со 2-й и 3-й стадией ХОБЛ, $p < 0,05$.

ПС ПЖд во всех группах больных была достоверно толще, чем в контрольной группе, что являлось свидетельством формирующейся гипертрофии миокарда ПЖ. Следует отметить, что гипертрофия и дилатация миокарда – это не последовательные процессы развития сердечной недостаточности, как считалось ранее, поскольку доказано, что дилатация миокарда может развиваться изначально, минуя стадию гипертрофии. Размер ЛПд был достоверно больше в группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, по сравнению с контрольной группой.

Толщина ЗС ЛЖд во всех группах больных была практически одинаковой и достоверно не отличалась от группы контроля, но значения показателя у больных ХОБЛ 3-й стадии оказались повышены. Это свидетельствовало о том, что для 2-й стадии ХОБЛ гипертрофия миокарда ЛЖ нехарактерна. Изменение межжелудочкового взаимодействия при тяжелом течении легочного заболевания, помимо иных причин, приводит к увеличению массы миокарда ЛЖ и развитию сердечной недостаточности. ФВ ЛЖ у больных со среднетяжелой ХОБЛ не была снижена и лишь у больных ХОБЛ 3-й стадии приближалась к нижней границе нормы. По сравнению с контрольной группой, ФВ ЛЖ была достоверно ниже у всех больных ХОБЛ.

Показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ у больных ХОБЛ 2-й стадии, достоверно не отличались от таковых в контрольной группе при использовании импульсной доплерокардиографии. И только в режиме тканевой доплерографии были выявлены начальные изменения диастолической функции миокарда ПЖ у больных ХОБЛ 2-й стадии. У больных ХОБЛ 3-й стадии средние значения данных показателей были достоверно ниже, чем в контрольной группе, и соответствовали нерезко выра-

женному нарушению расслабления миокарда, или так называемому 1-му типу диастолической дисфункции.

При исследовании вентиляции легких у всех больных ХОБЛ определялась обструкция дыхательных путей, выраженность которой мало зависела от стадии заболевания – снижение ОФВ₁ и ИГ было одинаково умеренным в анализируемых группах. ФЖЕЛ и ОЕЛ не выходили за пределы нормальных значений и существенно не различались у больных со 2-й и 3-й стадией ХОБЛ. Значимые отличия были получены при анализе величины ООЛ, который достоверно повышался у больных с тяжелым вариантом течения ХОБЛ. Повышение ООЛ свидетельствовало о прогрессировании бронхиальной обструкции и появлении гиперинфляции легких, что нарушало нормальные условия функционирования диафрагмы и создавало предпосылки для развития и прогрессирования дыхательной недостаточности.

При корреляционном анализе показателей ФВД и легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ 2-й и 3-й стадии был получен ряд достоверных значений коэффициентов корреляции.

Как показали рассчитанные коэффициенты корреляции у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ (2-я стадия), наиболее информативным параметром легочно-сердечной гемодинамики, значимо связанным с показателями ФВД, оказалось СДЛА. Так, коэффициент корреляции СДЛА с ЖЕЛ составил 0,50 ($p < 0,05$), свидетельствуя о средней силы прямой связи между сравниваемыми показателями. Повидимому, некоторое повышение СДЛА на данном этапе нарушения ФВД может иметь компенсаторный характер, способствуя перераспределению легочного кровотока в резервные верхушечные зоны легких, которые у здоровых лиц вентилируются, но не перфузируются.

Таблица 2

Показатели механики дыхания в контрольной группе и у больных ХОБЛ
в зависимости от стадии заболевания (M±m)

Table 2

The respiratory mechanics indices in the control group and in patients with COPD,
depending on the stage of the disease (M±m)

Показатель	ХОБЛ, 2-я стадия	ХОБЛ, 3-я стадия	Контрольная группа
Число наблюдений	47	35	14
ФЖЕЛ, %Должной	82,9±2,9*	85,9±5,9*	111,1±15,8
ОФВ1, %Должной	53,7±4,3*	52,1±1,8*	101,5±28,5
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	54,6±1,5*	53,2±1,9*	89,4±5,6
ОЕЛ, %Должной	110,9±1,8	103,8±2,9**	112,8±1,7
ООЛ, %Должной	142,6±4,9	162,3±7,3**	120,2±3,9

* – статистически достоверные различия с контрольной группой, $p < 0,05$; * – статистически достоверные различия групп со 2-й и 3-й стадией ХОБЛ, $p < 0,05$.

У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (3-я стадия) наибольшее число достоверных корреляционных связей было получено с ОФВ1. Например, корреляционная связь ОФВ1 с ФВ ЛЖ, ПЖД и СДЛА составила 0,62, 0,63 и 0,45 ($p < 0,05$) соответственно. Отрицательная корреляция между ЖЕЛ и ПЖД составила (–0,48), $p < 0,05$. Дальнейшее прогрессирование нарушений бронхиальной проходимости приводит к сопутствующей артериальной гипоксемии и гиперкапнии, что неблагоприятно воздействует на функциональное состояние обоих желудочков, приводит к дальнейшему росту СДЛА.

Таким образом, если у больных без существенной гипоксемии, гиперкапнии и хронической интоксикации резервные возможности миокарда правого желудочка вполне достаточны для успешного осуществления неизменной функции, то у лиц с легочной гипертензией, нарушенным газовым составом крови и хроническим воспалительным процессом в легочной ткани правый желудочек испытывает серьезную перегрузку, и, после истощения функциональных резервов, происходит формирование хронического легочного сердца [4, 10].

В таких условиях наблюдается механическое нарушение функции левого желудочка за счет смещения межпредсердной перегородки, а утолщенная и гипокинетичная межжелудочковая перегородка может при этом становиться функционально как бы частью гипертрофированного и дилатированного правого желудочка, что, в свою очередь, снижает фракцию выброса ЛЖ и также приводит к формированию левожелудочковой недостаточности [11].

Полученные результаты позволяют согласиться с мнением о сравнительно большей уязвимости процесса расслабления миокарда к неблагоприятным воздействиям по сравнению с систолой желудочков [12–14]. Отмеченное уменьшение максимальной скорости раннего диастолического наполнения может быть связано с замедлением снижения давления в ПЖ вследствие нарушения расслабления миокарда желудочка, что также приводит к выявленному увеличению продолжительности и снижению скорости замедления кровотока раннюю диастолу у больных с патологией легких.

Изменение соотношения амплитуд пиковых скоростей диастолического наполнения Е/А, по-видимому, отражает состояние жесткости и растяжимости миокарда, влияющее преимущественно на процесс пассивного наполнения желудочка. В свою очередь, изменение временных показателей в фазу раннего диастолического наполнения желудочка характеризует процесс активного расслабления, когда часть притока крови осуществляется за счет присасывающего действия миокарда [15, 16]. Повышение соотношения Е/Е_п ПЖ у пациентов с ХОБЛ характеризует повышение давления наполнения правого желудочка и является еще одним показателем, характеризующим выраженность диастолической дисфункции. В качестве возможных причин нарушения релаксации, увеличения жесткости стенок желудочка можно назвать неблагоприятное воздействие на миокард разнообразных факторов: хронической гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза, а также длительной интоксикации у больных ХОБЛ.

По-видимому, можно согласиться с авторами [4, 10, 17], считающими функциональное состояние ПЖ связанным в большей степени с выраженностью артериальной гипоксемии и гиперкапнии, характером и длительностью инфекционно-токсических и аутоиммунных воздействий на миокард, чем непосредственно с уровнем давления в МКК.

При хронической сердечной недостаточности выделяют два классических типа: систолический (ХСН_{сис}) диагностируют при фракции выброса ЛЖ менее 45 %, диастолический (ХСН_{диаст}) — при фракции выброса ЛЖ более 45 %, наличии диастолической дисфункции ЛЖ и клинических признаков ХСН. Вероятно, у больных ХОБЛ может первоначально наблюдаться субклиническое снижение сократимости сердца с развитием диастолической дисфункции и относительно сохраненной фракцией изгнания, что следует учитывать при их терапевтическом ведении.

Заключение

Состояние правых камер и легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ 2-й стадии изменялось в небольшой степени и по ряду показателей достоверно не отличалось от показателей контрольной

группы. При тяжелом течении ХОБЛ в 3-й стадии определялись существенные нарушения структуры и функции ПЖ. Компенсаторные возможности ПЖ и ЛЖ истощались, изменялось межжелудочковое взаимодействие, что создавало условия для прогрессирования сердечной недостаточности и развития хронического легочного сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под ред. проф. Чучалина А. Г. - М.: Атмосфера, 2011: 568 с. [Chronic obstructive pulmonary disease: monograph / ed. prof. Chuchalina A.G. - Moscow: Atmosphere, 2011: 568 p. (In Russ.)]
2. Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Диагностика ранних признаков ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ // Практическая медицина. 2011; 3(51): 72-77. [Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Diagnostics of early signs of heart remodeling in patients with COPD // Practical Medicine. 2011; 3 (51): 72-77 (In Russ.)].
3. Меньшикова И.Г. и др. Предикторы прогрессирования недостаточности кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2012; 3: 21-24. [Menshikova I.G. et al. Predictors of progression of circulatory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Far Eastern Medical Journal. 2012; 3: 21-24. (In Russ.)]
4. Noordegraaf A.V. and Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20: 122, 243–253
5. Борская Е.Н., Кутузова А.Б., Лелюк В.Г. Этапы становления структурных изменений сердца у пациентов с хронической легочной патологией // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003; 4: 82-87. [Borskaya E.N., Kutuzova A.B., Lelyuk V.G. Stages of formation of structural changes in the heart in patients with chronic pulmonary pathology // Ultrasonic and functional diagnostics. 2003; 4: 82-87. (In Russ.)]
6. Alter P, Watz H, Kahnert K, Pfeifer M, Randerath W.J, Andreas S, Waschki B, Kleibrink B.E, Welte T, Bals R, Schulz H, Birtz F, Young D, Vogelmeier C.F, Jörres R.A. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir Med.* 2018 Apr; 137: 14-22. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.011.
7. Howard L.S., Grapsa J., Dawson D., Bellamy M. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 125, 239–248
8. Rabe K.F., Beghe B., Luppi F., Fabbri L.M. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(12): 1222 - 1232.
9. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, López Varela MV, Martínez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019 May 18; 53(5):1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
10. Badano L.P., Gingham C., Easaw J. et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics,

structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography*; 2010; 11: 27–37.

11. Tannus-Silva DG, Rabahi MF. State of the Art Review of the Right Ventricle in COPD Patients: It is Time to Look Closer. *Lung.* 2017 Feb; 195(1): 9-17. doi: 10.1007/s00408-016-9961-5.

12. Meluzin J., Spinarova L., Bakala J., Toman J., Krejc J. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *European Heart Journal* (2001); 22: 340–348

13. Mocan M, Mocan Hognogi LD, Anton FP, Chiorescu RM, Goidescu CM, Stoia MA, Farcas AD. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Dis Markers.* 2019 Jun 2; 2019: 758,36-90. doi: 10.1155/2019/7583690.

14. Wan SH, Vogel MW, Chen HH.J. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 11; 63(5): 407-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.063.

15. Brett E.F., Kristen E.H., Howard D.W., Kerrie L.M., Kimberly M., James D. C., Barry J. M., Russell B., Frederick S. W., Karin F.H. Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respir Med.* 2015 Oct; 109(10):1287-92. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.003.

16. Fenster BE, Holm KE, Weinberger HD, Moreau KL, Meschede K, Crapo JD, Make BJ, Bowler R, Wamboldt FS, Hoth KF. Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respir Med.* 2015 Oct; 109(10):1287-92. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.003.

17. Güder G, Störk S. Herz. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz.* 2019 Sep; 44(6):502-508. doi: 10.1007/s00059-019-4814-7.

Информация об авторах

Титова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ пульмонологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: titova-on@mail.ru.

Кузубова Наталия Анатольевна – д-р мед. наук, заместитель директора НИИ пульмонологии по научной работе, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kuzubova@mail.ru.

Александров Альберт Леонидович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела НИИ пульмонологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dissovspbmu02@mail.ru.

Перлей Виталий Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: viper1956@mail.ru.

Гичкин Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики НИИ хирургии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gich59@mail.ru.

Authors information

Titova Olga N. – M. D., professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: titova-on@mail.ru.

Kuzubova Nataliya A. – M. D., Deputy Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kuzubova@mail.ru.

Aleksandrov Albert L. – M. D., professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dissovspbmu02@mail.ru.

Perley Vitaly E. – M. D., professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: viper1956@mail.ru.

Gichkin Aleksey Y. – Ph. D., Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gich59@mail.ru.

УДК 616.12.008.331-073.65.78

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52

А. П. ВАСИЛЬЕВ, Н. Н. СТРЕЛЬЦОВА

Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертонией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии с сахарным диабетом II типа

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

E-mail: sss@infarkta.net

Статья поступила в редакцию 16.03.20; принята к печати 03.07.20

Резюме

Введение. Частое сочетание артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета II типа (СД), оказывающее негативное влияние на заболеваемость и прогноз ишемической болезни сердца (ИБС), диктует необходимость изучения их взаимовословленного действия, прежде всего на уровне микроциркуляции (МЦ). **Цель.** Изучить особенности функционального состояния МЦ кожи у пациентов с сочетанием АГ с СД, по сравнению с больными АГ. **Материалы и методы.** Обследованы две группы больных: 1-я – пациенты с сочетанием АГ с СД (n=66) и 2-я – пациенты с АГ (n=93). МЦ кожи исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии. Оценивали базальный кровоток, амплитудно-частотный спектр его колебаний и показатели окклюзионной пробы, а также частоту встречаемости различных гемодинамических типов МЦ. **Результаты.** У больных АГ в сочетании с СД II типа выявлено прогрессивное ухудшение, по сравнению с больными АГ без СД, показателей МЦ, которые статистически значимо отличались более выраженным тонусом прекапиллярного сегмента микрососудистого русла (миогенный тонус 60,5 [37,4; 83,6] ед., по сравнению с пациентами АГ без СД – 49,1 [31,3; 61,0] ед.; $p=0,014$), нарушением функции активных механизмов контроля кровотока с увеличением роли пассивных факторов регуляции, о чем свидетельствует более низкий индекс модуляции (1,3 и 2,8 ед. соответственно), усилением артериоло-венулярного шунтирования крови в обход капиллярного русла и снижением продуктивности кровотока (рост показателя шунтирования до 1,6 [1,0; 2,1] ед., по сравнению с группой больных без СД – 1,2 [0,8; 1,5] ед.; $p=0,037$), ограничением вазодилатирующего резерва кровотока, который составил 173,4 [135,3; 195,4] % против 184,9 [166,1; 231,3] % ($p=0,025$). **Заключение.** У больных с сочетанием АГ и СД выявлены более выраженные изменения микрогемодинамики по сравнению с пациентами с АГ, характеризующейся констрикцией прекапиллярного сегмента микрососудистого русла с ограничением капиллярного кровотока, увеличением артериоло-венулярного шунтирования с формированием венозного полнокровия, сокращением резервного потенциала микрокровотока.

Ключевые слова: артериальная гипертония, микроциркуляция кожи, сахарный диабет II типа, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертонией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии с сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):44–52. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.

UDC 616.12.008.331-073.65.78

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52

A. P. VASILIEV, N. N. STRELTSOVA

Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes mellitus

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

111, Melnikaite str., Tyumen, Russia, 625026

E-mail: sss@infarkta.net

Received 16.03.20; accepted 03.07.20

Summary

Introduction. Common combination of arterial hypertension (AH) with type 2 diabetes mellitus (DM2) which has a negative impact on the incidence and prognosis of coronary artery disease (CAD) imposes a requirement to study their interdependent effects, primarily at the microcirculation (MC) level. **Aim.** To study peculiarities of functional state of skin MC in patients with a combination of AH and DM2 compared to patients with AH. **Materials and methods.** Two groups of patients were examined: group 1 (n=66) – patients with a combination of AH and DM2, and group 2 (n=93) – patients with AH. Skin MC was assessed by laser Doppler flowmetry. Basal blood flow, amplitude-frequency spectrum of its oscillations, occlusion indicators, and incidence of various hemodynamic MC types were assessed. **Results.** In patients with a combination of AH and DM2,

progressive deterioration of MC indicators was detected, compared to patients with AH without DM2. Statistically significant differences were revealed in more pronounced tone of the precapillary segment of the microvascular bed (myogenic tone 60.5 [37.4; 83.6] vs 49.1 [31.3; 61.0] units; $p=0.014$). Impaired function of active blood flow control mechanisms with increase in the role of passive regulation factors was found, as evidenced by lower modulation index (1.3 units in group 1 vs 2.8 units in group 2). In patients with a combination of AH and DM2, there were detected the strengthening of arterio-venous shunts bypassing the capillary bed and blood flow productivity reduction (increase in indicator of bypass grafting up to 1.6 [1.0; 2.1] units) compared to patients with AH and without DM2 up to 1.2 [0.8; 1.5] units; $p=0.037$), limitation of vasodilation blood flow reserve which amounted to 173.4 % [135.3; 195.4] vs 184.9 % [166.1; 231.3] ($p=0.025$). **Conclusion.** More significant changes in microhemocirculation were registered in patients with a combination of AH and DM2 compared to patients with AH. It was characterized by constriction of the microvascular bed precapillary segment with restriction of capillary blood flow, strengthening of arterio-venous shunts bypassing with formation of venous congestion, and reduction of MC reserve potential.

Keywords: arterial hypertension, skin microcirculation, type 2 diabetes mellitus, laser Doppler flowmetry

For citation: Vasiliev A. P., Streltsova N. N. Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(4):44–52. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.

Введение

Из числа часто встречающихся и имеющих наиболее мощное прогностическое значение факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) можно выделить артериальную гипертензию (АГ) и сахарный диабет II типа (СД). Распространенность АГ в России, вклад которой в смертность лиц среднего возраста от сердечно-сосудистой патологии оценивается в 40 %, составляет 40 % как среди мужчин, так и среди женщин [1]. Чрезвычайно остро стоит проблема СД, которым в России страдают 8 млн человек (более 5 % всего населения) [2]. Высокий риск сосудистых осложнений у пациентов с СД II типа послужил поводом Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [3]. Считается, что неблагоприятная прогностическая значимость любого традиционного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний при сочетании с СД возрастает в 3 раза, по сравнению с лицами без диабета [4]. Это дает основание отнести пациентов с АГ и СД к категории самого высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным эпидемиологических исследований, при сочетании СД и АГ вероятность развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта – в 3–4 раза, полной потери зрения – в 10–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [5]. Необходимо подчеркнуть, что у больных СД АГ встречается в 2 раза чаще, по сравнению с общепопуляционными данными, и составляет 80 % [6]. Результаты ряда исследований подтвердили тесную взаимосвязь развития АГ и СД II типа [6, 7]. Объединяющим механизмом этих заболеваний может быть инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, создающие условия для повышения артериального давления и стабилизации АГ. В этой связи чрезвычайно неблагоприятное прогностическое значение приобретает тот факт, что, как показали исследования [2], удвоение числа больных СД, происходящее каждые 12–15 лет, сопровождается пропорциональным увеличением и числа больных АГ. Данное обстоятельство диктует необходимость всестороннего изучения механизмов взаимообусловленного действия сочетаний АГ и СД на организм.

Большое значение микроциркуляции (МЦ) в жизнедеятельности организма, а также тесная патогенетическая связь АГ и СД с поражением коронарной системы сердца [5, 6] делают весьма ценным

получение информации о периферическом кровотоке у пациентов с сочетанием этих прогностически крайне неблагоприятных факторов. Раздельные исследования терминального сосудистого русла у больных СД и пациентов с АГ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) широко представлены в клинической литературе [7–12]. Показано, что МЦ, как при АГ, так и при СД, имея много общего, характеризуется нарастанием вазоконстрикторных тенденций, сокращением резерва вазодилатации микрососудов (МС), усилением шунтирования крови в обход капиллярного русла. В то же время работ, посвященных изучению МЦ у больных при сочетании АГ с СД, сравнительно немного [12–14]. Данные исследования свидетельствуют о более выраженных негативных сдвигах некоторых показателей МЦ по сравнению с результатами раздельного изучения периферического кровотока при АГ и СД, отсутствии явных качественных сдвигов. Необходимость дальнейшего продолжения подобных исследований обусловлена важностью уточнения некоторых особенностей микрогемоциркуляции, сложность получения которых связана с высокой вариабельностью показателей ЛДФ, наглядно проявляющейся при недостаточном числе обследованных, сравнительно малом числе использованных параметров ЛДФ, не позволяющем представить более полную картину функционального состояния МС русла, что может представлять не только теоретический, но и практический интерес.

Целью исследования явилось изучение особенностей функционального состояния МЦ кожи у пациентов с сочетанием АГ с СД по сравнению с больными АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 159 больных АГ 2–3-й степени, находившихся на лечении в стационаре. Пациенты не имели в анамнезе ИБС, нарушений сердечного ритма (фибрилляция предсердий, частая желудочковая экстрасистолия), заболеваний крови, бронхо-легочной патологии. Для исследования МЦ были сформированы две группы: 1-я – больные АГ в сочетании с СД II типа, не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых осложнений (сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, инсульта и др.) и клинико-лабораторных проявлений микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, диабе-

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели в исследуемых группах больных

Table 1

Clinical and biochemical indicators in the studied groups of patients

Показатель	1-я группа (n=66)	2-я группа (n=93)	p
Возраст, лет	57,0 [52,5; 61,5]	53,0 [48,0; 61,0]	0,18
Мужчины, n (%)	30 (44,9)	63 (67,7)	0,5
АДс, мм рт. ст.	160,0 [150,0; 178,8]	155,0 [145,0; 170,0]	0,09
АДд, мм рт. ст.	100,0 [90,0; 116,0]	100,0 [100,0; 110,0]	0,86
ХС, ммоль/л	6,1 [5,0; 6,8]	5,8 [4,8; 6,7]	0,59
ХСЛПНП, ммоль/л	3,8 [2,9; 4,7]	3,8 [3,0; 4,5]	0,77
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	0,82
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,5; 2,9]	1,6 [1,2; 2,4]	0,006
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,1 [6,7; 9,9]	5,4 [5,1; 5,8]	<0,001
HbA1c, %	6,6 [6,1; 7,2]	–	–
ИМТ, кг/м ²	34,0 [31,0; 37,2]	31,6 [28,4; 36,4]	0,03
Длительность артериальной гипертонии, лет	10,4 [5,4; 17,6]	13,2 [7,2; 16,3]	0,81
Длительность сахарного диабета, лет	6,1 [3,8; 8,5]	–	–
Курящие, %	19,6	23,3	0,79

Примечание: здесь и далее 1-я группа – больные артериальной гипертонией с сахарным диабетом, 2-я группа – больные артериальной гипертонией. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, 25–75-й процентиля. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$; АДс – артериальное давление систолическое; АДд – артериальное давление диастолическое; ИМТ – индекс массы тела; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

тическая стопа) (n=66), и 2-я – больные АГ без клинико-лабораторных диагностических критериев СД, не имеющие ассоциированных с АГ состояний (цереброваскулярная болезнь, ИБС, сердечная недостаточность, заболевание почек и др.) (n=93). Группы были сопоставимы по возрасту, половому составу и основным клинико-лабораторным данным. Исключение составили свойственные СД гипертриглицеридемия, гипергликемия и более высокий индекс массы тела в 1-й группе. Обследование пациентов включало в себя измерение АД на обеих руках по стандартной методике, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Исследование липидов и глюкозы крови проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) прямым энзиматическим колориметрическим методом. Количественное определение гликозилированного гемоглобина в плазме крови определяли методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) аналитическим набором Hemoglobin A_{1c} (Bio Rad, США) на анализаторе Bio Rad D-10 (США).

МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии на отечественном аппарате «ЛАКК-02». Исследование проводили в соответствии с существующими рекомендациями [15–17] в утренние часы натощак, в горизонтальном положении больного, при температуре воздуха 22–24 °С, после 15-минутного периода адаптации в помещении. Датчик фиксировали на тыльной поверхности левого предплечья, на 4 см проксимальнее шиловидного

отростка. Оценивали общий показатель тканевой гемоперфузии (ПМ, пф. ед.); среднеквадратичное отклонение (СКО, пф. ед.) колебаний перфузии, характеризующее модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Расчетным способом определяли показатель нутритивного кровотока ($M_{\text{нупр}}$, ед.), миогенный (МТ, ед.) и нейрогенный (НТ, ед.) тонус, микрососудистое сопротивление (МСС, ед.). При проведении окклюзионной пробы манжета тонометра фиксировалась на левом плече. Проба проводилась по следующей схеме: 1-я минута – регистрация исходного уровня кровотока, затем, не прерывая записи, 3-минутная окклюзия (в манжете быстро нагнетается и поддерживается давление 220–230 мм рт. ст.), по истечении которой воздух из манжеты быстро выпускается, и последующие 6 мин регистрируется реакция показателей микроциркуляции. При этом оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК, %), показатель максимальной гемоперфузии ($PM_{\text{макс}}$, пф. ед.) и время полувосстановления исходной ПМ ($T_{1/2}$), характеризующее реактивность МС прекапиллярного звена. С использованием метода вейвлет-преобразования проводили анализ амплитуды колебаний кровотока в различных частотных диапазонах с выделением активных (тонусформирующих) механизмов контроля кровотока – эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) – и пассивных факторов МЦ – дыхательного (Ад), пульсового (Ас). С учетом ПМ на исходной ЛДФ-грамме и показателей РКК при окклюзионной пробе оценивали гемодинамический

Таблица 2

Показатели лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах больных

Table 2

Laser Doppler flowmetry indicators in the studied groups of patients

Показатель	1-я группа (n=66)	2-я группа (n=93)	p
ПМ, пф. ед	5,6 [4,8; 7,4]	6,2 [4,7; 8,6]	0,29
СКО, пф. ед	0,31 [0,18; 0,43]	0,34 [0,22; 0,59]	0,24
НТ, ед.	40,3 [31,7; 59,9]	48,6 [32,6; 51,6]	0,059
МТ, ед.	60,5 [37,4; 83,6]	49,1 [31,3; 61,0]	0,014
ПШ, ед.	1,6 [1,0; 2,1]	1,2 [0,8; 1,5]	0,037
$M_{\text{нутр}}$, ед.	4,4 [3,0; 5,5]	5,4 [3,9; 7,8]	0,009
МСС, ед.	2,7 [1,9; 4,2]	2,3 [1,64; 3,13]	0,035
РКК, %	173,4 [135,3; 195,4]	184,9 [166,1; 231,3]	0,025
$PM_{\text{макс}}$, пф. ед	10,1 [7,5; 11,9]	13,0 [10,2; 14,6]	<0,001
$T_{1/2}$, с	5,1 [2,2; 7,6]	6,2 [4,7; 9,1]	0,006

Примечание: $M_{\text{нутр}}$ – величина нутритивного кровотока; МСС – микрососудистое сопротивление; НТ, МТ – нейрогенный и миогенный тонус; пф. ед – перфузионные единицы; ПМ – показатель микроциркуляции; ПШ – показатель шунтирования; РКК – резерв капиллярного кровотока; СКО – коэффициент вариации; $T_{1/2}$ – время полу-восстановления исходной ПМ.

тип микроциркуляции (ГТМ). Были выделены следующие ГТМ: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-стазический [15]. Общую мощность спектра флуксуций определяли как сумму показателей амплитуд ритмических составляющих: $M = A_z^2 + A_n^2 + A_m^2 + A_d^2 + A_c^2$, а процентный вклад каждого компонента спектра рассчитывали по формуле: $A_i^2 / M \cdot 100$ %, где A_i^2 – квадрат амплитуды каждого отдельно взятого компонента флуксуций [17].

Полученные результаты обработаны с использованием IBM «SPSS Statistic 21» для Windows. Для анализа распределения полученных данных применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение почти всех изучаемых данных не соответствовало нормальному, для оценки различий показателей использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$. Для сопоставления относительных показателей использовался критерий χ^2 .

Представленное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол № 124 от 26.08.2016 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены показатели АД, липидного обмена и уровня гликемии, полученные непосредственно перед исследованием МЦ.

К началу исследования статины принимали лишь 65 больных 2-й группы (70 %) и 50 больных 1-й группы (75,7 %), с чем, вероятно, связан повышенный уровень липидов крови. В ходе наблюдения больным назначали гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы), статины; пациентам с СД, кроме того, проводилось лечение пероральными гипогликемическими лекарственными средствами (фармакологические группы используемых сахароснижающих препаратов в данном исследовании не учитывались). За 5 суток до исследования МЦ гипотензивные препараты отменялись, и больные переводились на прием лекарственных препаратов короткого действия (Капотен, Коринфар), которые использовались по мере необходимости. Показатели базисного кровотока (ПМ, СКО) не имели статистически значимого различия в рассматриваемых группах (табл. 2), что свидетельствует об аналогичном уровне тканевого кровенаполнения.

В то же время амплитудно-частотный анализ ЛДФ-грамм продемонстрировал существенные отличия в параметрах активного контроля МЦ (табл. 3).

Так, амплитуда колебаний кровотока в эндотелиальном частотном диапазоне (Аэ) у больных 1-й группы составила 0,11 [0,06; 0,18] пф. ед., в то время как во 2-й группе этот показатель равнялся 0,15 [0,11; 0,23] пф. ед. ($p=0,008$). Данный факт указывает на снижение участия эндотелия в адекватной регуляции сосудистого тонуса. Более выраженная дисфункция эндотелия у больных 2-й группы сопровождается снижением дилатационного резерва МЦ, о чем свидетельствуют результаты окклюзионной пробы. Показатель РКК у них был статистически значимо ниже, по сравнению с альтернативной группой (173,4 [135,3; 195,4] % и 184,9 [166,1; 231,3] % соответственно). У пациентов с сочетанием АГ и СД отмечен более короткий период полувосстановления

Таблица 3

Амплитуды колебаний кровотока в различных частотных диапазонах в исследуемых группах больных

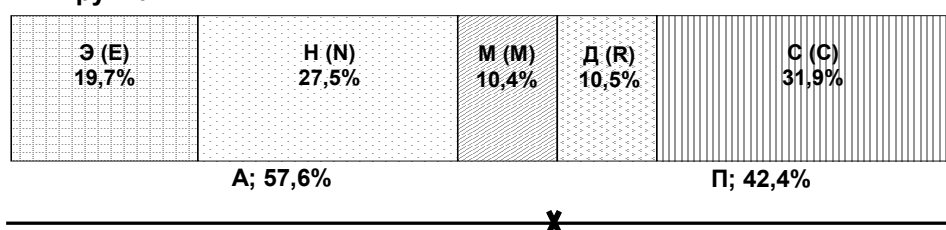
Table 3

Amplitude of blood flow oscillations at various frequency ranges in studied groups of patients

Показатель, пф. ед.	1-я группа (n=66)	2-я группа (n=93)	p
Аэ	0,11 [0,06; 0,18]	0,15 [0,11; 0,23]	0,008
Ан	0,17 [0,10; 0,25]	0,13 [0,09; 0,20]	0,037
Ам	0,08 [0,05; 0,19]	0,13 [0,08; 0,24]	0,01
Ад	0,08 [0,05; 0,14]	0,07 [0,05; 0,14]	0,91
Ас	0,14 [0,08; 0,22]	0,14 [0,07; 0,22]	0,73

Примечание: Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – амплитудные показатели в различных частотных диапазонах, пф. ед. – перфузионные единицы.

1-я группа



2-я группа

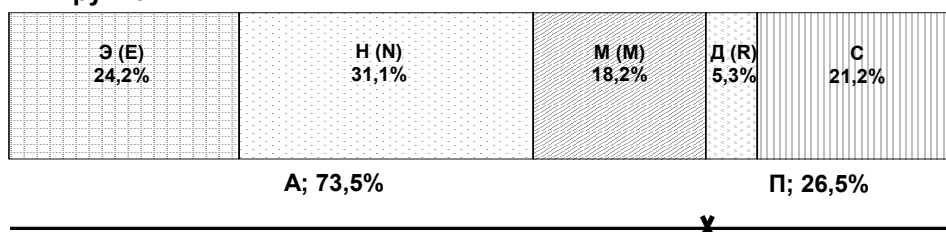


Рис. 1. Процентный вклад различных механизмов контроля микроциркуляции у больных 1-й и 2-й группы. Индекс эффективности микроциркуляции (А/П; А – активные, П – пассивные факторы регуляции микроциркуляции): 1-я группа – 1,3 ед., 2-я группа – 2,8 ед. Э – эндотелиальный; Н – нейрогенный; М – миогенный; Д – дыхательный; С – сердечный (пульсовой) факторы регуляции микроциркуляции

Fig. 1. Percentage of various microcirculation control mechanisms in patients of the 1st and the 2nd groups. Microcirculation effectiveness index (A/P; A – active, P – passive factors of microcirculation regulation): 1st group – 1.3 units, 2nd patient group – 2.8 units. E – endothelial; N – neurogenic; M – myogenic; R – respiratory; C – cardiac (pulse) regulating factors of microcirculation

исходного уровня ПМ ($T_{1/2}$), составивший 5,1 [2,2; 7,6] с по сравнению с больными без СД – 6,2 [4,7; 9,1] с; $p=0,006$. Нарушение тонусформирующих механизмов микрососудистого русла отражает также статистически значимое снижение амплитуды колебаний кровотока у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, в миогенном (Ам, 0,08 [0,05; 0,19] пф. ед. против 0,13 [0,08; 0,24] пф. ед.; $p=0,01$) частотном диапазоне. Снижение миогенных колебаний в ЛДФ-грамме, как известно [16], свидетельствует о констрикции прекапиллярного сегмента микрососудистого русла – метартериол и прекапиллярных сфинктеров. Подтверждением сказанному является более высокий у больных 1-й группы показатель МТ (60,5 [37,4; 83,6] ед. против 49,1 [31,3; 61,0] ед.; $p=0,014$), а также показатель микрососу-

дистого сопротивления – МСС (2,7 [1,9; 4,2] ед., по сравнению со 2-й группой пациентов (2,3 [1,64; 3,13] ед.; $p=0,035$). Увеличение тонуса прекапиллярных сфинктеров закономерно приводит к ограничению капиллярного кровотока, которое демонстрирует снижение показателя $M_{\text{нупр}}$, составившего у исследуемых 1-й группы 4,4 [3,0; 5,5] ед. против 5,4 [3,9; 7,8] ед. во 2-й группе больных ($p=0,009$). Важно отметить более низкие показатели тканевой гемоперфузии в условиях реактивной гиперемии при проведении окклюзионной пробы ($PM_{\text{макс}}$) у пациентов с сочетанием АГ и СД (табл. 2). Статистически значимый рост амплитуды колебаний кровотока в нейрогенном частотном диапазоне (Ан) в 1-й группе больных (0,17 [0,10; 0,25] пф. ед.) по сравнению с пациентами без СД (0,13 [0,09; 0,20] пф. ед.) указывает на дилатацию

артериол и артериоло-венулярных анастомозов [16], что приводит к увеличению кровотока по артериоло-венулярным шунтам в обход нутритивной системы. Данный факт демонстрирует статистически значимо более высокий уровень показателя шунтирования (ПШ) у больных с СД (1,6 [1,0; 2,1] ед.), по сравнению с исследуемыми 2-й группы (1,2 [0,8; 1,5] ед.). При оценке процентного вклада амплитуд колебаний различных ритмических составляющих в общую мощность всего спектра ЛДФ-граммы (рис. 1) установлено, что суммарная доля активных (тонусформирующих – Аэ, Ан, Ам) факторов контроля МЦ в группе АГ составила 73,5 %, в то время как в группе больных АГ с СД этот показатель был существенно ниже – 57,6 %. Данный факт свидетельствует об ограничении интенсивности функционирования механизмов регуляции микрогемодинамики. При этом минимальный вклад представлен ритмическими составляющими в миогенном частотном диапазоне (10,4 против 18,2 % в группе АГ), что является еще одним подтверждением характерной для исследуемых 1-й группы более выраженной констрикции прекапиллярного сегмента МЦ.

В диапазоне высокочастотных осцилляций микрокровотока у больных 1-й группы преобладали колебания дыхательных ритмов (10,5 против 5,3 % во 2-й группе). Данное обстоятельство свидетельствует о венозном полнокровии. Обращает на себя внимание более высокий вклад пульсовых колебаний (Ас) в общий спектр модуляций кровотока. Отношение участия активных факторов регуляции микрокровотока к пассивным (индекс флаксмоций), отражающее эффективность микроциркуляции, у больных 2-й группы составило 2,8 ед., превысив таковой в 2 раза у пациентов 1-й группы – 1,3 ед., что свидетельствует о депрессии тонко регулируемых факторов микрокровотока.

Безусловный интерес представляет анализ гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ). Полученные данные (рис. 2) продемонстрировали низкую частоту встречаемости у пациентов 1-й группы наиболее сбалансированного нормоциркуляторного ГТМ (2,5 против 15,0 % у исследуемых 2-й группы; $p < 0,014$). При этом значительно чаще выявлялся застойно-статический вариант ГТМ (43,6 против 20,0 %; $p < 0,002$).

В целом представленные результаты исследования микрокровотока кожи при сочетании АГ с СД во многом сходны с полученными ранее данными при исследовании МЦ у больных СД по сравнению со здоровыми, наиболее ярко проявляющиеся при осложненном течении заболевания. Эти изменения можно охарактеризовать как спастико-атонические нарушения микрососудистого русла [9, 10, 14, 15, 18]. Однако, как указывалось выше, особенности функционального состояния МЦ у больных при сочетании АГ с СД – двух мощных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с пациентами с изолированной АГ, изучены в меньшей степени. Сходство по демографическим и основным клинико-лабораторным показателям исследуемых групп, в частности, по уровню АД и липидов крови, дает основание предполагать, что выявленные отличия МЦ параметров в 1 группе больных обусловлены лежащими в основе развития СД инсулинорезистентностью

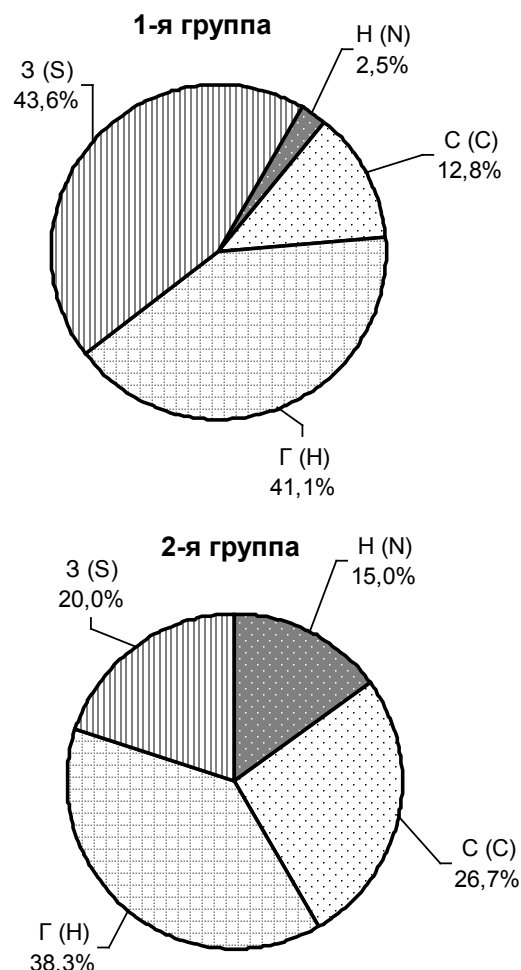


Рис. 2. Гемодинамические типы микроциркуляции у больных 1-й и 2-й групп: Н – нормоциркуляторный; Г – гиперемический; З – застойный; С – спастический типы микроциркуляции

Fig. 2. Hemodynamic types of microcirculation in patients of the 1st and the 2nd group: N – normocirculatory; H – hyperemic; C – congestive; S – spastic type of microcirculation

периферических тканей и, как следствие, гиперинсулинемией. Следует указать, что нарушение функции эндотелия, сопровождающееся увеличением микрососудистого тонуса, падением скорости капиллярного кровотока и ограничением МЦ резерва у больных СД по сравнению с со здоровыми лицами, – факт хорошо известный [9, 13, 14, 19, 20] и особенно хорошо проявляющийся в условиях клинически выраженной микроангиопатии [18, 21, 22].

Проведенные исследования показали, что у больных АГ с СД определяется более выраженная по сравнению с пациентами без СД констрикция прекапиллярного сегмента МС-русла, о чем свидетельствует снижение, по данным ЛДФ, амплитуды колебаний кровотока в миогенном частотном диапазоне (Ам). Ограничение флаксмоций в эндотелиальном частотном секторе ЛДФ (Аэ) дает основание полагать, что причина вазоконстрикции данного сосудистого участка, помимо роста автономной миогенной вазомоторной активности, обусловлена депрессией эндотелиальной функции, при которой баланс между продукцией вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов смещается в пользу последних. Повышенный тонус микрососудов подтверждается ростом показателей МТ и внутрисосу-

дистого сопротивления. Сокращение периода восстановления исходного значения ПМ ($T_{1/2}$) после реактивной гиперемии в ходе окклюзионной пробы также подтверждает факт повышенной вазоконстрикторной реактивности микрососудов. Препятствие поступлению крови в систему капиллярного русла ограничивает нутритивный кровоток, на что указывает снижение показателя $M_{\text{нутр}}$. Состояние резервного вазодилаторного потенциала у больных АГ с СД убедительно демонстрирует окклюзионная проба. Низкие показатели РКК и тканевой гемоперфузии в условиях реактивной гиперемии ($PM_{\text{макс}}$) у больных с СД свидетельствуют об усилении эндотелий-зависимой сократимости микрососудов, возможно, об уменьшении эластичности сосудистой стенки, снижении плотности капилляров в результате органической редификации и изменении реологических свойств крови [15, 16].

В увеличении показателя шунтирования у больных АГ с СД, по сравнению с пациентами без СД, немаловажную роль играют нейрогенные механизмы [20]. Как известно, поражение симпатических нервных волокон при СД может протекать латентно и нередко характеризуется длительным асимптомным периодом [23]. При этом частичная десимпатизация сосудистой стенки артериол и артериоло-венулярных шунтов ведет к ослаблению констрикторного контроля сосудистого тонуса [10]. В результате неадекватной вазодилатации (так называемой паралитической гиперемии) происходит перераспределение кровотока, который направляется в обход нутритивной системы по артериоло-венулярным шунтам. Подобное толкование механизмов артериоло-венулярного шунтирования крови у больных СД II типа мы находим в ряде работ [10, 13, 18]. Усиление кровотока по шунтам сопровождается снижением перфузии капиллярного русла и при наличии констрикции прекапиллярного сегмента МС приводит к своеобразному феномену «обкрадывания» капилляров. Формирование при этом венозного полнокровия, о чем свидетельствует вдвое более высокий вклад респираторных (Ад) колебаний в общий спектр модуляций кровотока у больных АГ с СД, по сравнению с больными без СД, может негативно сказываться на реологических свойствах крови [24].

Отсутствие различий в показателях тканевой гемоперфузии (ПМ) в рассматриваемых группах, несмотря на существенные различия в показателях функционального состояния МС, объясняется тем, что значительная часть кровотока у пациентов 1-й группы осуществляется по шунтам, способствуя развитию венозного полнокровия. Этот факт дает основание говорить о снижении продуктивности микрогемодинамики у больных АГ с СД.

Важно отметить выявленный нами дефицит участия активных механизмов регуляции микрокровотока у больных АГ с СД при анализе распределения ритмических составляющих в общем спектре мощности ЛДФ. При этом более высокий вклад пульсовых колебаний (Ас) в микрокровооток можно рассматривать как компенсаторный фактор.

Преобладание застойного ГТМ у больных АГ с СД (43,6 против 20,0 % у больных без СД), ассоции-

рующегося с наименее благоприятным прогнозом заболевания [25], является итоговым отражением грубых структурно-функциональных нарушений МС при АГ с СД.

Заключение

Микроциркуляция кожи у больных АГ в сочетании с СД – двух мощных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний – характеризуется существенно более выраженными нарушениями, по сравнению с изолированной АГ. Это обстоятельство, вероятно, обусловлено патофизиологическими особенностями СД, которые проецируются на характерные для АГ изменения МС-русла, охватывая практически все его структурно-функциональные звенья. Результаты проведенного исследования продемонстрировали увеличение у больных АГ с СД тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров с ограничением капиллярного кровотока, усиление артериоло-венулярного шунтирования крови в обход нутритивной системы, создающего условия для развития так называемого «синдрома обкрадывания», формирования венозного полнокровия, снижения резервного потенциала микрокровотока, депрессии механизмов активной регуляции микроциркуляторных процессов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Прозрачность финансовой деятельности / Financial disclosure

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. / No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Соответствие принципам этики / Adherence to ethical standards

Представленное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации ВМА. Исследование было одобрено Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол № 124 от 26.08.2016 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем / Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center (protocol No. 124 from 26.08.2016).

Литература / References

1. Климов А. В., Денисов Е. Н., Иванова О. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. – 2018. – Т. 50, № 236. – С. 86–90. URL: <https://moluch.ru/archi ve/236/54737/> (дата обращения: 23.05.2020). [Klimov AV, Denisov EN, Ivanova OV. Arterial hypertension and its prevalence among the population. Molodoj uchenyj. 2018;50(236):86–90. Available at: <https://moluch.ru/archi ve/236/54737/> (accessed: 23.05.2020). (In Russ.)].

2. Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевт. архив.* – 2019. – № 10. – С. 4–13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic archive.* 2019;10:4–13. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100:1134–1146. Doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134.
4. Аметов А. С., Курочкин И. О., Зубков А. А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // *ПМЖ.* – 2014. – № 13. – С. 954. [Ametov AS, Kurochkin IO, Zubkov AA. Diabetes and cardiovascular disease. *RMJ.* 2014;13:954. (In Russ.).]
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes: Atlas update poster. 6th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2014. Doi: 10.1371/journal.pone.0093397.
6. Sowers J. Diabetes Mellitus and Vascular Disease. Hypertension. 2013;5:943–947. Doi: 10.1161/hypertensionaha.111.00612.
7. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (планарная лекция) // *Сахар. диабет.* – 2010. – № 3. – С. 6–13. [Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. *Diabetes mellitus.* 2010;3:6–13. (In Russ.).]
8. Madonna R, Balistreri C, Geng Y-J, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascular Pharmacology.* 2017;90:1–7. Doi: 10.1016/j.vph.2017.01.004.
9. Куликов Д. А., Глазков А. А., Ковалева Ю. А. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахар. диабет.* – 2017. – № 4. – С. 279–285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes mellitus.* 2017;20(4):279–285. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM8014.
10. Сучкова О. В., Гурфинкель Ю. И., Сасонко М. Л. Параметры микроциркуляции при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа // *Терапевт. архив.* – 2017. – № 10. – С. 28–33. [Suchkova OV, Gurfinkel YuI, Sasonko MI. Microcirculatory parameters in compensated and decompensated type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic archive.* 2017;10:28–33. (In Russ.).] Doi: 10.17116/terarkh2017891028-35.
11. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* – 2011. – № 5. – С. 14–19. [Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, Malishevskij MV, Samojlova IV. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;5:14–19. (In Russ.).]
12. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией 1-2-й степени различной степени сердечно-сосудистого риска / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза // *Систем. гипертензия.* – 2014. – № 2. – С. 29–35. [Mordvinova EV, Oshepkova EV, Fedorovich AA, Rogozha AN. The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I–II degree with different degrees of cardiovascular risk. *Systemic Hypertension.* 2014;2:29–35. (In Russ.).]
13. Особенности структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / Л. А. Лобанкова, Ю. В. Котовская, А. С. Мильто, Ж. Д. Кобалава // *Артер. гипертензия.* – 2005. – № 3. – С. 177–180. [Lohankova LA, Kotovskaya YuV, Milto AS, Kobalava ZhD. The structural and functional features of the microcirculatory bed in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension.* 2005;11(3):177–180. (In Russ.).] Doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-177-180.
14. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко, О. Р. Пастухова // *Нефрология.* – 2015. – № 5. – С. 57–63. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Titarenko MN, Pastukhova OR. Skin microcirculation violations in hypertensive diabetic patients according to the stage of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2015;19(5):57–63. (In Russ.).]
15. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. – М.: Визарт, 2004. – 136 с. [Makolkin VI. *Microcirculation in Cardiology.* Moscow, VizArt, 2004:136. (In Russ.).]
16. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians.* Moscow: Librokom, 2013:496. (In Russ.).]
17. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. рекомендации: рекомендации ФМБА России / В. И. Козлов, В. А. Дуванский, Г. А. Азизов, В. В. Сидоров. – М., 2014. – 59 с. [Kozlov VI, Duvanskij VA, Azizov GA, Sidorov VV. *Laser Doppler flowmetry (LDF) and optical tissue oximetry (OTO) in assessment of microcirculation and disorders. Methodical recommendations. Guidelines of Federal Medical and Biological Agency of Russia.* Moscow, 2014:59. (In Russ.).]
18. Стрельцова Н. Н., Васильев А. П., Тодосийчук В. В. Микрогемодинамика кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сахарным диабетом II типа // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – № 2. – С. 28–34. [Streltsova NN, Vasiliev AP, Todosiichuk VV. Skin microhemodynamics in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries and diabetes mellitus type 2. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(2):28–34. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-34.
19. Каменская О. В., Клинова А. С., Логинова И. Ю. и др. Функциональное состояние микроциркуляторного кровотока периферических тканей у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2012. – № 2. – С. 16–21. [Kamenskaya OV, Klinkova AS, Loginova IYu, Levicheva EN, Chernyavskij AM. The functional state of the microcirculatory blood flow of peripheral tissues in patients with systemic atherosclerosis in combination with diabetes mellitus. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2012;2(42):6–21. (In Russ.).]
20. Бреговский В. Б., Карпова И. А., Алексеева Е. С. Нарушение кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? // *Сахар. диабет.* – 2011. – № 3. – С. 49–53. [Bregovsky VB, Karpova IA, Alekseeva ES. Disturbances of skin microcirculation in lower extremities in diabetes mellitus: a pathophysiological phenomenon or an object for

therapy? *Diabetes mellitus*. 2011;3:49–53. (In Russ.). Doi: 10.14341/2072-0351-6224.

21. Васильев П. В., Шишкин А. Н., Ерофеев Н. П. и др. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2-го типа // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – № 4. – С. 28–33. [Vasiliev PV, Shishkin AN, Erofeev NP, Bubnova NA, Pchelin IY. Non-invasive assessment of microcirculation in patients with late-stage complications of diabetes mellitus type 2. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;4(56):28–33. (In Russ.)].

22. Бирюкова Е. В., Шинкин М. В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2018. – № 2. – С. 91–96. [Birukova EV, Shinkin MV. Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy. *RMJ «Clinical ophthalmology»*. 2018;2:91–96. (In Russ.)]. Doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-91-96.

23. Нестерова М. В., Галкина В. В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 2. – С. 97–105. [Nesterova MV, Galkina VV. Diabetic polyneuropathy: pathogenesis, classification, clinical presentation, and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2013;2:97–105. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2013-2422.

24. Фабричнова А. А., Куликов Д. А., Мисникова И. В. и др. Изменения реологических свойств крови при сахарном диабете // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 26–34. [Fabrichnova AA, Kulikov DA, Misnikova IV, Kovaleva YuA, Semenov AN, Priezzhev AV, Koshchelev VB. Hemorheological alterations in diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):26–34. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2304-9529-2018-12002.

25. Функциональные особенности и клинико-прогностическое значение различных гемодинамических типов

микроциркуляции у больных артериальной гипертонией / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова, Е. Л. Зыкова // Урал. мед. журн. – 2008. – № 9. – С. 90–95. [Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, Zyкова EL. Functional aspects and clinical and prognostic value of various hemodynamic microcirculation types in patients with arterial hypertension. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2008;49(9):90–95. (In Russ.)].

Информация об авторах

Васильев Александр Петрович – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: sss@infarkta.net, ORCID: 0000-0002-4931-5383.

Стрельцова Нина Николаевна – научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, e-mail: sss@infarkta.net, ORCID: 0000-0001-8675-9103.

Authors information

Vasiliev Alexander P. – MD, PhD Scientific Head of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: sss@infarkta.net, ORCID: 0000-0002-4931-5383.

Streltsova Nina N. – Scientific Researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Tomsk, Russia, e-mail: sss@infarkta.net, ORCID: 0000-0001-8675-9103.

УДК 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60

З. Л. МАЛАХОВА, А. В. СИМАНЕНКОВА,
В. Ф. МИТРЕЙКИН, В. И. АМОСОВ, Т. Д. ВЛАСОВ

Сравнительная оценка инструментальных методик исследования состояния эндотелия при сахарном диабете II типа

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: zinaida.malahova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.09.20; принята к печати 30.10.20

Резюме

Введение. Методика оценки потокозависимой вазодилатации и вазодилатации, индуцированной локальным ионофорезом ацетилхолина, используется широко, но в повседневную клиническую практику до сих пор не внедрена. *Цель* – сравнение двух ультразвуковых методик оценки функции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом (СД). *Материалы и методы.* Сравнивали эффективность пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии на ультразвуковом аппарате Vivid7pro фирмы GeneralElectric с датчиком 7,5 МГц и оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию и эффективность ионофореза ацетилхолина (АХ) в микроциркуляторном русле предплечья с использованием ультразвукового прибора «Минимакс-Допплер-К» с датчиком 25 МГц. После ионофореза АХ измерялась линейная скорость кровотока (%) по сравнению с исходной скоростью. Потокозависимую вазодилатацию выражают в процентах прироста диаметра артерии в ответ на проведенную пробу. *Результаты.* Процент прироста скорости кровотока в группе СД был меньше такового в группе контроля на протяжении 2–6 мин после пробы и варьировал от 105,35 до 119,11 % в группе СД и от 130,0 до 270,0 % у здоровых лиц ($p < 0,05$ на 2–6-й минуте). Сразу после окклюзии артерии на пробе с реактивной гиперемией, а также через 20, 40 и 180 с, пациенты с СД имели более низкий процент прироста диаметра сосуда, по сравнению со здоровыми. При проведении пробы Целермаера у 7 (43,75 %) пациентов в ряде измерений наблюдался прирост диаметра сосуда больше 10 %, характерный для здоровых лиц. *Заключение.* Плохую воспроизводимость реактивной гиперемии плечевой артерии мы связали с трудностью интерпретации результатов, что, вероятно, связано с разрешающей способностью режима реального времени ультразвукового метода, а методика доплерографической оценки линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле оказалась менее операторозависимой и более воспроизводимой.

Ключевые слова: эндотелий, потокозависимая вазодилатация, ацетилхолинзависимая вазодилатация

Для цитирования: Малахова З. Л., Симаненкова А. В., Митрейкин В. Ф., Амосов В. И., Власов Т. Д. Сравнительная оценка инструментальных методик исследования состояния эндотелия при сахарном диабете 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):53–60. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60.

UDC 616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60

Z. L. MALAKHOVA, A. V. SIMANENKOVA,
V. F. MITREIKIN, V. I. AMOSOV¹, T. D. VLASOV

Comparative evaluation of instrumental methods for studying the state of endothelium in type II diabetes mellitus

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zinaida.malahova@gmail.com

Received 11.09.20; accepted 30.10.20

Summary

Introduction. The method for assessing the flow-dependent vasodilation (FDV) and vasodilation induced by local iontophoresis of acetylcholine (ACh) is widely used, but has not yet been introduced into everyday clinical practice. *Aim.* Comparison of 2 ultrasound methods for assessing endothelial function in patients with diabetes mellitus (DM). *Materials and methods.* Effectiveness of reactive hyperemia tests of the brachial artery was compared using Vivid7pro ultrasound device, GE, with transducer 7.5 MHz. and the endothelium-dependent vasodilation and ACh iontophoresis in the microvasculature of the forearm were evaluated using a Minimax-Doppler-K ultrasound device with a 25 MHz transducer. After iontophoresis ACh, the linear blood flow velocity (%) was measured in comparison with the initial velocity. FDV is expressed as a % increase in arterial

diameter in response to the test performed. *Results.* % of increase in blood flow velocity in the DM group was less than that in the control group for 2–6 minutes after the test and varied from 105.35 to 119.11 % in the DM group and from 130.0 to 270.0 % in healthy control subjects ($p < 0.05$ for 2–6 min). After occlusion of the artery in reactive hyperemia test, as well as after 20, 40, and 180 sec, patients with DM had a lower % of increase in the diameter of the vessel, compared with healthy control subjects. When performing Celermær test in 7 patients (43.75 %), in a number of measurements, an increase in the diameter of the vessel of more than 10 % was observed (which is characteristic of healthy control subjects). *Conclusion.* We associated the poor reproducibility of reactive hyperemia of the brachial artery with the difficulty in interpreting the results, which is probably due to the real-time resolution of the ultrasound method, and the Doppler method for assessing the linear blood flow velocity in the microvasculature turned to be less operator-dependent and more reproducible.

Keywords: endothelium, flow-dependent vasodilation, acetylcholine-dependent vasodilation

For citation: Malakhova Z. L., Simanenkova A. V., Mitreikin V. F., Amosov V. I., Vlasov T. D. Comparative evaluation of instrumental methods for studying the state of endothelium in type II diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):53–60. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-53-60.

Введение

Целесообразность исследования состояния сосудов весьма актуальна, так как, по оценке Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают около 17 млн человек по всему миру, что составляет треть всех смертей. В России структура смертности кардинально не отличается от таковой в мире. В число этих заболеваний входит цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др. Пациенты, имеющие высокий риск таких заболеваний, нуждаются в ранней диагностике [1, 2]. Одним из начальных механизмов развития любой сосудистой патологии является формирование дисфункции эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция – одна из актуальнейших проблем современной медицины и является предиктором сердечно-сосудистых событий. Распространенность клинически выраженной эндотелиальной дисфункции довольно высока. В настоящее время для оценки функции эндотелия у пациентов используют как лабораторные, так и инструментальные методы исследования [3, 4].

До сих пор оценка эндотелиальной дисфункции не включена в стандарты обследования пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствуют рекомендации по выбору метода ее оценки. Тем не менее предложено много методов диагностики функции эндотелия. К таким методам относят функциональные, биохимические и цитологические методы диагностики. Методика оценки вазодилатации после внутриартериального введения ацетилхолина является адекватным методом исследования функциональной активности эндотелия у больных с заболеваниями, сопровождающимися дисфункцией эндотелия [5]. Основным недостатком этой пробы является ее инвазивность, в связи с чем предпочтительным методом является ионофорез вазоактивных веществ. Ионофорез, применяемый в таком режиме, не оказывает системного действия, что подтверждается отсутствием колебаний артериального давления и частоты сердечных сокращений. Эта методика хорошо себя зарекомендовала, она хорошо воспроизводима, и механизм ее известен [6]. Поэтому среди неинвазивных методов оценки вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции наиболее распространенными являются проба с реактивной гиперемией, или потокозависимая вазодилатация (ПЗВД) [5], и проба с вазодилатацией,

индуцированной локальным ионофорезом агониста мускариновых рецепторов ацетилхолином – ацетилхолиновая вазодилатация (АХВД)). Методика определения прироста диаметра плечевой артерии при ультразвуковом исследовании в ответ на окклюзионную (манжеточную) пробу среди неинвазивных методик давно считается классической. Впервые она была предложена Д. С. Целермаером в 1992 г. [5]. Это расширило возможности ранней диагностики доклинических стадий сосудистого поражения.

Важный вопрос при выполнении манжеточной пробы – получение воспроизводимых результатов. Необходима возможность сравнения полученных данных у разных исследователей. Сложность заключается не только в зависимости метода ультразвуковой диагностики от оператора, но также и в различной разрешающей способности разных ультразвуковых приборов, а также самой методики выполнения этой пробы [7]. Кроме того, при проведении ПЗВД у части пациентов наблюдаются вазоконстрикторные реакции, генез которых требует уточнения. По некоторым данным [8, 9], число пациентов с парадоксальной вазоконстрикцией доходит до 20,6–44 %. Вместе с тем в литературе в последние годы мы видим большое число публикаций и рекомендаций с применением этой пробы. ПЗВД в настоящее время широко применяется для диагностики дисфункции эндотелия.

Основанием для выполнения нашей работы послужил тот факт, что в научных исследованиях эти методики используются часто, однако в широкую клиническую практику до сих пор не внедрены. В 2010 г. две авторитетные организации «American College of Cardiology Foundation и American Heart Association» не рекомендовали потокозависимую вазодилатацию для оценки риска ишемической болезни сердца (ИБС) у бессимптомных пациентов [10].

Цель – оценить состояние эндотелия с помощью двух различных ультразвуковых методик и сравнить их точность при оценке дисфункции эндотелия у пациентов СД2.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 75 лет. У всех участников было получено письменное информированное согласие. В группу «СД» ($n=17$) были включены пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа, имеющие неудовлетворительный контроль гликемии ($HbA1C$ от 7,5 до 9,0 %) на монотерапии Метформином.

Сахарный диабет является типичным заболеванием, при котором нарушается функция эндотелия. Именно поэтому для наших исследований эндотелиальной дисфункции мы взяли пациентов с этим заболеванием [11]. Все больные получали фиксированную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию в течение не менее 3 месяцев до исследования. Спектр антигипертензивных препаратов был ограничен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Гиполипидемическая терапия была представлена группой статинов. Такое ограничение сопутствующей терапии было обусловлено стремлением максимально лимитировать возможные лекарственные влияния на функцию эндотелия. В исследование не были включены пациенты с какими-либо сопутствующими патологиями, кроме ожирения, гипертонической болезни и дислипидемии. Группу «Контроль» (n=15) составили здоровые люди, не имевшие сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии или каких-либо других клинически значимых патологий. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Многочисленные факторы влияют на сосудистую реактивность, включая такие параметры, как температура, прием лекарственных препаратов и симпатические стимулы [12, 13]. Перед исследованием испытуемым было рекомендовано воздержаться от факторов, которые могут повлиять на сосудистый тонус: приема алкоголя, тонизирующих напитков, курения и др. Пациентов обследовали натощак (примерно 8–10 ч голода перед исследованием). Обследование проходило в тихом помещении, с комнатной температурой. Перед исследованием пациенты находились в состоянии покоя 10–15 мин. Исследования выполнялись при положении пациентов лежа на спине. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Методика АХЗВ. Определение эндотелийзависимой вазодилатации осуществлялось при помощи доплерографической оценки линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья в одной и той же области с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К», модель НБ (Россия), датчика с частотой излучения 25 МГц, позволяющего измерять кровотоки в ткани до глубины 0,5 см. Перед проведением процедуры пациенты в течение 30 мин находились в помещении с температурой воздуха 24–25 °С в состоянии покоя. Производилось исследование исходной скорости кровотока, затем выполнялся ионофорез 0,3 %-го раствора АХ с помощью прибора «ПоТок» («Каскад-ФТО», Россия). Сила тока составляла 0,9 мА, время экспозиции – 1 мин. После выполнения ионофореза АХ в течение 8 мин ежеминутно измерялась линейная скорость кровотока, которая определялась в процентах, по сравнению с исходной скоростью.

Методика ПЗВД. Исследование выполнялось натощак, после 12-часового голода, в помещении с комнатной температурой, после 10-минутного от-

дыха. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid7pro фирмы GE (США), в режиме реального времени (В-режиме) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Для блокировки кровотока использовали манжету сфигмоманометра. Артериальную окклюзию воспроизводили давлением в манжете 250 мм рт. ст. Последующая декомпрессия индуцировала кратковременное увеличение потока крови через плечевую артерию (реактивная гиперемия). Важно отметить, что абсолютных противопоказаний к наложению манжеты сфигмоманометра нет. Базовый диаметр плечевой артерии регистрировался в состоянии покоя в течение 3–5 мин, при этом выполняли серию измерений для получения усредненного значения диаметра. Длительность периода окклюзии составляла 3 мин. Непосредственно после прекращения окклюзии и декомпрессии манжеты сфигмоманометра, а также через 20, 40, 60, 120 и 180 с оценивали прирост диаметра сосуда, в процентах, по сравнению с исходным диаметром.

Для количественной оценки величины потокзависимой дилатации после декомпрессии проводят измерения по формуле:

Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали в процентах прироста диаметра артерии в ответ на проведенную пробу (реактивную гиперемию):

$$\text{ПЗВД}(\%) = \frac{\text{Пиковый диаметр} - \text{Базовый диаметр}}{\text{Базовый диаметр}} \cdot 100\%,$$

где ПЗВД – потокзависимая вазодилатация; пиковый диаметр – максимальная величина диаметра ПА, измеряемого во время постокклюзионной гиперемии; базовый диаметр – среднее значение диаметра ПА, измеряемого до окклюзии в состоянии покоя.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета «IBM SPSS Statistica-22» (IBM, США) и «Statistica-10» (Statsoft, США) с использованием непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Все показатели представлены в виде «медиана (25 %; 75 %)». Значения P меньше 0,05 рассматривали как значимые.

Результаты исследования и их обсуждение

При выполнении пробы Целермаера с наложением манжеты на плечо было выявлено, что у людей, страдающих сахарным диабетом II типа, наблюдается достоверно меньший прирост диаметра плечевой артерии, по сравнению с исходным, чем у здоровых лиц. Были выявлены достоверные различия между группами «СД» и «Контроль» в проценте прироста диаметра плечевой артерии после окклюзии непосредственно после прекращения последней (точка 0 с), а также через 20, 40 и 180 с после окклюзии (рис. 1).

Нет единого мнения о том, какая техника обеспечивает более точную информацию – наложение манжеты сфигмоманометра на плечо или на предплечье. Так, большинство зарубежных исследователей предпочитают наложение манжеты на предплечье (Emily C-S Murphy 2007, Jeremy Bellien 2010, Pyke K. E. 2010, Lila Mayahi 2010, Tinoy J Kizhakekuttu 2010),

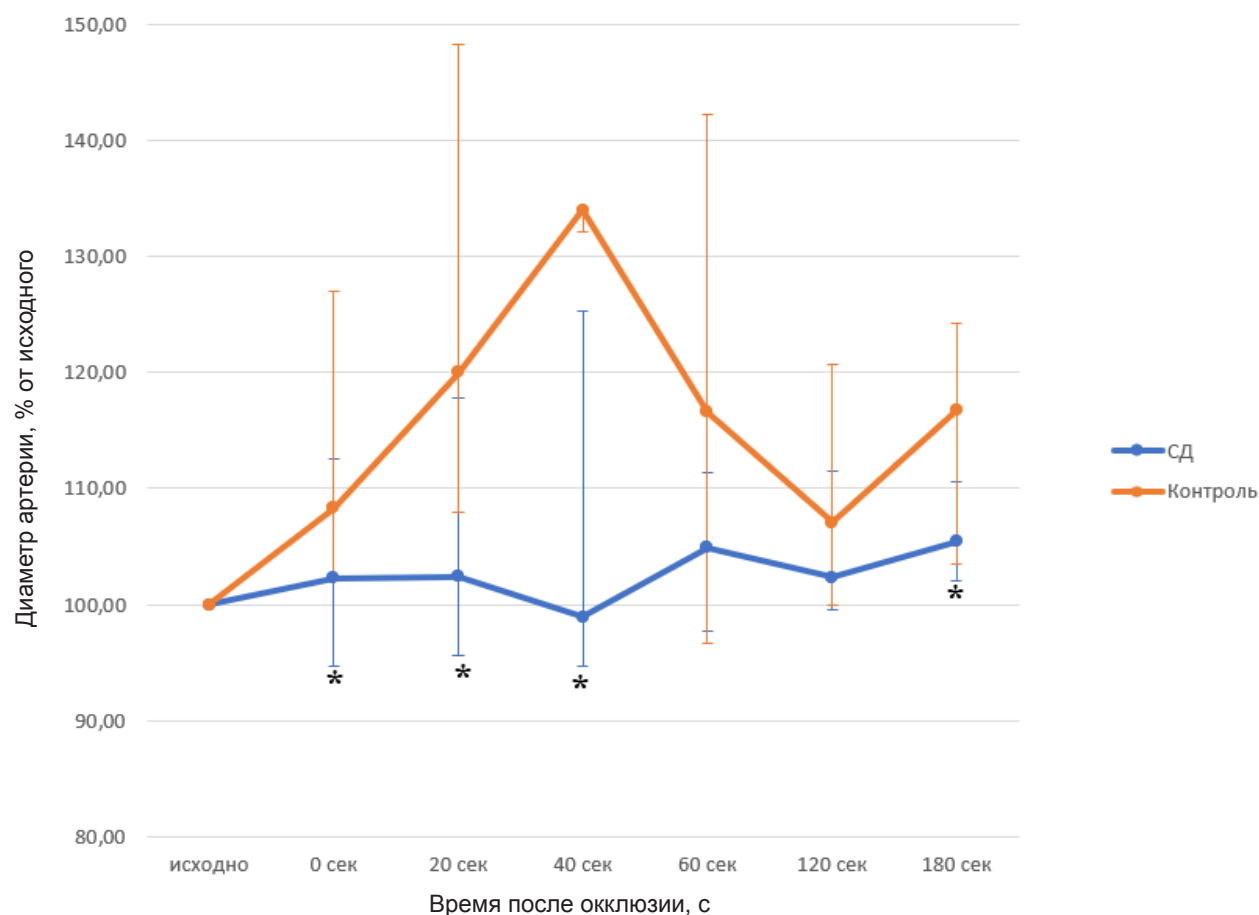


Рис. 1. Изменение диаметра артерии при наложении манжеты на плечо: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»
 Fig. 1. Changing the diameter of the artery when the cuff is applied to the shoulder: * – $p < 0.05$ compared with the «Control» group

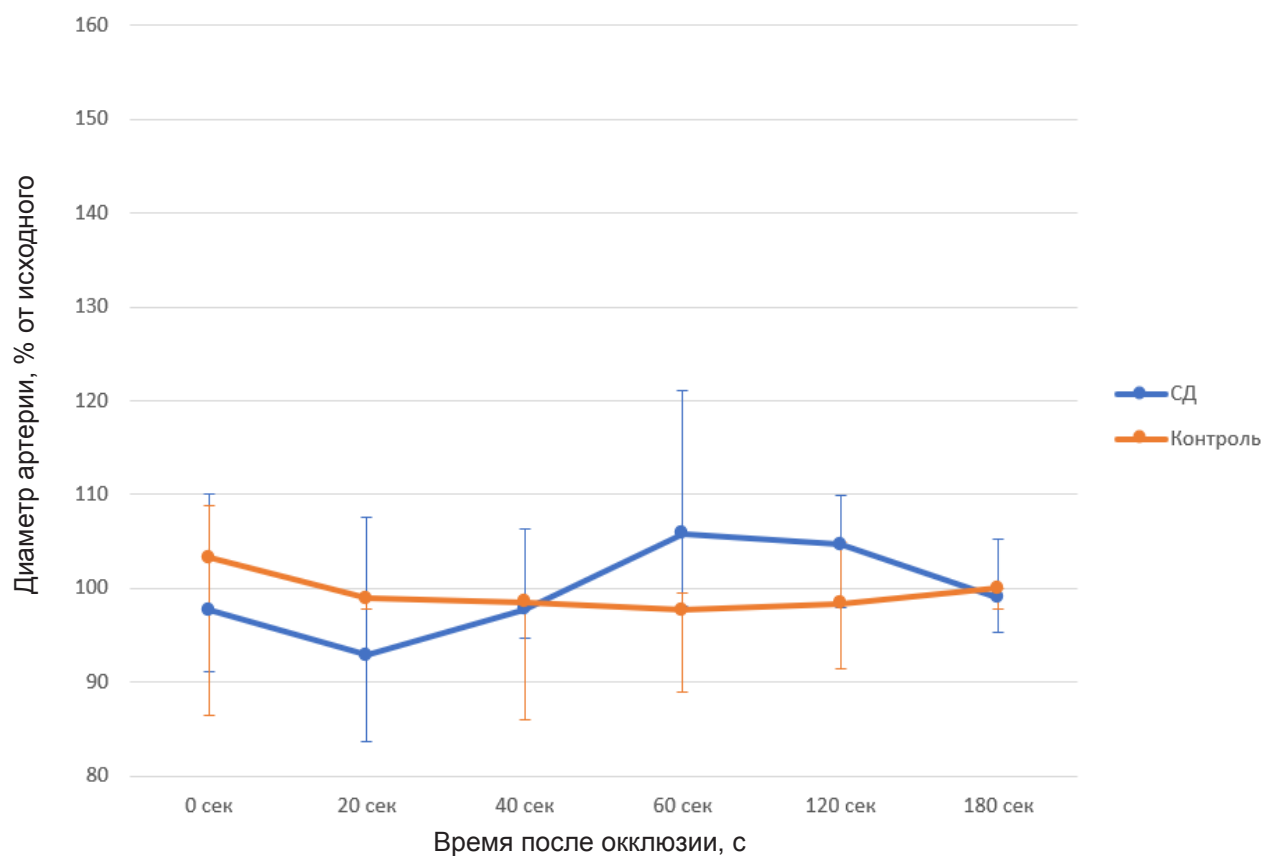


Рис. 2. Изменение диаметра артерии при наложении манжеты на предплечье: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»
 Fig. 2. Change in the diameter of the artery when the cuff is applied to the forearm: * – $p < 0.05$ compared with the «Control» group

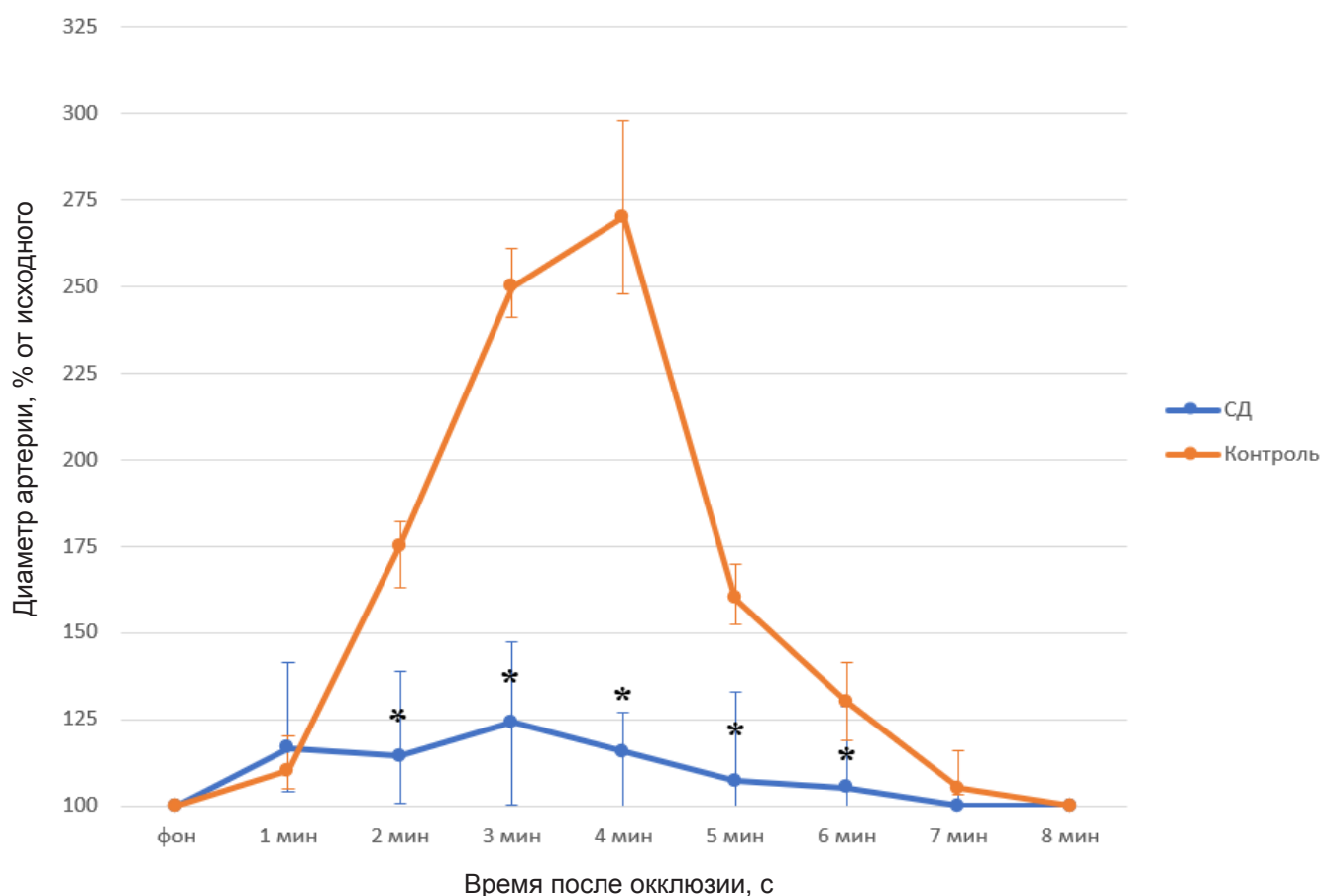


Рис. 3. Изменение линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья после ионофореза ацетилхолина:
* – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»

Fig. 3. Change in the linear velocity of blood flow in the microvasculature of the forearm after iontophoresis of acetylcholine:
* – $p < 0.05$ compared with the «Control» group

тогда как российские исследователи А. Д. Некрутенко, Н. П. Петросян, А. В. Дупляков предпочитают наложение манжеты на плечо. Тем не менее, по литературным данным [12], когда манжета находится на плече, обычно наблюдается больший процент изменения диаметра сосуда по сравнению с выполнением исследования на предплечье. Мы провели сравнение наложения манжеты на плечо и на предплечье. Преимуществ в измерении процента прироста диаметра артерии при наложении манжеты на предплечье, по сравнению с наложением ее на плечо, выявлено не было. Так, мы не обнаружили более низкой степени прироста диаметра артерии в группе «СД», по сравнению с группой «Контроль», при наложении манжеты сфигмоманометра на предплечье (рис. 2). Кроме того, при данном варианте проведения пробы Целермаера в обеих группах в ряде случаев мы наблюдали парадоксальную вазоконстрикцию.

При определении выраженности эндотелиальной дисфункции с помощью доплерографической оценки ацетилхолин-индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, амплитуда реакции на ацетилхолин была достоверно снижена. Достоверные различия в степени прироста линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле предплечья между группами «СД» и «Контроль» наблюдались со 2-й по 6-ю минуту после ионофореза ацетилхолина (рис. 3).

Необходимо отметить, что при проведении пробы ПЗВД у 47 % обследованных пациентов не отмечалась эндотелиальная дисфункция и реакция плечевой артерии была в пределах цифр, характерных для группы контроля. В то же время АхВД у всех пациентов с сахарным диабетом II типа (100 %) со 2-й по 6-ю минуту степень прироста скорости кровотока была достоверно меньше таковой, характерной для здоровых лиц, и амплитуда кривой ответа на ацетилхолин не достигала показателей, которые наблюдались у людей группы «Контроль».

Среди многочисленных методов оценки функции эндотелия особые надежды возлагаются на ультразвуковые исследования. Это неудивительно, ведь ультразвуковые методики позволяют быстро и неинвазивно исследовать в режиме реального времени любые сосуды. Практически все стационары оснащены ультразвуковыми системами высокого и экспертного класса. Кроме того, в последние десятилетия рутинные ультразвуковые исследования стали обязательными для пациентов любого клинического профиля. Таким образом, ПЗВД могла бы стать удобным инструментом в арсенале врача для оценки функции эндотелия. Методика ПЗВД более трех десятилетий используется в клинических исследованиях [14]. Предложенный Давидом Целермаером инструмент оценки дисфункции эндотелия широко применяется до сих пор [15–23]. Однако, по

Случаи выявления нормального прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы ПЗВД

Cases of detecting a normal increase in the diameter of the brachial artery during the FMD testing

Показатель	0 с	20 с	40 с	60 с	120 с	180 с
Число пациентов с нормальным приростом диаметра артерии	4	9	6	6	7	8
Пациенты с нормальным приростом диаметра артерии, %	23,5	52,9	35,3	35,3	41,2	47,1

нашим данным, при сравнении этих двух методик АХВД оказывается, бесспорно, точнее. Подобные выводы встречаются и в опубликованных литературных данных. Так, в исследованиях de Roos et al. [24] вариабельность потокозависимой вазодилатации достигала в среднем 50 %. Авторы предполагали, что для уменьшения вариабельности нужно выполнять повторные измерения и повторные исследования. В своих исследованиях D. Craiem et al. [25] также, ввиду погрешностей, рекомендуют повторные исследования и компьютеризированный анализ. В опубликованных исследованиях R. Brook et al. [26] авторы также показывали сильную вариабельность полученных результатов даже в здоровой популяции. K. L. Hardie et al. [27] также в своих исследованиях показали незначительный прирост даже у здоровых лиц – всего 3 %, что сопоставимо с погрешностью метода. M. L. Bots et al. [28] провели сравнение опубликованных отчетов и выяснили, что у пациентов с ИБС потокозависимая вазодилатация варьировала от 1,3 до 14 %, а у пациентов с сахарным диабетом – от 0,75 до 12 %. Кроме того, они выяснили, что при наложении манжеты сфигмоманометра на предплечье прирост диаметра артерии меньше, чем на плече, что согласуется с нашими результатами.

Нормальный диаметр плечевой артерии составляет $3,3 \pm 0,8$ мм (минимальный размер – 2,3 мм и максимальный – до 5,5 мм) [29]. В руководствах по ультразвуковой диагностике рекомендуют с осторожностью относиться к использованию различных алгоритмов интерпретации ультразвуковых исследований, где разница в 0,1 мм может существенно влиять на результаты. Некоторые авторы [30] считают, что реальная ошибка при измерении структур не может быть меньше чем 0,2–0,5 мм. Исследование плечевой артерии может сопровождаться дополнительными трудностями. Необходимо отметить, что в 19 % случаев встречается раннее деление плечевой артерии, высокое отхождение плечевой артерии и добавочная плечевая артерия. Могут быть трудности измерения ввиду снижения эластичности сосудистой стенки, кальциноза артерии [31].

Немаловажен тот факт, что диаметр артерии менее 2,5 мм трудно измерять, что ограничивает применение данного метода. Помимо плечевой артерии, потокозависимая вазодилатация может быть также изучена на лучевой, подмышечной и поверхностной бедренной артериях. Авторы методики во главе с Давидом Целермаером провели исследование потокозависимой вазодилатации и на бедренной артерии. Однако, по их результатам, для артерий более 6 мм дилатация, вызванная напряжением сдвига, невелика даже у здоровых людей. Поэтому авторы методики не рекомендовали выполнение потокозависимой вазодилатации на бедренных артериях. В систематическом

обзоре и метаанализе Yasushi Matsuzawa et al. [32], проанализировано 35 исследований с использованием ПЗВД, выполненных в период с 2000 по 2014 г., всего 17 280 испытуемых. Авторы отмечают, что результаты ПЗВД различаются в разных учреждениях. Частично это объясняют операторозависимостью, техническими факторами и методическими особенностями измерения ПЗВД.

Для повышения точности измерения некоторые авторы [33, 12] рекомендуют использовать программное обеспечение ультразвуковых приборов для автоматического анализа контуров сосуда. К ним относят известные технологии edge-detection, wall tracking, brachial analyzer, AMS (artery measurement system). Такой автоматический анализ, безусловно, менее операторозависимый, чем мануальная оценка, и, вероятно, увеличивает точность ПЗВД. Однако, рассуждая о внедрении этой пробы в широкую клиническую практику, важно заметить, что в нашей стране и за рубежом очень немногие ультразвуковые приборы, даже экспертного класса, оснащены этим программным обеспечением вследствие дороговизны и узкого применения этой технологии. Компания *Unex Corp.* (Япония) разработала полуавтоматическое решение для выполнения ПЗВД. Однако в 2020 г. в опубликованном J. Laurence et al. исследовании [14] была отмечена плохая воспроизводимость методики. Тем не менее авторы подчеркнули, что сама идея является шагом в правильном направлении. Разработаны специальные стереотаксические устройства для удержания датчика в процессе выполнения пробы, которые, тем не менее, используются лишь немногими зарубежными исследователями [12] и в нашей стране не сертифицированы.

Таким образом, применение двух различных методик оценки дисфункции эндотелия у одной когорты обследуемых лиц позволило выявить, что АХВД позволяет более достоверно судить о наличии патологических изменений эндотелия, исключая возможность ложноотрицательного результата. В этой связи указанный метод инструментального обследования обладает преимуществом по сравнению с потокозависимой вазодилатацией плечевой артерии.

Заключение

Метод оценки состояния эндотелия микрососудов кожи с помощью ионофореза ацетилхолина является более точным и воспроизводимым, чем метод оценки потокозависимой вазодилатации плечевой артерии. В этой связи данный простой и неинвазивный метод инструментального обследования может быть рекомендован к применению для своевременной диагностики изменений в сосудистом русле, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1005–1013. Doi: 10.1007/s00424-010-0822-4.
2. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):1015–1023. Doi: 10.1007/s00424-009-0783-7.
3. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(2):76–84. (In Russ.)] Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
4. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British journal of pharmacology.* 2017;174(12):1591–1619. Doi: 10.1111/bph.13517.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7; 340(8828):1111–1115. Doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
6. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, Butomo MI, Shlyakhto EV, Vlasov TD. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2018;17(3):120–128. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.
7. Осипов Л. В. Физика и техника ультразвуковых систем // *Мед. визуализация.* – 1997. – № 1. – С. 6–14. [Osipov LV. Physics and technology of ultrasound systems. *Medical visualization.* 1997;1:6–14. (In Russ.)].
8. Корякин А. М., Ещова Л. А., Дементьева Л. А. и др. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных хроническим алкоголизмом // *Сиб. мед. журн. (Томск).* – 2011. – Т. 26, № 2–1. – С. 66–70. [Koryakin AM, Eshchyova LA, Dementyeva LA, Ekimovskikh AV, Kovalenko VM. The features of endothelial dysfunction in chronic alcoholism. *2011;26(2–1):66–70. (In Russ.)].*
9. Лаевская М. Ю., Вахрамеева Н. В., Жлоба А. А. и др. Показатели функционального состояния эндотелия, липидного спектра и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом тип 2. Эффекты atorvastatina // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 21–26. [Laevskaya MJ, Vakhrameeva NV, Zhloba AA, Berkovich OA, Panov AV. Indicators of the functional state of the endothelium, lipid spectrum and lipid peroxidation in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. Effects of atorvastatin. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2004;3(3):21–26. (In Russ.)].
10. Atkinson G, Batterham AM. The clinical relevance of the percentage flow-mediated dilation index. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):4. Doi: 10.1007/s11906-014-0514-0.
11. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovascular diabetology.* 2017;16(1):11. Doi: 10.1186/s12933-016-0487-1.
12. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris R. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test. *J. Vis. Exp.* 2016;110:e54011. Doi: 10.3791/54011.
13. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(2):257–265. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01746-6.
14. Dobbie LJ, Mackin ST, Hogarth K, Loneragan F, Kanenkeril D, Brooksbank K, Delles C. Validation of semi-automated flow-mediated dilation measurement in healthy volunteers. *Blood Press Monit.* 2020 Aug;25(4):216–223. Doi: 10.1097/MBP.0000000000000448.
15. Frech TM, Murtaugh MA. Non-invasive digital thermal monitoring and flow-mediated dilation in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jul-Aug;37 Suppl 119(4):97–101.
16. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Han Y, Aibara Y, Mohamad Yusoff F, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Kohro T, Suzuki T, Ishizu T, Ueda S, Yamazaki T, Furumoto T, Kario K, Inoue T, Koba S, Watanabe K, Takemoto Y, Hano T, Sata M, Ishibashi Y, Node K, Maemura K, Ohya Y, Furukawa T, Ito H, Ikeda H, Yamashina A, Higashi Y. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 21;9(2):e013915. Doi: 10.1161/JAHA.119.013915.
17. Suzuki K, Washio T, Tsukamoto S, Kato K, Iwamoto E, Ogoh S. Habitual cigarette smoking attenuates shear-mediated dilation in the brachial artery but not in the carotid artery in young adults. *Physiol Rep.* 2020 Feb;8(3):e14369. Doi: 10.14814/phy2.14369.
18. Amorim S, Degens H, Passos Gaspar A, De Matos LDNJ. The Effects of Resistance Exercise With Blood Flow Restriction on Flow-Mediated Dilation and Arterial Stiffness in Elderly People With Low Gait Speed: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2019 Nov 1; 8(11):e14691. Doi: 10.2196/14691.
19. Khorvash F, Shahnazi H, Saadatnia M, Esteki-Ghashghaei F. Implementation of home-based health promotion program to improve flow-mediated dilation among patients with subacute stroke. *J Educ Health Promot.* 2020 Feb 28;9:41. Doi: 10.4103/jehp.jehp_583_19.
20. Liu J, Xing X, Wu X, Li X, Yao S, Ren Z, Zeng H, Wu S. Reduced Circulating Endothelial Progenitor Cells and Down-regulated GTPCH1 Pathway Related to Endothelial Dysfunction in Premenopausal Women with Isolated Impaired Glucose Tolerance. *Cardiol Res Pract.* 2020 Jan 25;2020:1278465. Doi: 10.1155/2020/1278465.
21. Currie KD, McKelvie RS, Macdonald MJ. Brachial artery endothelial responses during early recovery from an exercise bout in patients with coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:591918. Doi: 10.1155/2014/591918.
22. Wolters TLC, van der Heijden CDCC, van Leeuwen N, Hijmans-Kersten BTP, Netea MG, Smit JWA, Thijssen DHJ, Hermus ARMM, Riksen NP, Netea-Maier RT. Persistent inflammation and endothelial dysfunction in patients with treated acromegaly. *Endocr Connect.* 2019 Dec;8(12):1553–1567. Doi: 10.1530/EC-19-0430.
23. Gundersen KM, Nyborg C, Heiberg Sundby Ø, Hisdal J. The effects of sympathetic activity induced by ice water

on blood flow and brachial artery flow-mediated dilatation response in healthy volunteers. *PLoS One*. 2019 Sep 13; 14(9):e0219814. Doi: 10.1371/journal.pone.0219814.

24. De Roos, Nicole M et al. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2003;29(3):401–406.

25. Craiem D, Chironi G, Garipey J, Miranda-Lacet J, Levenson J, Simon A. New monitoring software for larger clinical application of brachial artery flow-mediated vasodilatation measurements. *J Hypertens*. 2007;25(1):133–140. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3280109287.

26. Brook R, Grau M, Kehrer C, Dellegrottaglie S, Khan B, Rajagopalan S. Intrasubject variability of radial artery flow-mediated dilatation in healthy subjects and implications for use in prospective clinical trials. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1345–1348. Doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.086.

27. Hardie KL, Kinlay S, Hardy DB, Wlodarczyk J, Silberberg JS, Fletcher PJ. Reproducibility of brachial ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. *Aust N Z J Med*. 1997;27(6):649–652. Doi: 10.1111/j.1445-5994.1997.tb00992.x.

28. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005;26(4):363–368. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi017.

29. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 1999. – 279 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ultrasound Angiology*. Moscow, *Realnoe Vremya*, 1999: 279. (In Russ.)].

30. Блинов А. Ю., Конов В. А. Реальные пределы точности измерений различных структур при использовании современных ультразвуковых диагностических приборов // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Vol. 1, № 1. – С. 56–62. [Blinov AY, Konov VA. Real limits of measurement accuracy of various structures using modern ultrasonic diagnostic devices. *Man. Sport. Medicine*. 2016;1(1):56–62. (In Russ.)].

31. Цвибель В, Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов / пер. с англ.; под общ. ред. В. В. Мутькова. – 5-е изд. – ВИДАР, 2008. – 608 с. [Tsvibel V, Pellerito J. *Ultrasound examination of blood vessels*. Transl. from English, under total. ed. Mitkov VV. Moscow, VIDAR, 2008:608. (In Russ.)].

32. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 13;4(11):e002270. Doi: 10.1161/JAHA.115.002270.

33. Hijmering ML, Stroes ES, Pasterkamp G, Sierevogel M, Banga JD, Rabelink TJ. Variability of flow mediated dilatation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):369–373. Doi: 10.1016/s0021-9150(00)00748-6.

Информация об авторах

Малахова Зинаида Леонидовна – врач ультразвуковой диагностики отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zinaida.malahova@gmail.com.

Симаненкова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Митрейкин Владимир Филиппович – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mvphch2742@mail.ru.

Амосов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Authors information

Malakhova Zinaida L. – MD, Department of Ultrasound Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zinaida.malahova@gmail.com.

Simanenkova Anna V. – MD, PhD, assistant of faculty therapy department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: annasimanenkova@mail.ru.

Mitreikin Vladimir F. – MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mvphch2742@mail.ru.

Amosov Viktor I. – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

Vlasov Timur D. – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-61-69

А. Н. ИВАНОВ, О. Н. АНТИПОВА, А. А. САВКИНА,
Т. С. КИРИЯЗИ, Т. В. СТЕПАНОВА, Д. Д. ЛАГУТИНА,
Н. А. КУЗНЕЦОВА

Влияние лираглутида на микроциркуляцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, сопровождающимся абсолютной недостаточностью инсулина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия

410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

E-mail: lex558452@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 12.03.20; принята к печати 03.07.20

Резюме

Введение. Значительный научный и практический интерес представляет исследование ангиотропных эффектов лираглутида, успешное применение которого было показано для коррекции гликемии у пациентов с сахарным диабетом II типа, но практически не изучено при I типе данной патологии. **Цель исследования** – изучение влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – лираглутида – на микроциркуляцию в условиях аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс. **Материалы и методы.** Исследования проводили на 40 белых беспородных крысах, разделенных на контрольную (n=20), сравнительную (10 крыс с диабетом, индуцированным аллоксаном в дозировке 100 мг/кг) и опытную (10 животных с аллоксановым диабетом, которым вводился лираглутид) группы. Лираглутид животным опытной группы вводили подкожно в дозировке 0,4 мг/кг ежедневно с 21-х суток после инъекции аллоксана до 42-го дня эксперимента. На 42-е сутки эксперимента у животных сравнительной и опытной групп проводилась оценка концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, а также мониторинг микроциркуляции кожи тыльной поверхности стопы методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Результаты.** Нарушения углеводного обмена, индуцируемые аллоксаном, у крыс вызывают выраженные изменения микроциркуляции кожи тыльной поверхности стопы, ассоциированные со снижением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением нейрогенного тонуса. Введение лираглутида крысам с аллоксановым диабетом нормализует показатели углеводного обмена и статистически значимо ($p < 0,00001$) повышает перфузию кожи тыльной поверхности стопы до 12,9 (12,4; 13,4) перфузионных единиц относительно группы сравнения, у животных которой значения перфузионного показателя составляли 9,6 (9,1; 10,1). Повышение перфузии микроциркуляторного русла стопы под влиянием лираглутида реализуется преимущественно за счет стимуляции эндотелийзависимой вазодилатации. **Заключение.** Применение лираглутида в дозировке 0,4 мг/кг ежедневно в течение 21 суток у крыс с аллоксановым диабетом приводит к нормализации углеводного обмена и восстановлению нормальной перфузии кожи тыльной поверхности стопы.

Ключевые слова: микроциркуляция, аллоксановый диабет, лираглутид

Для цитирования: Иванов А. Н., Антипова О. Н., Савкина А. А., Кириязи Т. С., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д., Кузнецова Н. А. Влияние лираглутида на микроциркуляцию у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, сопровождающимся абсолютной недостаточностью инсулина. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):61–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-61-69.

UDC 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-61-69

A. N. IVANOV, O. N. ANTIPOVA, A. A. SAVKINA,
T. S. KIRIYAZI, T. V. STEPANOVA, D. D. LAGUTINA,
N. A. KUZNETSOVA

Effect of liraglutide on microcirculation in rats with experimental diabetes mellitus associated with absolute insulin deficiency

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

112, olshaya Kazachya str., Saratov, Russia, 410012

E-mail: lex558452@rambler.ru

Received 12.03.20; accepted 03.07.20

Summary

Introduction. Liraglutide therapy has been shown successful in improving glycemic control in patients with type 2 diabetes, but the prospects of this drug use in treating patients with type 1 diabetes mellitus remain unclear. Therefore, the studies of

liraglutide angiotropic effects have considerable scientific and practical interest. *The aim* of present study was to investigate the effect of glucagon-like peptide-1 receptors agonist – liraglutide – on microcirculation in conditions of alloxan-induced insulin deficiency in white rats. *Materials and methods.* The study was carried out in 40 white nonlinear rats that were divided into control (n=20), comparative (10 rats with alloxan-induced diabetes at a dose of 100 mg/kg) and experimental (10 animals with alloxan-induced diabetes that were treated with liraglutide) groups. Liraglutide at a dose of 0.4 mg/kg/day was injected subcutaneously in animals of the experimental group from Day 21 till Day 42 of the experiment. On Day 42 of the experiment, the concentrations of glucose and glycated hemoglobin in the blood in animals of the comparison and the experimental group were evaluated, as well as the microcirculation of dorsal skin of posterior paw was monitored with Laser Doppler Flowmetry (LDF). *Results.* Disorders of carbohydrate metabolism induced by alloxan in rats entailed pronounced changes in the microcirculation of posterior paw dorsal skin, associated with a decrease in endothelium-dependent vasodilation and increased neurogenic tone. Treatment with liraglutide caused normalization of glycemic metabolism and significantly ($p<0,00001$) increase perfusion of posterior paw dorsal skin in rats with alloxan-induced diabetes to 12,9 (12,4;13,4) perfusion units regarding to 9,6 (9,1; 10,1) in animals of the comparison group. Restoration of posterior paw skin microvascular perfusion under the influence of liraglutide was realized by stimulation of endothelium-dependent vasodilation. *Conclusions.* The administration of liraglutide in a dose of 0.4 mg/kg/day for 21 days in rats with alloxan diabetes leads to normalization of carbohydrate metabolism and restoration of normal perfusion of posterior paw dorsal skin.

Keywords: microcirculation, alloxan-induced diabetes, liraglutide

For citation: Ivanov A. N., Antipova O. N., Savkina A. A., Kiriya T. S., Stepanova T. V., Lagutina D. D., Kuznetsova N. A. Effect of liraglutide on microcirculation in rats with experimental diabetes mellitus associated with absolute insulin deficiency. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):61–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-61-69.

Введение

Сахарный диабет на сегодняшний день является одной из наиболее значимых проблем общественного здравоохранения во всем мире. В последние десятилетия увеличение распространенности данного заболевания наблюдалось практически во всех странах, и в настоящее время насчитывается около 415 млн человек, больных сахарным диабетом [1]. Ускоренный рост заболеваемости сахарным диабетом приобретает характер неинфекционной эпидемии, сопровождающейся развитием значительного процента осложнений [2, 3]. Самой распространенной причиной инвалидности и смертности при сахарном диабете являются сосудистые осложнения, развитие которых, как правило, начинается с поражений микрососудов [4]. Это обусловлено высокой значимостью микроциркуляторного русла в обеспечении интегративного физиологического механизма, связанного с реализацией транскапиллярного обмена [5]. Микроангиопатии вызывают трофические нарушения, с вовлечением в патологический процесс более крупных сосудов, а также нервных стволов, что, в свою очередь, нарушает сосудистую иннервацию и ведет к прогрессированию осложнений [6, 7]. В связи с этим проблема ранней диагностики, профилактики и лечения сосудистых осложнений сахарного диабета является одной из наиболее актуальных задач, требующих интеграции работ профильных специалистов-эндокринологов совместно с врачами и научными сотрудниками разнообразных сфер медицины.

В последнее время высокая эффективность коррекции гликемического профиля при лечении сахарного диабета II типа доказана для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, в частности, лираглутида [8–10]. Вопрос о его применении при диабете I типа на сегодняшний день находится на стадии изучения. По данным некоторых авторов [11, 12] лираглутид при сахарном диабете I типа обладает такими положительными эффектами, как снижение уровня гликированного гемоглобина, концентрации глюкозы, массы тела, а также потребности больных в инсулине.

Учитывая лидирующие позиции сосудистых осложнений в структуре инвалидности и смертности пациентов с сахарным диабетом, ключевую роль поражения микроциркуляторного русла в качестве начального этапа развития диабетических ангиопатий, а также перспективы применения лираглутида для совершенствования терапевтической коррекции гликемии, значительный научный и практический интерес представляет исследование ангиотропных эффектов данного препарата. Однако сведений, касающихся влияния терапии агонистами глюкагоноподобного пептида на показатели микроциркуляции при нарушениях углеводного обмена, вызванных абсолютной недостаточностью инсулина, в современной доступной литературе не обнаружено, что и определило направление настоящего исследования.

Целью работы являлось изучение влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – лираглутида – на микроциркуляцию в условиях аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 40 белых крысах массой 250–320 г, распределенных случайным способом на три группы. В состав контрольной группы были включены 20 intactных крыс, в группу сравнения – 10 животных с аллоксановым диабетом, а опытная группа состояла из 10 крыс, которым с 21-х суток аллоксанового диабета выполняли введение глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида). На протяжении всего исследования животные находились в стандартных условиях вивария. Для общей анестезии животным внутримышечно вводили Телазол (*Zoetis Inc*, Испания) в дозе 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг. Все эксперименты проводили в соответствии с рекомендациями Этического комитета СГМУ (протокол № 1 от 05 февраля 2019 г.).

Для создания экспериментального диабета использовали аллоксан. Перед его введением животные подвергались суточному голоданию. Крысам сравнительной и опытной групп подкожно вводили

5 %-й раствор аллоксана, растворенного в 0,9 %-м растворе NaCl в дозировке 100 мг/кг веса [13]. Выраженность и стойкость нарушения углеводного обмена после введения аллоксана устанавливали по концентрации в капиллярной крови глюкозы натощак и уровню гликированного гемоглобина у крыс группы сравнения.

Лираглутид – препарат Саксенда (*Novo Nordisk*, Дания) – опытным животным вводили подкожно в дозировке 0,4 мг/кг ежедневно с 21-х суток после инъекции аллоксана до 42-го дня эксперимента. Крысам группы сравнения вводили подкожно 0,9 %-й NaCl в эквивалентном объеме.

Для исследования микроциркуляции применяли методику лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), реализация которой выполнялась с помощью «ЛАКК-ОП» (Россия). ЛДФ у животных сравнительной и опытной групп выполняли на 42-е сутки эксперимента, располагая датчик анализатора на коже тыльной поверхности стопы. При выполнении работы оценивали перфузионный показатель и нормированные амплитуды колебаний перфузии в основных регуляторных частотных диапазонах, включая эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный и кардиальный [14]. Расчет амплитуд колебаний перфузии в указанных диапазонах реализован посредством вейвлет-анализа, нормированные значения определяли как соотношение абсолютной величины амплитуды осцилляций к утроенному среднеквадратическому отклонению перфузии.

За 12 ч до выведения из эксперимента животные подвергались голоданию без ограничения доступа к воде. На 42-е сутки после регистрации ЛДФ-грамм производили забор крови. Капиллярную кровь брали из подушечки пальцев дистальной конечности и определяли концентрацию глюкозы с помощью тест-полосок и глюкометра AccuChekPerforma. Забор цельной крови производили с помощью пункции сердца в вакуумные пробирки с КЗЭДТА. Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли автоматическим биохимическим анализатором Sapphire 400 (Япония) с использованием реактивов фирмы *DiaSys* (Германия).

Статистическую обработку данных проводили средствами пакета программ «Statistica 10». Большинство полученных при выполнении настоящей работы данных не имели нормального распределения, поэтому представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение между группами проведено с помощью критерия Манна – Уитни. Критический уровень значений показателя достоверности принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе выполнения работы установлено, что у крыс сравнительной группы на 42-е сутки эксперимента происходило статистически значимое, по сравнению с группой контроля, увеличение уровня глюкозы в капиллярной крови в среднем на 183 %, достигая значений 15 (12,8; 16,5) ммоль/л. В этой же группе животных HbA1c статистически достоверно повышался на 77,8 %, 9,6 (7,7; 11,3) (табл. 1).

Таким образом, на 42-е сутки у крыс группы сравнения отмечались выраженные нарушения углеводного обмена, проявляющиеся гипергликемией, а повышенный уровень HbA1c характеризовал стойкий характер развившейся гипергликемии.

Полученные с помощью ЛДФ данные свидетельствуют, что у крыс группы сравнения на 42-е сутки после введения аллоксана происходило статистически значимое по сравнению с группой контроля снижение показателя перфузии, свидетельствующее об уменьшении кровотока в микроциркуляторном русле кожи тыльной поверхности стопы. Снижение перфузии у животных группы сравнения сопровождалось угнетением активных механизмов регуляции микрокровотока. Так, у животных с аллоксановым диабетом выявлено статистически значимое относительно группы контроля уменьшение нормированных амплитуд эндотелиальных колебаний, демонстрирующее повышение эндотелийзависимого компонента тонуса артериол. Уменьшение вклада эндотелиальных колебаний в общую модуляцию микрокровотока у животных группы сравнения отражает снижение базальной секреции основного вазодилатора оксида азота. Кроме того, при вейвлет-анализе переменной составляющей перфузии у животных данной группы обнаружено уменьшение нормированных амплитуд нейрогенных колебаний, свидетельствующее о повышении нейрогенного тонуса и росте периферического сопротивления прекапиллярного звена микроциркуляторного русла. Статистически значимых изменений значения амплитуды миогенных колебаний кровотока не происходило, что, вероятно, характеризует состояние компенсации параметров нутритивного кровотока. Изменения параметров пассивных механизмов модуляции перфузии – нормированных амплитуд дыхательных и сердечных колебаний кровотока – у крыс при аллоксановом диабете статистической значимости не имели (табл. 2).

Таким образом, введение аллоксана у животных к 42-м суткам эксперимента вызывает нарушения микрокровотока кожи тыльной поверхности стопы, которые проявляются снижением перфузии и ассоциированы с угнетением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением нейрогенного тонуса сосудов прекапиллярного звена микроциркуляции.

Обнаружено, что при введении лираглутида крысам с аллоксановым диабетом с 21-х суток эксперимента концентрация глюкозы в капиллярной крови животных опытной группы снижалась относительно группы сравнения, достигая предела вариабельности группы контроля. Кроме того, уровень HbA1c на 42-е сутки эксперимента у данной группы животных также снижался относительно значений крыс группы сравнения и имел тенденцию, не достигающую статистической значимости, к снижению относительно уровня интактных животных (табл. 1).

Таким образом, введение лираглутида в течение 21 дня экспериментальным животным с аллоксановым диабетом вызывало нормализацию параметров углеводного обмена, включая концентрацию глюкозы и содержание HbA1c в крови.

У крыс с аллоксановым диабетом при курсовом введении лираглутида отмечался более интенсивный

Таблица 1

Показатели углеводного обмена при введении лираглутида животным с аллоксановым диабетом

Table 1

The glycemic status in animals with alloxan-induced diabetes after liraglutide administration

Показатель	Группа		
	контроль (n=20)	сравнения – аллоксановый диабет (n=10)	опытная – аллоксановый диабет + лираглутид (n=10)
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	5,4 (5,4; 5,5)	9,6 (7,7; 11,3); $p_1=0,000036$	4,5 (4,1; 5,2); $p_1=0,053903$; $p_2=0,000036$
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,7)	15,0 (12,8; 16,5) $p_1=0,000012$	5,0 (4,8; 6,5); $p_1=0,850107$; $p_2=0,000012$

Примечание: здесь и далее p_1 – относительно контроля; p_2 – относительно группы сравнения.

относительно группы сравнения кровотока в микроциркуляторном русле кожи тыльной поверхности стопы. У крыс с аллоксановым диабетом, получавших лираглутид, показатель перфузии повышался в среднем на 34 % относительно группы сравнения и статистически значимо не отличался от контрольных значений интактных животных. У животных с экспериментальным диабетом, которым вводился лираглутид, вклад эндотелиальных колебаний в общую модуляцию кровотока не отличался от такового у интактных крыс группы контроля. Медиана величины нормированных амплитуд нейрогенных колебаний у животных, которым вводился лираглутид, не превышала аналогичное значение у крыс группы сравнения, что свидетельствует в пользу отсутствия влияния фармакологической коррекции на нарушения нейрогенного тонуса у животных с аллоксановым диабетом. При этом нормированные величины амплитуд нейрогенных колебаний характеризовались высокой степенью вариабельности, что не позволило констатировать статистическую значимость различий относительно как группы сравнения, так и группы контроля. Кроме того, у животных опытной группы отмечалась тенденция к снижению нормированных амплитуд миогенных колебаний, что может являться признаком редукции нутритивного кровотока. Учитывая то, что данные изменения не являются статистически значимыми, вероятно, они носят компенсаторный характер, обуславливая реакцию метартериол на повышение эндотелийзависимой вазодилатации. Параметры пассивной модуляции перфузии, включая нормированные амплитуды дыхательных и сердечных колебаний, у животных опытной группы значимых изменений относительно группы сравнения не претерпевали.

Таким образом, введение лираглутида крысам с аллоксановым диабетом оказывает нормализующее влияние на нарушенную микроциркуляцию кожи тыльной поверхности стопы, что характеризуется повышением перфузионного показателя и эндотелийзависимой вазодилатации.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что введение аллоксана в дозировке 100 мг/кг вызывает выраженные нарушения

углеводного обмена, которые проявляются в увеличении уровня глюкозы в сыворотке крови экспериментальных животных, взятой натощак. Диабетогенный диапазон аллоксана для крыс составляет от 100 до 200 мг/кг, по данным одних авторов [15–18], и от 40 до 200 мг/кг, согласно другим экспериментальным исследованиям [19, 20]. По данным Р. Э. Джафаровой (2013) [21], при введении аллоксана в титруемой дозировке 150–100 мг/кг уровень глюкозы повышается до 151,5 % от контрольных значений. По данным исследований других авторов [17, 22], уровень глюкозы у крыс зависит от их чувствительности к аллоксану и может увеличиваться в 1,3–4 раза. При выполнении работы установлено, что у животных при введении аллоксана нарушения углеводного обмена стойкие, что проявляется в повышении уровня HbA1c, который отражает уровень глюкозы в крови у человека за 3 месяца, а у крыс с учетом средней продолжительности жизни эритроцитов – за 1–1,5 месяца. Это согласуется с данными [20], которые свидетельствуют, что развитие гипергликемии у крыс при введении аллоксана сохраняется до трех месяцев эксперимента. По данным литературы, диабетогенный эффект аллоксана, в основном, объясняется стимуляцией образования свободных радикалов в бета-клетках, которые имеют относительно слабые антиоксидантные защитные механизмы. Окислительный стресс, индуцируемый аллоксаном, в конечном итоге, вызывает фрагментацию ДНК β -клеток, что в дальнейшем приводит к их гибели [16, 17, 21]. Другие механизмы повреждения бета-клеток аллоксаном включают в себя окисление основных групп глюкокиназы и нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция [19]. Кроме этого, результатом сложной цепи биохимических событий является опосредованное снижением продукции АТФ и подавление глюкозоиндуцированной секреции инсулина [16, 20]. Гибель β -клеток поджелудочной железы и снижение их чувствительности к глюкозе вызывает абсолютную недостаточность инсулина у животных, что приводит к развитию нарушений углеводного обмена, которые аналогичны таковым у пациентов с сахарным диабетом I типа [19]. Метаболические нарушения в организме животных при введении аллоксана также характеризуются

Таблица 2

Изменения параметров микроциркуляции кожи тыльной поверхности стопы при введении лираглутида животным с аллоксановым диабетом

Table 2

Changes of the microcirculation of dorsal skin of posterior paw in animals with alloxan-induced diabetes after liraglutide administration

Показатель	Группа		
	контроль (n=20)	сравнения – аллоксановый диабет (n=10)	опытная – аллоксановый диабет + лираглутид (n=10)
Показатель перфузии, пф. ед.	12,7 (12,0; 13,0)	9,6 (9,1; 10,1); p ₁ =0,000120	12,9 (12,4; 13,4); p ₁ =0,216436; p ₂ =0,000000
Эндотелиальные колебания, усл. ед.	17,7 (14,0; 20,0)	9,5 (8,5; 10,9); p ₁ =0,001931	18,3 (12,8; 23,5); p ₁ =0,582758; p ₂ =0,000067
Нейрогенные колебания, усл. ед.	11,2 (10,3; 14,3)	10,0 (7,7; 11,3); p ₁ =0,042626	9,7 (7,2; 12,3); p ₁ =0,074193; p ₂ =0,785351
Миогенные колебания, усл. ед.	10,3 (9,9; 10,5)	10,3 (8,0; 12,2); p ₁ =0,905072	9,2 (5,8; 11,5); p ₁ =0,302986; p ₂ =0,265206
Дыхательные колебания, усл. ед.	8,8 (7,7; 11,5)	6,7 (4,5; 9,0); p ₁ =0,152407	6,7 (4,8; 8,7); p ₁ =0,068797; p ₂ =0,804449
Сердечные колебания, усл. ед.	6,6 (5,5; 9,3)	5,8 (3,9; 6,9); p ₁ =0,371094	5,3 (3,5; 6,1); p ₁ =0,079932; p ₂ =0,254733

повышением концентрации продуктов окислительной модификации белков и повышением окислительного потенциала организма [22].

Введение аллоксана экспериментальным животным сопровождалось нарушениями микрокровотока кожи тыльной поверхности стопы, которые проявлялись снижением перфузии и были ассоциированы с угнетением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением нейрогенного тонуса сосудов прекапиллярного звена микроциркуляции. Важно отметить, что ЛДФ-мониторинг у пациентов с сахарным диабетом отражает возникновение микроциркуляторных нарушений еще до развития клинических проявлений ангиопатий [23]. Следовательно, выявленные сдвиги микроциркуляторных параметров у экспериментальных животных следует расценивать как наиболее ранние проявления поражения сосудистого русла при нарушениях углеводного обмена.

Выявленное угнетение эндотелийзависимой вазодилатации у крыс с аллоксановым диабетом, проявляющееся уменьшением колебаний в эндотелиальном диапазоне спектра ЛДФ-грамм, которое отражает снижение продукции и/или биодоступности основного вазодилатора – оксида азота (NO), что характеризует дисфункцию эндотелиальных клеток [24]. В основе нарушения продукции NO под влиянием гипергликемии лежит несколько сигнальных механизмов, включая активацию протеинкиназы C, НАДФ-оксигеназы, развитие дисфункции митохондрий, приводящих к гиперпродукции активных форм кислорода (АФК). АФК, в свою очередь, вызывают

снижение биодоступности оксида азота (NO) различными реакциями, включая преобразование NO в пероксинитрит, обладающий выраженным окислительным эффектом, окисление кофактора эндотелиальной NO-синтазы тетрагидриобиптерина (BH₄), активацию транскрипционного фактора NFκB, запускающего продукцию провоспалительных цитокинов [25, 26]. BH₄ обеспечивает димеризацию эндотелиальной NO-синтазы, а его дефицит способствует переходу фермента в мономерную форму и продукции вместо NO супероксиданиона, что еще больше увеличивает окислительный стресс эндотелиоцитов. То есть взаимодействие между активными формами кислорода и NO создает порочный круг, приводящий к прогрессирующему повреждению эндотелия [27]. Кроме того, АФК являются стимуляторами продукции эндотелиальных вазоконстрикторов, включая эндотелин I, тромбосан A2, ангиотензин II, и других веществ [25, 28], которые могут обуславливать обнаруженную редукцию кровотока в микроциркуляторном русле у крыс с аллоксановым диабетом.

Обнаруженное в ходе эксперимента повышение нейрогенного тонуса, проявляющееся снижением нормированных амплитуд колебаний перфузии в соответствующем регуляторном диапазоне, у крыс группы сравнения может быть обусловлено, с одной стороны, повышением чувствительности гладкомышечных клеток к вазоконстрикторным сигналам симпатической нервной системы, а с другой – увеличением концентрации циркулирующих катхоламинов [24]. Повышение чувствительности гладкомышечных

клеток к сигналам симпатической нервной системы ассоциировано с гиперэкспрессией $\alpha 1$ -адренергических рецепторов. Так, недавние исследования [29] свидетельствуют, что у мышей с аллоксановым диабетом наблюдается повышение экспрессии данного типа рецепторов на мембране гладкомышечных клетках сосудов кожи, что сопровождается выраженной ангиоспастической реакцией на катехоламины. Кроме того, было продемонстрировано, что клетки мезангия почечных клубочков, выделенные от гипергликемических животных, демонстрируют повышенную продукцию катехоламинов [30, 31].

Уровень глюкозы в крови у животных на ранних стадиях развития аллоксанового диабета значительно варьирует, и, согласно данным литературы [21], стабилизация гипергликемии происходит в период от 10-х до 21-х суток после введения препарата. В этой связи при выполнении настоящей работы коррекцию гликемии лираглутидом у крыс с диабетом начинали с 21-х суток после введения аллоксана, т. е. на фоне сформировавшихся нарушений углеводного обмена. При выполнении исследования установлено, что введение лираглутида в течение 21 дня экспериментальным животным с аллоксановым диабетом вызывало нормализацию параметров углеводного обмена, включая концентрацию глюкозы и содержание HbA1c в крови. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, в частности, К. Tamura et al. (2015) [32] продемонстрировали, что инъекции лираглутида предотвращали повышение уровня глюкозы в крови и повышали уровень инсулина у мышей с аллоксановым диабетом; улучшали толерантность к глюкозе путем восстановления секреторной функции инсулина β -клеток островков Лангерганса. Кроме того, авторы [32] показали возможность восстановления островкового аппарата поджелудочной железы под влиянием лираглутида, что проявлялось увеличением скорости пролиферации и уменьшения апоптоза β -клеток за счет подавления в них свободнорадикального окисления. Эффекты лираглутида на массу и функцию β -клеток являлись устойчивыми после отмены препарата.

Представленные данные свидетельствуют, что введение лираглутида крысам с аллоксановым диабетом оказывает нормализующее влияние на нарушенную микроциркуляцию кожи тыльной поверхности стопы, что характеризуется повышением перфузионного показателя и восстановлением адекватных параметров эндотелийзависимой вазодилатации. Выявленные эффекты лираглутида могут быть связаны с нормализацией углеводного обмена, что предотвращает дальнейшую альтерацию эндотелиальных клеток либо с прямым эндотелийпротекторным действием данного препарата. Следует отметить, что на модели артериальной гипертензии у мышей аналоги глюкагоноподобного пептида снижают артериальное давление и оказывают эндотелийпротекторное действие независимо от уровня гликемии [33]. Эти данные предполагают, что оба механизма влияния лираглутида на микроциркуляцию у крыс с аллоксановым диабетом могут реализовываться независимо и дополнять друг друга.

Учитывая, что повышение перфузии кожи тыльной поверхности стопы у крыс с аллоксановым диабетом осуществлялось в основном за счет стимуляции эндотелийзависимой дилатации, особый интерес представляют механизмы действия лираглутида на систему NO. В условиях *in vitro* продемонстрировано, что обработка эндотелиальных клеток человека лираглутидом снижала экспрессию адгезивных молекул и ингибитора активатора плазминогена посредством активации рецептора GLP-1R [34]. В условиях эксперимента на недиабетической модели артериальной гипертензии на животных было показано, что активация GLP-1R лираглутидом снижает воспаление в сосудистой стенке, окислительный стресс эндотелиоцитов, препятствует мономеризации эндотелиальной NO-синтазы и повышает биодоступность оксида азота [33]. Результаты клинических исследований ангиопротекторного действия лираглутида в настоящее время продемонстрированы только у пациентов со II типом сахарного диабета и не являются однозначными. Так, было показано [35] улучшение эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа под влиянием лираглутида. Данные других авторов [36] свидетельствуют, что терапия лираглутидом не оказывает существенного влияния ни на коронарную, ни на периферическую микрососудистую функцию у пациентов с сахарным диабетом II типа. Противоречивость приведенных литературных данных обуславливает необходимость дальнейших исследований характера и механизмов ангиопротекторных эффектов лираглутида при диабете.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что нарушения углеводного обмена, индуцируемые аллоксаном, у крыс вызывают выраженные изменения микроциркуляции кожи тыльной поверхности стопы, ассоциированные со снижением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением нейрогенного тонуса. Введение лираглутида крысам с аллоксановым диабетом нормализует показатели углеводного обмена и повышает перфузию кожи конечностей преимущественно за счет стимуляции эндотелийзависимой вазодилатации. Выявленные ангиопротекторные эффекты лираглутида на экспериментальной модели диабета, сопровождающегося абсолютной недостаточностью инсулина, обуславливают перспективы его апробации для лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом I типа, однако механизмы влияния данного препарата на сосудистое русло нуждаются в дальнейшем детальном изучении и уточнении.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровождающемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0). / The study

was performed in the framework of the state assignment of the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky Ministry of Health of Russia «Development of technologies for drug and non-drug correction of microcirculatory disorders in diabetes mellitus, accompanied by absolute insulin deficiency, in experimental conditions» (registration number AAAA-A19-119021190053-0).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50. Doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. Doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахар. диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus.* 2017;20(1):13–41. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM8664.
- Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Apr 18;17(1):57. Doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.
- Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2):25–32. Doi: 10.1177/2047487319878371.
- Garofolo M, Gualdani E, Giannarelli R, Aragona M, Campi F, Lucchesi D, Daniele G, Miccoli R, Francesconi P, Del Prato S, Penno G. Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 10-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):159. Doi: 10.1186/s12933-019-0961-7.
- Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jørgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia.* 2019;62(4):633–643. Doi: 10.1007/s00125-019-4812-6.
- Аметов А. С., Невольникова А. О., Тертычная Е. А. Возможности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом типа 2: что нового? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 44–53. [Ametov AS, Nevolnikova AO, Tertychnaya EA. The potential of GLP-1 receptor agonists in reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: what's new? *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8(3):44–53. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2304-9529-2019-13005.
- Бабенко А. Ю., Барбараш О. Л., Гринева Е. Н. и др. Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 9. – С. 99–103. [Babenko AY, Barbarash OL, Grinevae N, Drapkina OM, Dupljakov DV, Ezhov MV, Karpov YuA, Konradi AO, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Ratova LG. The possibility of reducing cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2. *Russ J Cardiol.* 2017;9(149):99–103. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-99-103.
- Zhang X, Shao F, Zhu L, Ze Y, Zhu D, Bi Y. Cardiovascular and microvascular outcomes of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials with trial sequential analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):58. Doi: 10.1186/s40360-018-0246-x.
- Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, Linder M, Bode B. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The adjunct one Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1702–1710. Doi: 10.2337/dc16-0691.
- Harris KB, Boland CL. Adjunctive Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy.* 2016;36(9):1011–1020. Doi: 10.1002/phar.1804.
- Гати Моханнад Абдулраззак Гати, Федорин Д. Н., Полякова-Семенова Н. Д. и др. Физиолого-биохимические аспекты адаптации крыс к условиям аллоксанового диабета // Фундам. исслед. – 2013. – № 11–3. – С. 465–469. [Gati Mohannad Abdulrazzak Gati, Fedorin DN, Polyakova-Semenova ND, Vashanov GA, Eprintsev AT. Physiological and biochemical aspects of adaptation rats to conditions alloxan diabetes. *Fundamental research.* 2013;11–3:465–469. (In Russ.)].
- Humeau A, Koïtka A, Abraham P, Saumet JL, L'Huilier JP. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. *Physics in Medicine and Biology.* 2004;49(5):843–857. Doi: 10.1088/0031-9155/49/5/014.
- Federiuk IF, Casey HM, Quinn MJ, Wood MD, Ward WK. Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comp Med.* 2004;54(3):252–257.
- Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа / М. И. Ярмолинская, Н. Ю. Андреева, Е. И. Абашиова, Е. В. Мишарина // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 109–118. [Yarmolinskaya MI, Andreyeva NYu, Abashova EI, Misharina EV. Experimental models of type 1 diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(2):109–118. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/JOWD682109-118.
- Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета / Н. А. Пальчикова, Н. В. Кузнецова, О. И. Кузьмина, В. Г. Селяницкая // Бюл. Сиб. отд-ния Рос. Акад. мед. наук. – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 18–24. [Palchikova NA, Kuznetsova NV, Kuzminova OI, Selyatitskaya VG. Hormonal and biochemical features of alloxan and streptozotocin-induced models of experimental diabetes. *Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS.* 2013;33(6):18–24. (In Russ.)].
- Abdullah KM, Abul Qais F, Hasan H, Naseem I. Anti-diabetic study of vitamin B6 on hyperglycaemia induced protein carbonylation, DNA damage and ROS production in alloxan induced diabetic rats. *Toxicol Res (Camb).* 2019;8(4):568–579. Doi: 10.1039/c9tx00089e.

19. Aileen JF King. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol*. 2012;166(3):877–894. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x.
20. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2013. – № 3. – С. 26–29. [Mozheyko LA. Experimental models for studying diabetes mellitus. Part I. Alloxan diabetes. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013;3:26–29. (In Russ.)].
21. Джафарова Р. Э. Сравнительное исследование различных моделей аллоксан-индуцированного сахарного диабета // Казан. мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 915–919. [Jafarova RE. A comparative study of various models of alloxan-induced diabetes mellitus. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):915–919. (In Russ.)].
22. Яшанова М. И., Щербатюк Т. Г., Николаев В. Ю. Валидность моделей экспериментального диабета для изучения окислительного стресса // Журн. мед.-биол. исслед. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 66–78. [Yashanova MI, Shcherbatyuk TG, Nikolaev VYu. Validity of the Models of Experimental Diabetes for Oxidative Stress Studies. *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(1):66–78. (In Russ.)]. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.66.
23. Шинкин М. В., Звенигородская Л. А., Мкртумян А. М. Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2018. – № 2. – С. 6–12. [Shinkin MV, Zvenigorodskaya LA, Mkrtumyan AM. Laser Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy as Methods for Preclinical Manifestations of Diabetic Foot Syndrome Assessment. *Effective pharmacotherapy. Endocrinology*. 2018;(2):6–12. (In Russ.)].
24. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук. для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi: rukovodstvo dlja vrachej*. Moscow, Medicina, 2005:256. (In Russ.)].
25. Bagi Z. Too much TRAFfic at the crossroads of diabetes and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):H65–H67. Doi: 10.1152/ajpheart.00614.2017.
26. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Каз. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665. [Mel'nikova YS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659–665. (In Russ.)]. Doi: 10.17750/KMJ2015-659.
27. Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, Di Pietro P, Calabrese M, De Simone E, Sciarretta S, Frati G, Migliorino S, Damato A, Ambrosio M, Francesco De Caro F, Vecchione C. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(10):2968. Doi: 10.3390/ijms19102968.
28. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // П. А. Герасимчук, П. В. Кисиль, В. Г. Власенко, А. В. Павлышин // Вестн. РАМН. – 2014. – № 5–6. – С. 107–110. [Gerasymchuk PA, Kisil PV, Vlasenko VG, Pavlyshyn AV. Endothelial dysfunction indicators in patients with diabetic foot syndrome. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;5–6:107–110. (In Russ.)].
29. Feng W, Shi R, Zhang C, Liu S, Yu T, Zhu D. Visualization of skin microvascular dysfunction of type 1 diabetic mice using in vivo skin optical clearing method. *J Biomed Opt*. 2018;24(3):1–9. Doi: 10.1117/1.JBO.24.3.031003.
30. Marco GS, Colucci JA, Fernandes FB, Vio CP, Schor N, Casarini DE. Diabetes induces changes of catecholamines in primary mesangial cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(4):747–54. Doi: 10.1016/j.biocel.2007.10.016.
31. Watson AMD, Gould EAM, Penfold SA, Lambert GW, Pratama PR, Dai A, Gray SP, Head GA, Jandeleit-Dahm. Diabetes and Hypertension Differentially Affect Renal Catecholamines and Renal Reactive Oxygen Species. *Front Physiol*. 2019;10:309. Doi: 10.3389/fphys.2019.00309.
32. Tamura K, Minami K, Kudo M, Iemoto K, Takahashi H, Seino S. Liraglutide improves pancreatic Beta cell mass and function in alloxan-induced diabetic mice. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126003. Doi: 10.1371/journal.pone.0126003.
33. Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, Grill A, Dib M, Kalinovic S, Pawelke F, Kus K, Kröller-Schön S, Oelze M. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide In Mice With Experimental Arterial Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(1):145–158. Doi: 10.1161/atv.0000615456.97862.30.
34. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, Hu Y, Widdop RE, Knudsen LB, Simpson RW, Dear AE. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE-/- mouse model. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(2):117–124. Doi: 10.1177/1479164111404257.
35. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Бутото М. И. и др. Эндотелиопротективный эффект лираглутида у больных сахарным диабетом 2-го типа // Артер. гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 81–92. [Simanenkova AV, Makarova MN, Butomo MI, Vlasov TD, Shlyakhto EV. Endothelial protective effect of liraglutide in type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):81–92. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-81-92.
36. Faber R, Zander M, Pena A, Michelsen MM, Mygind ND, Prescott E. Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes – a randomized, single-blinded, cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:41. Doi: 10.1186/s12933-015-0206-3.

Информация об авторах

Иванов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, зав. отделением лабораторной диагностики, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Антипова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чувевского, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: oantipova911@yandex.ru.

Савкина Ангелина Альбертовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Кириязи Татьяна Святославовна – канд. биол. наук, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин, Саратовский медицинский университет РЕАВИЗ, г. Саратов, Россия, e-mail: fev.6171@yandex.ru.

Степанова Татьяна Вячеславовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборато-

рии, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru

Лагутина Дарья Дмитриевна – лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: darya.lagutina@yandex.ru.

Кузнецова Наталья Анатольевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Authors information

Ivanov Alexey N. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, General Researcher of the Department of Fundamental and Clinical Experimental Research of Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: lex558452@rambler.ru

Antipova Olga N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology named after I.A. Chuevsky,

Leading Researcher of the Central Scientific Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: oantipova911@yandex.ru.

Savkina Angelina A. – Research Assistant of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Kiriyazi Tat'yana S. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Saratov Medical University REAVIZ, Saratov, Russia, e-mail: fev.6171@yandex.ru.

Stepanova Tat'yana V. – Research Assistant of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Лагутина Дарья D. – Laboratory Assistant of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: darya.lagutina@yandex.ru.

Kuznetsova Natalya A. – Research Assistant of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

УДК 612.17

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-70-75

Е. С. ПРОЦАК^{1, 2}, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2}, Ю. Ю. БОРЩЕВ²,
С. М. МИНАСЯН^{1, 2}, И. С. УСКОВ², Д. А. ДРУЖИНИНСКИЙ¹,
Я. И. ПОЛЕЩЕНКО¹

Оценка пригодности донорского сердца для трансплантации после различных периодов асистолии в эксперименте

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное 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: egor-protsak@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.08.20; принята к печати 16.10.20

Резюме

Недостаток донорских сердец для проведения трансплантации пациентам с терминальной хронической сердечной недостаточностью заставляет искать новые пути увеличения пула доноров. Одним из возможных вариантов расширения донорской базы может быть использование асистолических доноров, а именно – пациентов, у которых произошла остановка сердца в лечебном учреждении или остановка сердца у донора после констатации смерти головного мозга. Цель исследования – изучить морфофункциональное состояние сердца после различных периодов нормотермической асистолии в эксперименте на крысах. Материалы и методы. Эксперименты проводились на самках крыс Wistar. После цервикальной дислокации и регистрации остановки дыхания температура тела крысы поддерживалась на уровне $36,5 \pm 0,5$ °C в течение 10, 15 или 20 мин, в зависимости от экспериментальной группы, после чего сердце подключалось к аппарату Лангендорфа для проведения перфузии в течение 90 мин. В ходе перфузии сердца каждые 15 мин регистрировалось пульсовое давление внутри левого желудочка (ПДЛЖ) и объемная скорость коронарной перфузии. После окончания эксперимента подсчитывался объем некроза. Результаты. В группе с 20-минутной ишемией восстановления сокращений желудочков не происходило, объем некроза – $34,9 \pm 11,7$ %. В группе 15-минутной ишемии объем некроза – $19,5 \pm 7,6$ %. В группе с 10-минутной нормотермической ишемией объем некроза – $13,1 \pm 5,1$ %. Заключение. Нормотермическая ишемия *in situ* продолжительностью 15 мин вызывает необратимые повреждения в сердце, что не позволяет рассматривать его как потенциальное донорское сердце, однако данный объем повреждений миокарда и микроциркуляторного русла в совокупности с восстановлением сократительной активности сердца делают эту группу основной для продолжения подобных экспериментов с использованием различных методов рекондиционирования сердца.

Ключевые слова: сердце, донорство, ишемия, микроциркуляция, реперфузия

Для цитирования: Процак Е. С., Галагудза М. М., Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., Усков И. С., Дружининский Д. А., Полещенко Я. И. Оценка пригодности донорского сердца для трансплантации после различных периодов асистолии в эксперименте. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(4): 70–75. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-70-75.

UDC 612.17

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-70-75

E. S. PROTSAK^{1, 2}, M. M. GALAGUDZA^{1, 2},
Yu. Yu. BORSHCHEV², S. M. MINASYAN^{1, 2},
I. S. USKOV², D. A. DRUZHININSKY¹, Ya. I. POLESCHENKO²

Evaluation of the suitability of a donor heart for transplantation after various asystole periods in experiment

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: egor-protsak@yandex.ru

Received 25.08.20; accepted 16.10.20

Summary

The lack of donor hearts for transplantation in patients with end-stage chronic heart failure makes us look for new ways to increase the pool of donors. One of the possible ways to increase the donor base may be the use of asystolic donors, i. e. patients

with in-hospital cardiac arrest or patients with cardiac arrest after brain death. The *aim* of the study was to examine the morphofunctional state of the heart after various periods of normothermic asystole in an experiment on rats. *Materials and methods.* Experiments were performed on female Wistar rats. After cervical dislocation and registration of respiratory arrest, the body temperature of the rat was maintained above at 36.5 ± 0.5 °C for 10, 15 and 20 minutes, depending on the group. After asystole period, the heart was connected to the Langendorff apparatus to provide perfusion for 90 minutes. During perfusion of the heart, the pulse pressure inside the left ventricle (LVPP) and the volumetric flow rate of coronary perfusion (CP) were recorded every 15 minutes. After the end of the experiment, the volume of necrosis was calculated. *Results.* In the group with 20-minute ischemia, there was no recovery of ventricular contractions, the volume of necrosis was 34.9 ± 11.7 %. In the group with 15-minute ischemia, the volume of necrosis was 19.5 ± 7.6 %. In the group with 10-minute normothermic ischemia, the volume of necrosis was 13.1 ± 5.1 %. *Conclusions.* 15 minutes of normothermic cardiac arrest *in situ* causes irreversible damage to the heart of the animal, which does not allow us to consider it as a potential donor heart. However, this volume of damage to the myocardium and microvasculature, together with the restoration of the contractile activity of the heart, makes this group the main one for the continuation of such experiments using various methods of heart reconditioning.

Keywords: heart, donation, ischemia, microcirculation, reperfusion

For citation: Protsak E. S., Galagudza M. M., Borshchev Yu. Yu., Minasyan S. M., Uskov I. S., Druzhininsky D. A., Poleschenko Ya. I. Evaluation of the suitability of a donor heart for transplantation after various asystole periods in experiment. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):70–75. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-70-75.

Введение

Перед современной трансплантологией всегда остро стояла проблема недостатка донорских органов. В отличие от трансплантации печени и почки, при трансплантации сердца практически не используются доноры с остановкой кровообращения (далее – асистолические доноры), что несколько сокращает потенциальный пул донорских сердец по сравнению с другими органами. Так, на 2018 г. в списке ожидания на трансплантацию сердца в Российской Федерации находились 823 пациента, а число выполненных трансплантаций сердца составило всего 285, средний срок ожидания операции составлял 2,9 года, смертность в листе ожидания достигала 5,8 % [1]. Использование лево- и бивентрикулярных обходов в лечении терминальной хронической сердечной недостаточности как альтернативы трансплантации сердца пока не является стандартным методом лечения.

Существуют различные возможные пути увеличения донорской базы. Это может быть, например, использование расширенных критериев для доноров [2] или использование доноров старших возрастных групп [3], но все эти варианты относятся к донорам с мозговой смертью.

Согласно литературным данным [4], потенциальное использование асистолических доноров сердца могло бы увеличить пул донорских сердец на 10–12 % от существующего.

Существуют две основные причины, по которым использование асистолических доноров сердца до сих пор носит казуистический характер и осуществляется намного реже, чем эксплантация донорских почек и печени от асистолических доноров. Первое – плохая переносимость миокардом ишемии, которая неизбежно наступает во всех органах и тканях после остановки кровообращения и дыхания. Второе – после остановки кровообращения и дыхания невозможно выполнить минимальные диагностические процедуры для установления состояния сердца для определения его пригодности или непригодности к трансплантации, в первую очередь, эхокардиографию и коронарографию.

Данная работа посвящена выявлению максимальной продолжительности ишемии миокарда

асистолического донора в эксперименте на крысах, после которой состояние миокарда, а именно – объем необратимого повреждения и сократительная способность левого желудочка, остаются приемлемыми для последующей трансплантации.

При оценке клинических работ, посвященных возможности использования донорского сердца от асистолических доноров, также возникают вопросы. Зачастую в них трудно оценить время ишемии сердца, что является критически важным для подобных исследований. Так, в части работ указано, что декларация смерти пациента требует от 2 до 20 мин [5], что не дает возможности оценить пределы нахождения сердца в состоянии ишемии. Кроме того, в данных работах возникает вопрос оценки времени ишемии вследствие отсутствия стандартизации начала отсчета периода ишемии. Так, в Австралии моментом отсчета времени ишемии считается момент отключения пациента от аппарата искусственной вентиляции легких [6], а в Великобритании началом ишемии считают снижение систолического давления ниже 50 мм рт. ст. [7], хотя некоторые экспериментальные исследования показывают, что сердце подвергается ишемическому повреждению при систолическом давлении на уровне 50 мм рт. ст. [8], что предполагает необходимость пересмотра подобного критерия.

Таким образом, отсутствие возможности однозначно оценить имеющиеся литературные данные приводит к необходимости проведения стандартизированных экспериментов для дальнейшей работы в данном направлении.

Цель работы – исследовать морфофункциональное состояние сердца крысы спустя 10, 15 и 20 мин после необратимой остановки кровообращения и дыхания в условиях нормотермии *in situ* для оценки пригодности сердец для последующей трансплантации.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на крысах-самках Wistar массой 160–250 г. Эксперименты были одобрены Bio-этической комиссией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 20–10). Животные имели свободный доступ к корму и воде и содержались в условиях 12-часового светового дня.

Скорость коронарного потока, мл/мин

Coronary flow rate, ml/min

Группа	Время перфузии, мин					
	15	30	45	60	75	90
10-минутная ишемия	15,8±6,7	14,5±8,0	13,3±8,1	12,5±7,7	11,0±3,7	9,6±3,1
15-минутная ишемия	7,8±1,8*	5,9±2,1*	4,9±1,2*	4,2±1,7*	4,0±1,9*	3,2±0,8*
20-минутная ишемия	8,1±3,4*	5,4±2,1*	4,8±1,9*	4,0±1,4*	4,3±1,3*	4,3±1,9*

* – статистически значимо отличается от группы 10-минутной ишемии ($p < 0,05$).

Все подопытные животные случайным образом распределялись на три экспериментальные группы по 10 животных в каждой. Группы отличались продолжительностью периода остановки кровообращения, т. е. периода нормотермической глобальной ишемии сердца *in situ*. Продолжительность данного периода составляла в трех группах 10, 15 или 20 мин, соответственно.

Летальная черепно-мозговая травма вызывалась цервикальной дислокацией, которую осуществляли после масочного наркоза изофлураном в объемной концентрации 5 %.

Моментом начала периода смерти животного считали время проведения цервикальной дислокации, после которой сразу же прекращались дыхательные движения. После дислокации устанавливался ректальный датчик для мониторингирования температуры ядра тела крысы, а тело животного помещалось в термостатируемую камеру, температура воздуха в которой поддерживалась на уровне $37,0 \pm 0,5$ °C. Контроль ректальной температуры осуществлялся каждые 3 мин. По окончании заданного периода асистолии выполнялась широкая двухсторонняя торакотомия, сердце эксплантировалось и подключалось к модифицированному аппарату Лангендорфа. Перфузия осуществлялась через восходящую аорту ретроградно под постоянным давлением 80 мм рт. ст. модифицированным буферным раствором Кребса – Хенселейта (состав [ммоль/л]: NaCl – 118,5; KCl – 4,7; NaHCO_3 – 25,0; KH_2PO_4 – 1,2; MgSO_4 – 1,2; глюкоза – 11,0; CaCl_2 – 1,5), насыщенным карбогеном (95 % O_2 , 5 % CO_2), при температуре +37 °C [9].

Продолжительность аппаратной перфузии изолированного сердца составила 90 мин. Для мониторингирования сократительной способности левого желудочка в его полость через разрез в левом предсердии вводили полиэтиленовый баллон, который наполняли водой и соединяли магистралью с датчиком давления. Регистрация давления осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса PhysExp Gold (ООО «КардиоПротект», Санкт-Петербург, Россия) [10], с частотой измерения 1 раз в 15 мин.

Также измерялась объемная скорость коронарной перфузии (далее – коронарный поток), косвенно позволяющей оценить состояние микроциркуляторного русла миокарда.

После окончания реперфузии проводилось гистохимическое исследование объема необратимо измененного миокарда путем окрашивания срезов сердца 1 %-ю раствором трифенилтетразолия хло-

рида в течение 15 мин при температуре 37 °C с последующим фотографированием срезов и компьютерной обработкой изображений. Использовались стереомикроскоп (SMZ18; Nikon, Япония), снабженный цифровой камерой (DS-Fi2; Nikon, Япония). Фотографии обрабатывали с помощью графического редактора «Photoshop CS 6» (Adobe, США). Объем некроза выражался в процентах от общего объема миокарда.

Статистическая достоверность различий функциональных данных в каждой временной точке, а также размера зоны некроза оценивались с помощью программного пакета «SPSS» (ANOVA, тест Шеффе). Все функциональные данные выражали в виде «среднее±стандартное отклонение». Значения P менее чем 0,05 рассматривали как достоверные.

Результаты исследования и их обсуждение

При нахождении крысы в условиях нормотермической асистолии ректальная температура крысы, тело которой находилось в термостатируемой камере, изначально составляла $37,3 \pm 0,2$ °C и в дальнейшем снижалась со скоростью $1,0 \pm 0,1$ °C в час, что соответствует скорости снижения температуры трупа человека, находящегося в обычных условиях при комнатной температуре. Таким образом, к 10-й минуте асистолии температура ядра тела крысы составляла $37,2 \pm 0,3$ °C, к 15-й минуте – $37,1 \pm 0,3$ °C, к 20-й минуте – $37,0 \pm 0,2$ °C.

Функциональные показатели изолированного сердца. Показатели коронарного потока (КП, мл/мин) были достоверно выше в группе 10-минутной асистолии по сравнению с группами 15- и 20-минутной асистолии (таблица). На 15-й минуте – $15,8 \pm 6,7$ против $7,8 \pm 1,8$ и $8,1 \pm 3,4$ мл/мин, соответственно ($p < 0,05$). На 90-й минуте – $9,6 \pm 3,1$ против $3,2 \pm 0,8$ и $4,3 \pm 1,9$ мл/мин ($p < 0,05$). В группах 15- и 20-минутной асистолии показатели КП статистически значимо не различались.

Пульсовое давление внутри левого желудочка (ПДЛЖ) статистически достоверно отличалось во всех группах в каждой точке ($p < 0,05$, рисунок). На 15-й минуте ПДЛЖ в группах 10- и 15-минутной ишемии составило $48,5 \pm 10,6$ и $22,0 \pm 8,9$ мм рт. ст. соответственно. К 90-й минуте ПДЛЖ в данных группах составило $36,0 \pm 2,5$ и $15,2 \pm 4,9$ мм рт. ст.

В группе с длительностью ишемии 20 мин восстановления сократительной активности не наблюдалось.

Объем необратимо поврежденного миокарда (далее – некроза). Объем некроза в группе 10-минутной

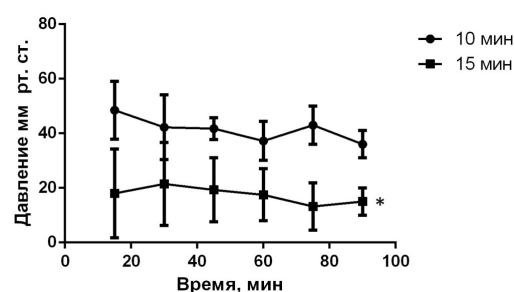
асистолии составил $13,0 \pm 5,1$ % и достоверно отличался от объема некроза в группе 20-минутной асистолии, который составил $34,9 \pm 11,7$ % ($p < 0,05$). Объем некроза в группе 15-минутной асистолии составил $19,5 \pm 7,6$ %, что значимо отличается от группы 20-минутной асистолии ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в объеме некроза между группами 10- и 15-минутной асистолии не обнаружено.

Данное пилотное исследование показало адекватность предложенной методики для проведения экспериментов с асистолическими донорами. Скорость остывания трупа крысы была аналогична скорости остывания трупа человека в стандартных условиях. Известно, что температура тканей и органов оказывает значительное влияние на переносимость ишемии, которая значительно улучшается в случае снижения температуры. Например, у крыс сократительная активность сердца после 40 мин ишемии при температуре 32°C была идентична сократительной активности сердца после 20 мин ишемии при 37°C [11]. Тело крысы, находящееся в обычных условиях, остывает намного быстрее, чем тело умершего человека, поэтому для приведения скорости остывания тела крысы к таковой для тела человека тело крысы в настоящей работе помещалось в термостатируемую камеру.

В данной работе началом периода необратимой остановки дыхания и кровообращения мы считали момент цервикальной дислокации. При этом при визуальном наблюдении дыхательные движения сразу же прекращались. Остановка дыхания (момент дислокации) в данном эксперименте была выбрана как точка начала отсчета времени ишемии, так как гипоксия, а значит, и повреждение миокарда, начинается именно в этот момент, а продолжающиеся некоторое время сокращения сердца после дислокации не влияют на его состояние.

Выбор длительности периодов ишемии был основан на реальной возможности начала каких-либо манипуляций с донором, направленных на сохранение жизнеспособности миокарда, учитывая время на юридическую констатацию смерти, подготовку оборудования и расходных материалов. В других экспериментальных работах, посвященных данному вопросу, период ишемии также составлял 15–20 мин [12, 13]. Периоды ишемии в нашей работе были меньше, чем в некоторых работах, ставящих перед собой цель изучить повреждение отдельных органелл в асистолическом сердце, что требует большего повреждения с целью облегчения выделения метаболитов. Так, при изучении повреждения митохондрий в сердце при тотальной ишемии *in situ* использовался период тепловой ишемии длительностью 25 мин [14].

Методика перфузии изолированного сердца на аппарате Лангендорфа известна давно и широко используется для исследования ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Однако в нашем случае данная методика имела свои особенности, которые заключаются в следующем. Обычно при исследовании ишемии миокарда на модели Лангендорфа сама ишемия воспроизводится уже после начала пер-



Динамика пульсового давления в левом желудочке (мм рт. ст.) в ходе перфузии изолированного сердца, подключенного к аппарату Лангендорфа, спустя 10 и 15 мин нормотермической ишемии *in situ*

Dynamics of left ventricle pulse pressure (mm Hg) during perfusion of an isolated heart connected to the Langendorff apparatus after 10 and 15 minutes of normothermic ischemia *in situ*

фузии, т. е. изначально к аппарату подключается интактное сердце. При этом оно должно удовлетворять критериям включения, т. е. его функциональное состояние должно соответствовать определенным критериям. Если соответствие отсутствует, это говорит об исходном повреждении сердца и оно признается не пригодным для исследования. В данной работе к аппарату Лангендорфа подключалось не интактное, а исходно поврежденное ишемией сердце. При установке внутрь левого желудочка баллона для регистрации его сократимости необходимо ориентироваться на величину диастолического давления в его полости, которое является нормальным в интактном сердце и не соответствует норме у поврежденного ишемией сердца. В таком случае адекватная постановка баллона просто не представляется возможной, поскольку истинная величина диастолического давления в полости левого желудочка неизвестна. Тем не менее мы, понимая все эти особенности, не отказывались от установки баллона, чтобы иметь возможность измерять давление, развиваемое левым желудочком. Наполняя баллон жидкостью, мы в данном случае ориентировались не на диастолическое давление, а на величину пульсового давления, которое отражает сократимость миокарда. Мы стремились создать такой уровень преднагрузки левого желудочка раздуванием баллона, чтобы величина пульсового давления была максимально возможной. Соответственно, при оценке функционального состояния миокарда левого желудочка мы ориентировались только на величину пульсового давления, понимая, что измерение диастолического и систолического давления в данном случае не вполне корректно.

По результатам эксперимента, максимум повреждения миокарда пришелся на период между 15-й и 20-й минутами ишемии. В этот период прирост среднего объема инфаркта составил 30 %, в то время как прирост между 10-й и 15-й минутами составил в среднем 1 %. Другим важным интервалом времени является период между 10- и 15-минутной ишемией. В это время максимума достигает повреждение микроциркуляторного русла сердца, о чем свидетельствует снижение объема коронарного потока с $12,7$ мл/мин на 10-й минуте до $4,9$ мл/мин на 15-й минуте (снижение на 61 %). В дальнейшем данный показатель значимо не менялся. Хотя объем некроза во всех

исследованных группах не был тотальным, тем не менее, даже сердца из группы 10-минутной ишемии нельзя рассматривать в качестве потенциальных донорских органов для трансплантации без дополнительных воздействий, выполненных либо в процессе асистолии, либо после ее завершения.

Во всех экспериментальных группах было замечено, что размер необратимого повреждения миокарда не в полной мере соответствует сократительной дисфункции, т. е. при относительно небольшом размере некроза имеется выраженное нарушение сократительной функции левого желудочка. Исходя из этого, можно предположить, что имеет место стенирование миокарда, т. е. временная сократительная дисфункция жизнеспособного миокарда, которая может быть подвергнута фармакологической или иной коррекции и, в отличие от некроза, не является необратимой [15, 16].

Таким образом, нормотермическая ишемия *in situ* продолжительностью 15 мин вызывает необратимые повреждения в сердце, что не позволяет рассматривать его как потенциальное донорское сердце, однако данный объем повреждений миокарда и микроциркуляторного русла в совокупности с восстановлением сократительной активности сердца делает эту группу основной для продолжения подобных экспериментов с использованием различных методов рекондиционирования сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 7–32. [Gautier SV, Khotmyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(3):7–32. (In Russ.)]. Doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.
2. Попцов В. Н., Спирина Е. А., Колоскова Н. Н. и др. Трансплантация сердца от доноров старших возрастных групп // *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 89–102. [Poptsov VN, Spirina EA, Koloskova NN, Masyutin SA, Ukhrenkov SG, Dogonasheva AA. Heart transplantation from older donors. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(1):89–102. (In Russ.)]. Doi: 10.15825/1995-1191-2017-1-89-102.
3. Попцов В. Н., Спирина Е. А., Колоскова Н. Н. и др. Трансплантация сердца от доноров старших возрастных групп // *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 89–102. [Poptsov VN, Spirina EA, Koloskova NN, Masyutin SA, Ukhrenkov SG, Dogonasheva AA. Heart transplantation from older donors. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(1):89–102. (In Russ.)]. Doi: 10.15825/1995-1191-2017-1-89-102.
4. Noterdaeme T, Detry O, Hans MF et al. What is the potential increase in the heart graft pool by cardiac donation after circulatory death? *Transpl Int.* 2013;26:61–66. Doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01575.x.

5. Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernández-Sánchez J, Colah S, Parizkova B, Valchanov K, Dunning J, Pavlushkov E, Balasubramanian SK, Parameshwar J, Omar YA, Goddard M, Pettit S, Lewis C, Kydd A, Jenkins D, Watson CJ, Sudarshan C, Catarino P, Findlay M, Ali A, Tsui S, Large SR. Outcome following heart transplantation from donation after circulatory determined death (DCD) donors. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2017 Dec;36(12):1311–1318. Doi: 10.1016/j.healun.2017.10.021.
6. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, Hicks M, Kumarasinghe G, Soto C, Dinale A, Cartwright B, Nair P, Granger E, Jansz P, Jabbour A, Kotlyar E, Keogh A, Hayward C, Graham R, Spratt P, Macdonald P. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet.* 2015;385:2585–2591. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60038-1.
7. Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernández-Sánchez J, Colah S, Parizkova B, Valchanov K, Dunning J, Pavlushkov E, Balasubramanian SK, Parameshwar J, Omar YA, Goddard M, Pettit S, Lewis C, Kydd A, Jenkins D, Watson CJ, Sudarshan C, Catarino P, Findlay M, Ali A, Tsui S, Large SR. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory determined death donors. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1311–1318. Doi: 10.1016/j.healun.2017.10.021.
8. Iyer A, Chew HC, Gao L, Villanueva J, Hicks M, Doyle A, Kumarasinghe G, Jabbour A, Jansz PC, Feneley MP, Harvey RP, Graham RM, Dhital KK, Macdonald PS. Pathophysiological trends during withdrawal of life support: implications for organ donation after circulatory death. *Transplantation.* 2016;100:2621–2629. Doi: 10.1097/TP.0000000000001396.
9. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2009. – Т. 8, № 4 (32). – С. 54–59. [Minasian SM, Galagudza MM, Sonin DL, Zverev DA, Korolev DV, Dmitriev YuV, Vasilieva MS, Grigorova YuN, Vlasov TD. The technique of isolated rat heart perfusion. *Reg. Circ. Microcirc.* 2009;8(4):54–59. (In Russ.)].
10. Королев Д. В., Александров И. В., Галагудза М. М. и др. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2008. – Т. 7, № 2 (26). – С. 79–84. [Korolev DV, Alexandrov IV, Galagoudza MM, Syrensky AV, Sonin DL, Egorova EI. Automation of data acquisition and processing in physiological experiments. *Reg. Circ. Microcirc.* 2008;7(2):79–84. (In Russ.)].
11. Stadelmann M, Dornbierer M, Clément D, Gahl B, Dick F, Carrel TP, Tevæarai HT, Longnus S. Mild hypothermia during global cardiac ischemia opens a window of opportunity to develop heart donation after cardiac death. *Transpl Int.* 2013;26:339–348. Doi: 10.1111/tri.12022.
12. Kearns MJ, Miller SD, Kong HJ et al. Oligonucleotide-based Preconditioning of DCD Cardiac Donors and Its Impact on Cardiac Viability. *Transplantation.* 2019;103(12):2479–2485. Doi: 10.1097/TP.0000000000002849.
13. Lan H, Su Y, Liu Y et al. Melatonin protects circulatory death heart from ischemia/reperfusion injury via the JAK2/STAT3 signalling pathway. *Life Sci.* 2019;228:35–46. Doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.057.
14. Quader M, Akande O, Toldo S, Cholyway R, Kang L, Lesnefsky EJ, Chen Q. The Commonalities and Differences in Mitochondrial Dysfunction Between ex vivo and in vivo Myocardial Global Ischemia Rat Heart Models: Implications for Donation After Circulatory Death Research. *Front. Physiol.* 2020;11:681. Doi: 10.3389/fphys.2020.00681.
15. Галагудза М. М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость // *Бюл. ФЦСКЭ им. Б. А. Алмазова.* – 2011. – № 2. – С. 5–11. [Galagudza MM.

Stunned myocardium: mechanisms and clinical significance. Bulletin FSBI named after V. A. Almazov. 2011;2:5–11. (In Russ.)].

16. Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. – СПб., Студия «НП-Принт», 2013. – 399 с. [Shlyakhto EV, Petrishchev NN, Galagudza MM, Vlasov TD, Nifontov EM. Cardioprotection: basic and clinical aspects. St. Petersburg, NP-Print Studio Ltd., 2013:399. (In Russ.)].

Информация об авторах

Протсак Егор Сергеевич – лаборант-исследователь, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ИЭМ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Боршев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией токсикологии, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: niscon@mail.ru.

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: carkis@yandex.ru.

Усков Ивани Сергеевич – младший научный сотрудник, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivan.uskoff@yandex.ru.

Дружининский Дмитрий Алексеевич – студент, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Полешенко Яна Игоревна – ординатор, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Authors information:

Protsak Egor S. – laboratory assistant, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: egor-protsak@yandex.ru.

Galagoudza Michael M. – holder of an Advanced Doctorate in medicine, prof., Director, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Borshchev Yuri Yu. – Ph.D. of Biological Sciences, Head of the Department of toxicology, Saint Petersburg, Russia, e-mail: niscon@mail.ru.

Minasian Sarkis M. – Ph.D. of Medical Sciences, Senior Research Office, Saint Petersburg, Russia, e-mail: carkis@yandex.ru.

Uskov Ivan S. – Research Assistant, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ivan.uskoff@yandex.ru.

Druzhininsky Dmitry A. – student, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Poleschenko Yana I. – resident physician, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

УДК 612.13+612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86

М. А. СКЕДИНА, А. А. КОВАЛЕВА, А. М. НОСОВСКИЙ

Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А

E-mail: skedina@imbp.ru

Статья поступила в редакцию 11.08.20; принята к печати 16.10.20

Резюме

Цель работы – математический анализ связи показателей центральной гемодинамики (ЦГ) с показателями кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи человека в покое; анализ линейных и объемных показателей кровотока в МЦР. **Материалы и методы.** Проведен анализ показателей ЦГ (ЧСС, АДс, АДд, АДп) с линейными и объемными показателями кровотока в МЦР кожи у 25 здоровых мужчин (19–60 лет), в покое, во время нагрузочной пробы на ВЭМ и в период восстановления (ПВ). Показатели кровотока в МЦР измеряли методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на коже ногтевого валика пальца руки обследуемого датчиком 20 МГц. Для обработки результатов применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Фишера ($p \leq 0,05$), метод главных компонент, критерий Шапиро – Уилка, критерий наименее значимой разницы, критерий Тьюки. **Результаты.** Выявлено наличие взаимосвязи между показателями ЦГ (ЧСС, АДс, АДп) и показателями кровотока в МЦР: максимальной систолической скоростью (V_s), максимальной средней скоростью (V_m) и максимальной диастолической скоростью (V_d) при ВЭМ и в ПВ. Для анализа значений кровотока в МЦР проведено преобразование данных в новой системе координат, после чего показатели разделились на три группы. 1-я группа ($n=10$) характеризовалась хорошим кровенаполнением капиллярного русла ($V_{am} = 0,41 \pm 0,14$ см/с). 2-я группа ($n=8$) имела сниженный кровоток ($V_{am} = 0,16 \pm 0,06$ см/с). В 3-й группе ($n=7$) показатели капиллярного кровотока были низкие ($V_{am} = 0,115 \pm 0,07$ см/с), при высокой скорости в артериолярном звене ($V_s = 1,89 \pm 0,3$ см/с). **Заключение.** Математический анализ показал наличие взаимосвязи параметров кровотока в артериолярном звене МЦР с показателями ЦГ. Показатели кровотока в артериолярном и капиллярном звеньях МЦР кожи здоровых людей в покое различались по скорости и кровенаполнению.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, микроциркуляторное русло, высокочастотная ультразвуковая доплерография, математический анализ

Для цитирования: Скедина М. А., Ковалева А. А., Носовский А. М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(4): 76–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.

UDC 612.13+612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86

М. А. SKEDINA, А. А. KOVALEVA, А. М. NOSOVSKY

The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

76 A, Khoroshevskoye highway, Moscow, Russia, 123007

E-mail: skedina@imbp.ru

Received 11.08.20; accepted 16.10.20

Summary

The purpose of work is to conduct a mathematical analysis of the relationship of central hemodynamic parameters (CHP) with blood flow indicators in the microvascular bed (MVB) in the skin of people and linear and volume indicators of blood flow in the MVB. **Materials and methods.** The analysis of CHP parameters (HR, BPs, BPd, BPp) with linear and volumetric parameters of blood flow in the MVB in 25 healthy men (19–60 years old), at rest, during the stress test in the bicycle ergometry, in the recovery period (RP) was performed. The parameters of blood flow in the MVB were measured by high-frequency ultrasound dopplerography on the skin of the finger nail fold with 20 MHz sensor. For analysis one-factor dispersion analysis (ANOVA) with Fisher criterion ($p \leq 0.05$), the method of main components, the Shapiro–Wilk criterion, LSD-criterion and the Tukey criterion were used. **Results.** There is a relationship between indicators of the CHP (HR, BPs, BPd, BPp) and parameters

of blood flow in the MVB: maximum systolic velocity (V_s), maximum average velocity (V_m), maximum diastolic velocity (V_d) in the MVB during the stress test in the bicycle ergometry and in the RP. The indicators were divided in 3 groups after converting in the new coordinate system. Group 1 ($n=10$) was characterized by good blood flow of the capillary part of MVB ($V_m=0.41\pm0.14$ cm/s). Group 2 ($n=8$) had a reduced blood flow ($V_m=0.16\pm0.06$ cm/s). In group 3 ($n=7$), the capillary blood flow indices were low ($V_m=0.115\pm0.07$ cm/s), but there was a high blood flow velocity in the arteriolar part ($V_s=1.89\pm0.3$ cm/s). **Conclusions.** The mathematical analysis showed the relationship of blood flow parameters in the arteriolar part of the MVB with indicators of the CHP. Indicators of blood flow in the arteriolar and capillary parts of the MVB in the skin of healthy people at rest differ in velocity and blood filling.

Keywords: cardiovascular system, microvascular bed, high-frequency ultrasound Doppler flowmetry, mathematical analysis

For citation: Skedina M. A., Kovaleva A. A., Nosovsky A. M. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(4):76–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.

Введение

Фундаментальная роль микроциркуляторного русла (МЦР) – взаимодействие между тканевыми структурами органов и биологическими жидкостями, поддержание внутреннего гомеостаза организма. Микроциркуляция – это компонент кровообращения, состоящий из системы кровеносных сосудов, который контролирует перфузию крови органов в соответствии с местными метаболическими потребностями [1]. Поскольку микроциркуляция человека играет важнейшую роль в регуляции тканевой перфузии, то в последнее время, она признается в качестве паракринного органа локальной тканевой среды, выполняющего многочисленные функции. Эндотелий МЦР участвует в регуляции тонуса сосудов, гемостаза, ангиогенеза, иммунного ответа, миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, осуществляет барьерную функцию [2]. В этой новой парадигме микроциркуляция не только реагирует на метаболические сигналы из ткани для регуляции кровотока, но и, наоборот, ткани реагируют на медиаторы, высвобождаемые из микрососудов в ответ на механические и химические стимулы [3].

В системе кровообращения МЦР является связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, в силу этого состояние капиллярного кровотока зависит от большого числа факторов, действующих на тканевом уровне. Непосредственно патофизиологические механизмы нарушений МЦР могут развиваться по типу: а) нарушения притока крови (в результате как его усиления при артериальной гиперемии, так и ослабления притока при артериальной ишемии); б) нарушений оттока, сопровождающегося, как правило, венозным застоем; в) первичной патологии капилляров. При различных типах гемодинамических расстройств в патофизиологический механизм вовлекаются как нарушения проницаемости стенки микрососудов, так и гемореологические сдвиги, приводящие к нарастающей гипоксии и ишемии тканей [4].

Нарушение эндотелиальной сосудистой сигнализации приводит к эндотелиальной дисфункции и является одним из самых ранних сосудистых изменений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция – это генерализованный системный патологический процесс, состоящий из ослабленной эндотелийзависимой вазодилатации, усиленной вазоконстрикции и структурного ремоделирования микрососудов [3]. Ремоделирование сосудистой сети и сопутствующая этому потеря эндо-

телиальных вазодилататоров могут быть самыми ранними патологическими проявлениями, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В современной клинической практике крайне актуальна оценка состояния МЦР и тестирование микроциркуляторных расстройств при самых различных заболеваниях. Особенно это важно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), в кардиологии, в диabetологии, в онкологии, а также в реаниматологии, хирургии и т. д. [4]. Однако капилляры и близлежащие к ним кровеносные сосуды, в силу своих малых размеров, не доступны для визуального осмотра. Их изучение возможно лишь с помощью микроскопа или лазерных и ультразвуковых доплеровских флоуметров, что создает значительные технические трудности в диагностике расстройств МЦР, поскольку микроциркуляция очень вариабельна, адаптируется под конкретные физиологические потребности ткани органа.

Профилактическая направленность современной медицины делает актуальным поиск надежных критериев предвидения развития сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей. Поэтому поиск наиболее перспективных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди маркеров повреждения эндотелия представляет большой научный интерес, поскольку эти исследования дают важную информацию относительно механизмов и тяжести развития процесса, а также рисков развития сердечно-сосудистых болезней.

В последние годы кожное кровообращение стало доступным и потенциально репрезентативным для изучения механизмов функции и дисфункции МЦР. Сосудистая система едина, и поражения ее носят системный характер [5]. Патологически индуцированная сосудистая дисфункция, проявляющаяся в кожном кровообращении [6], может отражать генерализованную системную сосудистую дисфункцию и основные ее механизмы. Кроме того, неинвазивные методы исследования делают кожное кровообращение моделью для изучения механизмов сосудистых заболеваний и предоставления доклинических данных о состоянии функции МЦР при различных патологических состояниях, включая гиперхолестеринемию, заболевания почек [7], сахарный диабет II типа [3], заболевания периферических сосудов [8, 9], ишемическую болезнь сердца [6], сердечную недостаточность, системный склероз и старение [7, 10]. Дефицит кожной вазореактивности проявляется на ранних стадиях прогрессирования гипертонической болезни

Диапазоны значений основных показателей скорости кровотока в различных звеньях МЦР*

The ranges of values of the main indicators of blood flow in different parts of the MVB*

Показатель	Диапазон скорости кровотока		
	высокая	средняя	низкая
Скорость кровотока в артериолярном** звене V_s , см/с	$V_s \geq 2$	$1 < V_s < 2$	$V_s \leq 1$
Скорость кровотока в капиллярном** звене V_{am} , см/с	$V_{am} \geq 0,75$	$0,25 < V_{am} < 0,75$	$V_{am} \leq 0,25$
Максимальная диастолическая скорость кровотока V_d , см/с	$V_d \geq 0,85$	$0,55 < V_d < 0,85$	$V_d \leq 0,55$
Конечная диастолическая скорость кровотока V_{akd} , см/с	$V_{akd} \geq 0,35$	$0,15 < V_{akd} < 0,35$	$V_{akd} \leq 0,15$
Коэффициент сопротивления RI	$RI \geq 0,85$	$0,55 < RI < 0,85$	$RI \leq 0,55$

* – данные обобщены по собственным многочисленным наблюдениям с 2006 по 2019 г.; ** – мы полагаем, что отмеченные линейные скорости являются характеристикой обозначенного звена МЦР.

сосудов, а гипертрофия сосудистой оболочки и рост системного периферического сопротивления являются предикторами развития сердечно-сосудистых событий [10, 11].

Таким образом, кожное кровообращение является доступным и репрезентативным сосудистым руслом для оценки механизмов, лежащих в основе сосудистых заболеваний, что представляет интерес в плане оценки текущего состояния ССС человека.

Целью работы являлось проведение математического анализа связи показателей МЦР кожи с показателями центральной гемодинамики (ЦГ) во время выполнения нагрузочной пробы на велоэргометре (ВЭМ) при использовании метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВУЗД), а также математический анализ линейных и объемных показателей кровотока в МЦР кожи в покое.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных, полученных при обследовании добровольцев в течение 2 лет, которые проходили врачебно-экспертную комиссию (ВЭК) для участия в различных модельных экспериментах, проводимых в ГНЦ РФ-ИМБП РАН. В настоящей работе представлены результаты тех испытуемых, которые были признаны ВЭК практически здоровыми, что составило 62 % от всех обследуемых, проходивших нагрузочные тесты на ВЭМ.

Для выявления связи показателей ЦГ ССС с показателями кровотока в МЦР был проведен математический анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) систолического (АДс), диастолического (АДд), пульсового (АДп) с линейными и объемными показателями кровотока в различных звеньях МЦР кожи у 25 мужчин в возрасте от 19 до 60 лет, в покое, во время выполнения нагрузочной пробы на ВЭМ и в период восстановления (ПВ). Проба проводилась в нормальных условиях при температуре окружающей среды 23–25 °С, после 30 мин акклиматизации. Выполнялась стандартная проба на ВЭМ «Schiller» в положении сидя с непрерывной ступенчато-возрастающей (на 25 Вт) нагрузкой, продолжительность ступени – 3 мин до субмаксимальной ЧСС. Первая ступень нагрузки начиналась с 50 Вт. Критериями прекращения нагрузки были общепринятые показатели. Во время пробы постоянно регистрировались: ЭКГ в 12 стандартных отведениях с по-

мощью электрокардиографа «Schiller-cardiovit AT-104 PC», на каждой 3-й минуте нагрузки измерялось АД на плечевой артерии аппаратом MediTech MT-25 Palm.

Показатели кровотока в МЦР измеряли в покое, на каждой ступени нагрузки и в ПВ методом ВУЗД на коже ногтевого валика указательного пальца правой руки обследуемого по стандартной методике [12]. Для исследования использовали ультразвуковой высокочастотный доплерограф «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) с рабочей частотой датчика 20 МГц. Датчик устанавливался на область измерения через проводящий гель без сдавливания кожи. В основу данного метода положена регистрация доплеровского сдвига частот, вызванного отражением ультразвукового сигнала от форменных элементов крови.

Глубина прохождения ультразвукового сигнала составляет порядка 1,0 см. Ультразвуковой флоуметр определяет такие характеристики кровотока, как направление движения кровотока, линейную (прямое измерение) и объемную скорости по срезу исследуемой ткани, кроме того, за счет использования при математической обработке сигнала быстрого преобразования Фурье получают цветной спектр распределения кровотока, в котором можно выделить тип преобладающего кровотока: артериолярный, веноулярный, капиллярный, шунтирующий, что дает широкие возможности для диагностики [13–15].

Следует отметить, что применяемая в диагностическом оборудовании интенсивность излучения волн (до 50 мВт/см²) оказывает минимальное биологическое воздействие [16]. Режим излучения волн – непрерывный.

Запись сигнала проводилась с МЦР преимущественно капиллярного наполнения, что определялось путем качественного (визуального) анализа доплерограммы в режиме online.

Анализировали все получаемые данные параметров кровотока МЦР, при этом выбирали безартефактный фрагмент доплерограммы.

Оценивали следующие характеристики кровотока, получаемые в результате автоматического обсе- та спектра прибором. Линейные скорости кровотока (см/с): V_s – максимальная систолическая скорость, V_{as} – средняя систолическая скорость, V_m – максимальная средняя скорость, V_{am} – средняя скорость, V_d – максимальная диастолическая скорость,

Показатели центральной гемодинамики

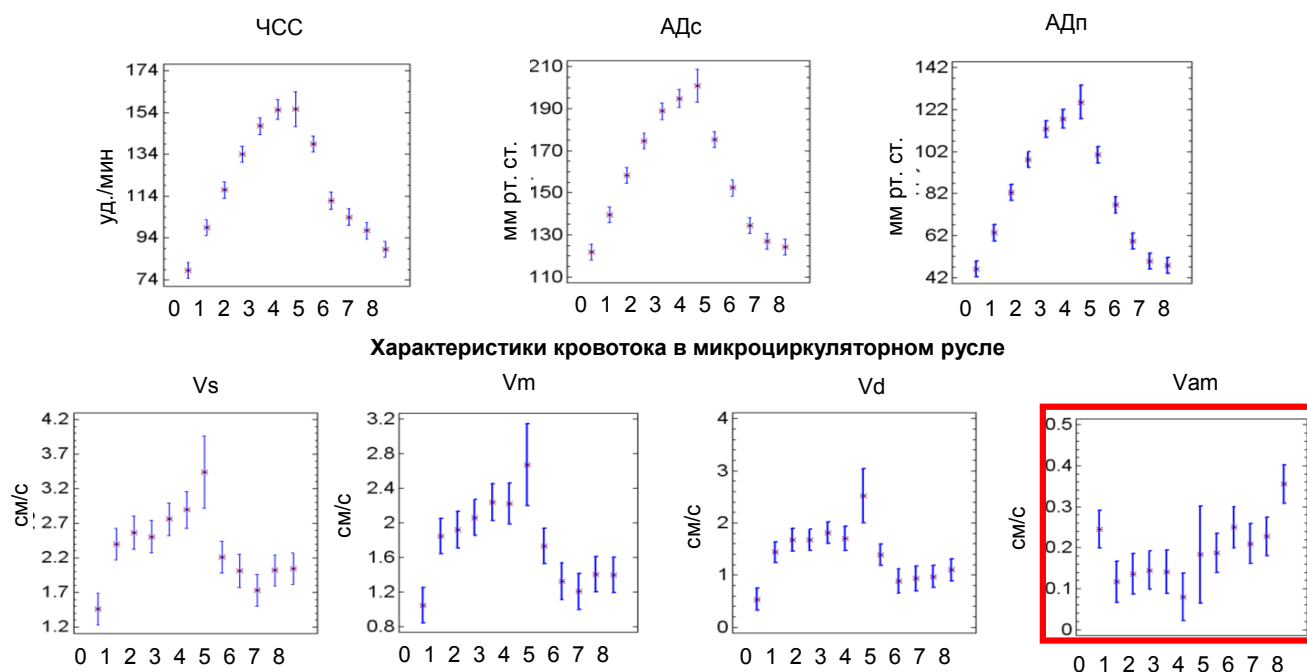


Рис. 1. Связь регистрируемых параметров центральной гемодинамики с показателями кровотока в МЦР. Контрольные точки: 0 – фон; 1–6 – нагрузка на ВЭМ (1 – 75 Вт, 2 – 100 Вт, 3 – 125 Вт, 4 – 150 Вт, 5 – 175 Вт, 6 – 200 Вт); 7–11 – период восстановления (7–2-я минута, 8–4-я минута, 9–6-я минута, 10–8-я минута, 11–10-я минута)

Fig. 1. The relationship of the recorded parameters of central hemodynamics with blood flow in the MVB. Control points: 0 – baseline; 1–6 – the cycloergometry testing (1 – 75 W, 2 – 100 W, 3 – 125 W, 4 – 150 W, 5 – 175 W, 6 – 200 W); 7–11 – the recovery period (7–2nd min, 8–4th min, 9–6th min, 10–8th min, 11–10th min)

Vad – средняя диастолическая скорость, Vakd – конечная диастолическая скорость. Расчетным путем получали показатели объемной скорости кровотока (мл/мин): Qs – систолическая скорость, Qas – средняя систолическая скорость, Qam – средняя скорость; и индексы кровотока: индекс пульсации (Гослинга), отражающий упруго-эластические свойства артерий (PI), индекс периферического сопротивления (Пурсело), отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения (RI), индекс Арбели (STI).

В таблице приведены диапазоны скоростей, характеризующие кровотоки в различных звеньях МЦР. Данные представлены при анализе спектра доплерограммы с преобладанием капиллярного кровотока.

Для определения взаимосвязи показателей ЦГ ССС с линейными и объемными показателями кровотока в различных звеньях МЦР кожи применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием параметрического критерия Фишера с доверительным интервалом 95 % для оценки дисперсий всех показателей.

Для апостериорного сравнения показателей гемодинамики в различных звеньях МЦР в покое применялся метод главных компонент, критерий Шапиро – Уилка (после центрирования и нормирования данных), критерий наименее значимой разницы (LSD-критерий) и критерий достоверной значимой разности Тьюки (Tukey's HSD test). Данные представляются в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

При анализе данных использовали только исходные характеристики кровотока, полученные

в результате обработки встроенного цифрового анализа ультразвукового сигнала.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате попарного сравнения показателей ЦГ с показателями кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях МЦР (рис. 1) выявлено наличие взаимосвязи (одинаковая направленность при отсутствии пересечения разбросов для 95 %-го доверительного интервала) между такими показателями, как ЧСС, АДс, АДп и Vs, Vm и Vd, в ходе выполнения ВЭМ и в ПВ.

Поскольку показатели кровотока в МЦР очень вариабельны, что и создает технические трудности для оценки кровотока в различных звеньях МЦР, для анализа взаимосвязи между исследуемыми показателями мы применили однофакторный дисперсионный анализ, направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путем исследования значимости различий в средних значениях, зависящих от большого числа одновременно действующих факторов. Данный анализ проводит оценку влияния факторов на результирующий признак и выявляет наиболее значимые из них. В нашем случае мы анализировали динамику показателей ССС в зависимости от степени физической нагрузки и направленность этих изменений.

Как видно из данных рис. 1, показатели ЦГ динамически растут при увеличении нагрузки, достигая самых высоких значений при максимальной нагрузке, и динамично снижаются в ПВ, достигая исходных значений к 10-й минуте. При этом показатели ЧСС, АДс и АДп имеют средний внутригрупповой разброс

		Номера столбцов*											
Номера строк*		1	2	3	4	...	11	12	13	14	15	16	17
	1	Vs ₁	Vas ₁	Vm ₁	Vam ₁	...	PI ₁	RI ₁	STI ₁	ЧСС ₁	АДс ₁	АДд ₁	АДп ₁
	2	Vs ₂	Vas ₂	Vm ₂	Vam ₂	...	PI ₂	RI ₂	STI ₂	ЧСС ₂	АДс ₂	АДд ₂	АДп ₂
	...	...											
	25	Vs ₂₅	Vas ₂₅	Vm ₂₅	Vam ₂₅	...	PI ₂₅	RI ₂₅	STI ₂₅	ЧСС ₂₅	АДс ₂₅	АДд ₂₅	АДп ₂₅

* – каждая характеристика в формализованном виде обозначена как x_{ij} , $i = 1, 2, \dots, 25$; $j = 1, 2, \dots, 17$.

$$\bar{x}_{ij} = (x_{ij} - m_j) / S_j,$$

где m_j – среднее значение по столбцу; S_j – стандартное отклонение по столбцу.

$$Y_j = a_{1j} \cdot \bar{X}_1 + a_{2j} \cdot \bar{X}_2 + a_{3j} \cdot \bar{X}_3 + \dots + a_{14j} \cdot \bar{X}_{14} + a_{15j} \cdot \bar{X}_{15} + a_{16j} \cdot \bar{X}_{16} + a_{17j} \cdot \bar{X}_{17},$$

$a_{1j}, a_{2j}, \dots, a_{16j}, a_{17j}$ – коэффициенты для построения главных компонент.

$$F_i = Y_i / \sqrt{\lambda_i},$$

где λ_j – ранжированное максимальное значение дисперсии; F_j – значение фактора.

Рис. 2. Схема преобразования исходных данных кровотока в различных звеньях МЦР с использованием метода главных компонент (реализация метода в пакете «Statistica 6.0»): а – составление сводной таблицы характеристик кровотока в МЦР и показателей ЦГ; б – нормирование исходных данных; в – расчет главных компонент; г – расчет факторов, характеризующих испытуемых в новой системе координат

Fig. 2. The scheme for converting the initial blood flow data in various parts of the MVB using the main component method (implementation of the method in the software «Statistica 6.0»): а – compilation of a summary table of blood flow characteristics in the MVB and indicators of central hemodynamics; б – rationing of the initial data; в – calculation of the main components; г – calculation of factors characterizing the subjects in the new coordinate system

порядка ± 19 уд./мин, $\pm 17,9$ мм рт. ст. и $\pm 19,2$ мм рт. ст. соответственно. Показатели кровотока в МЦР (V_s , V_m и V_d) имеют ту же динамику и направленность, но отличаются большей внутригрупповой вариабельностью: их средний разброс составил $\pm 0,903$, $\pm 0,824$ и $\pm 0,782$ см/с соответственно.

Данные характеристики кровотока в МЦР получены из анализа огибающей спектра ультразвукового сигнала и характеризуют кровоток в основном в артериолах, где может наблюдаться остаточная пульсовая волна. Наличие взаимосвязи в изменении показателей ЦГ и МЦР подтверждает, что природа получаемых сигналов одинакова, т. е. сигнал получен с кровеносных сосудов с пульсовыми волнами. Динамика изменения кровотока в капиллярном звене (V_{am}) МЦР в ходе пробы ВЭМ и ПВ имела другую направленность, связи ее с характеристиками ЦГ не обнаружено.

Полученные данные еще раз подтверждают тот факт, что активная вазомоторная реакция возможна только на прекапиллярном уровне, артериолярном звене МЦР, на котором есть гладкомышечные клетки. Само капиллярное русло состоит из слоя эндо-

телиальных клеток и подвержено влиянию большого числа регуляторных механизмов: нейрогенных, ноцицептивных, гуморальных и др. [17]. Роль эндотелия практически не связана с вазомоторными функциями.

В условиях нормотермии амплитуда пульсовых колебаний в капиллярах низкая и гемодинамически незначима, так как доминирующие осцилляции кровотока в капиллярах связаны с собственными миогенными сокращениями. Поэтому методы исследования кровообращения, в которых ведущим измеряемым параметром служит пульсовая волна (фотоплетизмография), не отражают в полной мере состояние микрогемодинамики. Поскольку артериальное (и в том числе пульсовое) давление снижается в сосудах по мере удаления от сердца, амплитуда пульсовых колебаний также уменьшается. На уровне капилляров пульсовое давление падает до нуля и пульс в капиллярах и далее в венах и большинстве венозных сосудов отсутствует.

Особенностью кровотока в МЦР кожи является ее нерегулярность, несинхронизированность, неритмичность, а также вариабельность в разных зонах.

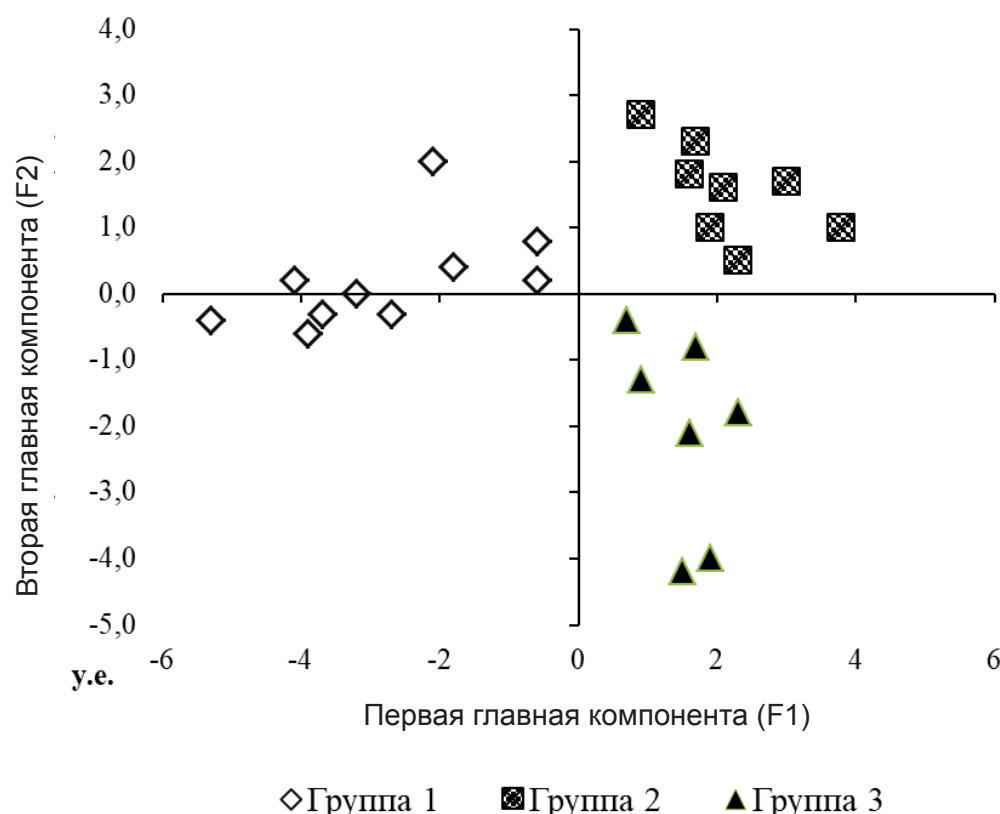


Рис. 3. Распределение испытуемых на группы в системе координат главных компонент (F1 и F2)
Fig. 3. The distribution of subjects into the groups in the coordinate system of the main components (F1 and F2)

В покое кожная вазоконстрикция практически не подвержена влияниям ЦГ или пульсовая модуляция имеется в единичных случаях. Данный факт подтвержден в работах, где для исследования кровотока в МЦР кожи применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [18].

Кожные вазоконстрикторы не модулируются активностью барорецепторов. В кожных осцилляциях не отражается диапазон, который соответствует барорефлекторному генезу. И, соответственно, не отражает барорефлекторную природу влияний, заложенную в соответствующих осцилляциях RR интервала ЭКГ или барорефлекторных колебаниях артериального давления [19]. В записях ЛДФ кожи колебания кровотока в частотном диапазоне симпатического генеза связаны с влияниями тех симпатических волокон, которые непосредственно иннервируют сосуды кожи, а соответствующий диапазон барорефлекторной регуляции артериального давления в коже не регистрируется [18, 20].

Одной из главных функций кожи является терморегуляция организма. И важнейшей структурной особенностью кожи является наличие артерио-венозных анастомозов (АВА), которые обеспечивают кровоток, минуя капиллярное русло, отводя избыток тепла из организма. Однако в ряде случаев при различных патологиях нарушение нейрогенного контроля вазомоторной активности АВА может приводить к шунтирующему кровотоку при нормотермии и, следовательно, к обкрадыванию капиллярного кровотока.

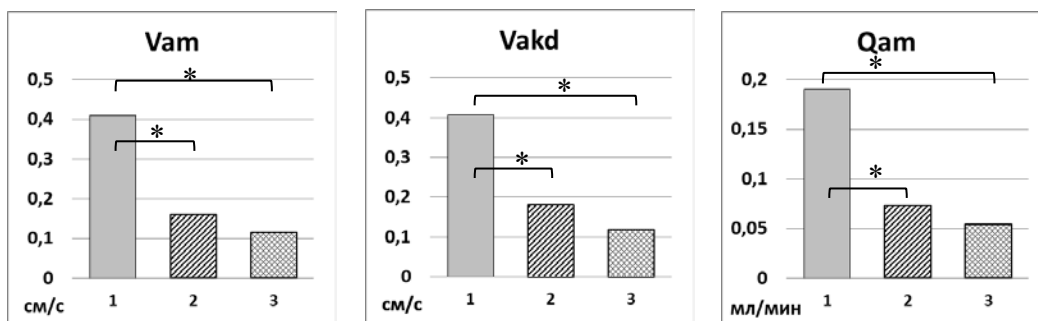
Поскольку капиллярный кровоток в МЦР подвержен влиянию множества различных механизмов,

нами был поставлен вопрос об анализе показателей кровотока в различных звеньях МЦР при исследовании с помощью ВУЗД в покое у практически здоровых людей. Для этого был проведен статистический анализ данных с использованием метода главных компонент, который относится к многомерным методам, что позволяет понизить размерность величин, проводить апостериорное разделение на группы в случаях, когда объекты описываются большим числом характеристик. Так как все показатели были взяты из одного ультразвукового сигнала, т. е. имеют единую основу, использование метода главных компонент является допустимым.

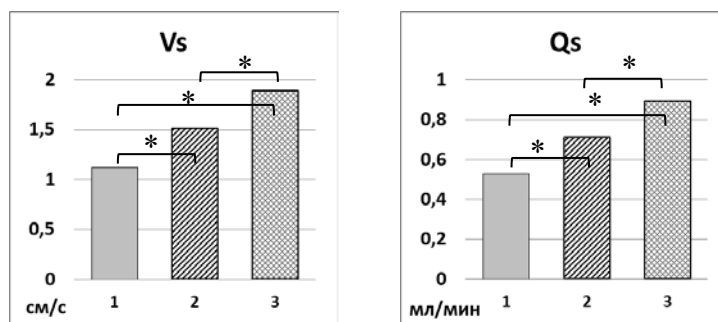
Нами был применен слепой метод анализа. Все фоновые значения показателей кровотока в МЦР (13 характеристик) были математически приведены к другой системе координат с предварительным нормированием данных. При переходе к новой системе координат происходит оценка разброса показателей: чем больше величина разброса показателя, тем он более информативен. Математическая задача состоит в том, чтобы подобрать систему координат так, чтобы она была максимально оптимальна для всех показателей. Общая схема преобразования исходных данных приведена на рис. 2.

Была составлена таблица данных, где по строкам расположены числовые значения показателей для каждого испытуемого: 13 показателей кровотока в МЦР и 4 показателя ЦГ (рис. 2, а). Так как все показатели не распределены относительно нуля симметрично и имеют положительные числовые значения, то на первом этапе математически вычислялся центр системы данных, который является новым центром

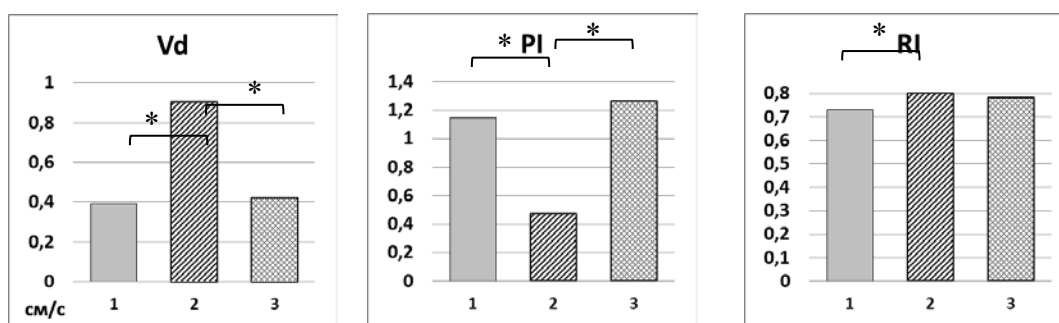
Показатели капиллярного звена кровотока в МЦР



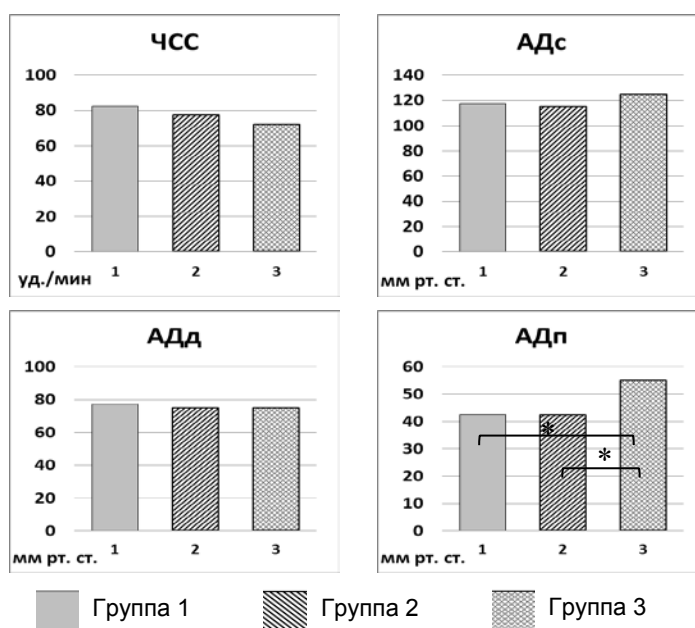
Показатели артериолярного звена кровотока в МЦР



Показатели конечной диастолической скорости кровотока и индексы сосудистого тонуса



а



б

Рис. 4. Показатели кровотока в МЦР у представителей разных групп (а); показатели ЦГ у представителей разных групп (б): * – $p \leq 0,05$ Fig. 4. The Indicators of blood flow in the MCR in representatives of different groups (a); the indicators of central hemodynamics in representatives of different groups (b): * – $p \leq 0,05$

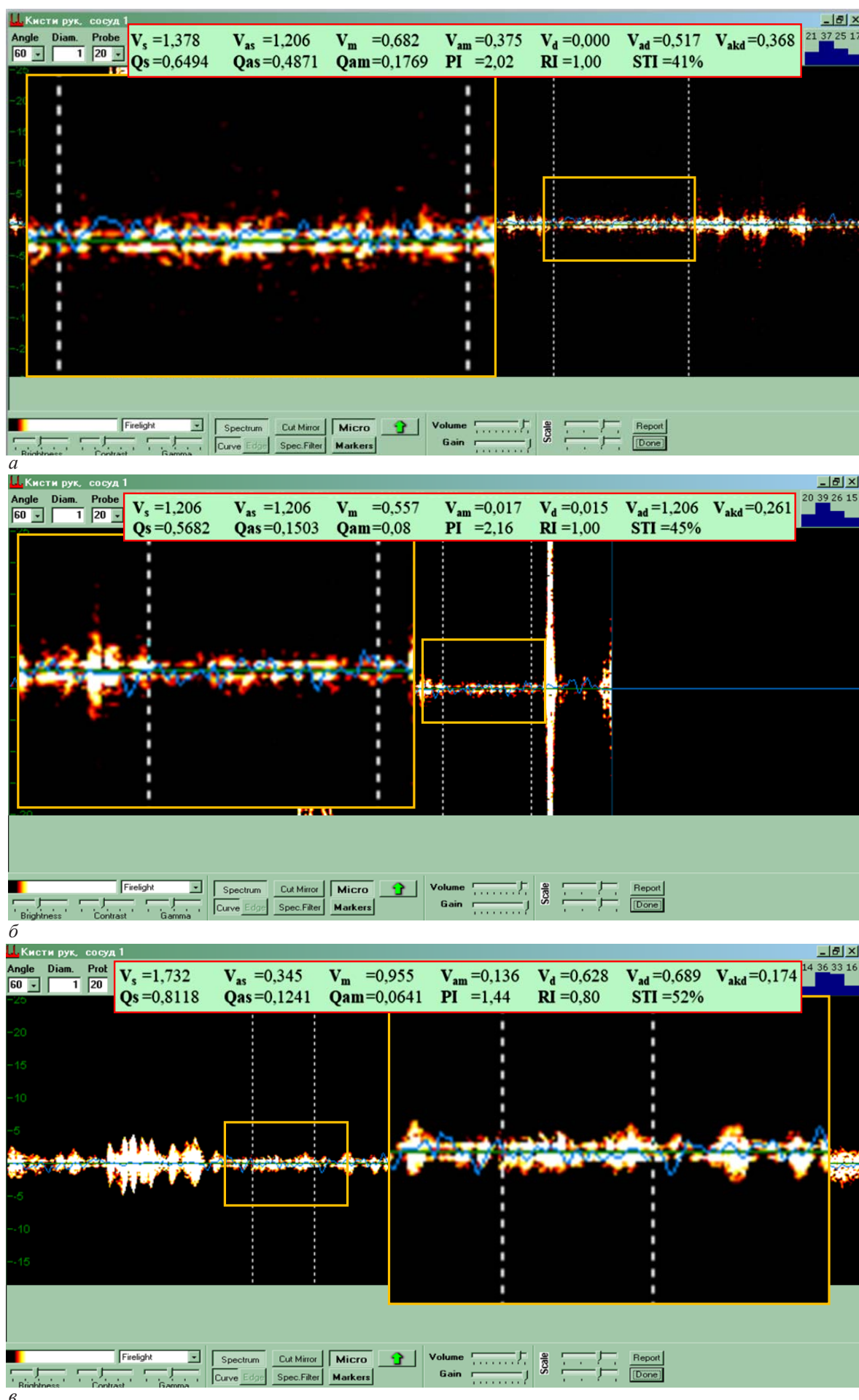


Рис. 5. Примеры доплерограмм испытуемых из разных групп: а – группа 1; б – группа 2; в – группа 3
 Fig. 5. Examples of Doppler spectrum in subjects from different groups: а – group 1; б – group 2; в – group 3

системы координат. Для этого производили математическое нормирование данных [21] путем расчета соотношения разности исходного значения и среднего значению всех исходных одноименных показателей (входящих в один столбик) к значению стандартного отклонения этих показателей (рис. 2, б).

Для оценки качества новой системы координат и поиска новых осей координатных (т. е. главных компонент) преобразованную таблицу в матричном виде анализировали с помощью статистических программ, позволяющих проводить многомерный анализ данных. Главные компоненты – это линейные комбинации нормированных и центрированных исходных характеристик, представленные в виде прямых линий. Математически они описываются зависимостью вида, показанной на рис. 2, в. Заложенные в пакете статистических программ «Statistica 6.0» алгоритмы позволяют сформировать на основе преобразованных данных матрицу Y со всеми возможными главными компонентами.

Регрессия дисперсий, которые представляют собой собственные значения матрицы Y , указывает на то, сколько именно главных компонент оптимальным образом описывает весь массив данных. Выбираются те вектора Y_j , описывающие данные в новых координатах, для которых собственные значения максимальны. В результате значения факторов по главным компонентам (рис. 2, г) являются новой мерой описания биообъекта. В нашем случае для описания данных кровотока испытуемых оказалось достаточным свертки всех данных до 2 главных компонент ($F1$ и $F2$), координаты точек, характеризующие совокупность показателей кровотока в МЦР каждого испытуемого – это стандартные отклонения.

После преобразования и нормирования в новой системе координат показатели обследуемых распределились в разных диапазонах системы. А именно: обследуемые с отрицательным значением первого фактора ($F1$), имеющие как положительные, так и отрицательные значения второго ($F2$) фактора, составили 1 группу; обследуемые с положительными значениями $F1$ и положительными значениями $F2$ составили группу 2; обследуемые с положительными значениями $F1$ и отрицательными значениями $F2$ были отнесены к 3-й группе (рис. 3).

Проверялась статистическая гипотеза о том, что рассматриваемая выборка взята из нормального распределения. Для этого применили статистический критерий Шапиро – Уилка, значение которого было $p < 0,325$. Что доказывает принадлежность преобразованных данных к одной генеральной совокупности, имеющей нормальное распределение.

Статистическую значимость различий между группами проверяли с помощью критерия достоверной значимой разности Тьюки (Tukey's HSD test) [22]. Критерий является модификацией критерия Стьюдента, но используется для многомерных задач, где требуется проведение множественных парных сравнений.

Поскольку, как было сказано выше, был применен слепой метод анализа, мы не знали особенностей обследуемых, характеристик ЦГ и кровотока в МЦР

лиц, вошедших в разные группы, но, так как каждый обследуемый имел свой номер, мы провели анализ данных обследуемых по группам.

В состав группы 1 вошли 10 человек: возраст – $26 \pm 7,7$ года ($M \pm SD$), показатели кровотока в МЦР: $V_s = 1,12 \pm 0,25$ см/с, $V_{am} = 0,41 \pm 0,14$ см/с, $RI = 0,73 \pm 0,19$ относятся к среднему диапазону (таблица) при низкой $V_d = 0,39 \pm 0,21$ см/с и высокой $V_{akd} = 0,407 \pm 0,14$ см/с скоростях кровотока, отмечено хорошее кровенаполнение капиллярного русла. Характеристики ЦГ были следующими: ЧСС = $82,5 \pm 13,4$ уд./мин, АДс = $117,5 \pm 9,4$ мм рт. ст., АДд = $77,5 \pm 8,1$ мм рт. ст., АДп = $42,5 \pm 8,4$ мм рт. ст.

Во 2-ю группу вошли 8 человек: возраст – $36 \pm 13,6$ года, показатели кровотока в МЦР: $V_s = 1,51 \pm 0,3$ см/с относятся к среднему диапазону, $V_{am} = 0,16 \pm 0,06$ см/с, $RI = 0,38 \pm 0,08$ – к низкому диапазону, при этом наблюдались высокие значения $V_d = 0,904 \pm 0,15$ см/с и низкие значения $V_{akd} = 0,18 \pm 0,07$ см/с. Вероятно, у представителей данной группы снижен кровоток через капиллярное звено МЦР с возможным уменьшением числа функционирующих капилляров, кровоток осуществляется преимущественно через более крупные сосуды, тонус которых снижен. Показатели ЦГ: ЧСС = $77,5 \pm 11,1$ уд./мин, АДс = $115 \pm 10,5$ мм рт. ст., АДд = $75 \pm 8,5$ мм рт. ст., АДп = $42,5 \pm 9,9$ мм рт. ст.

В состав 3-й группы вошли 7 человек, их возраст составил $28,5 \pm 10,5$ года, показатели кровотока в МЦР: $V_s = 1,89 \pm 0,3$ входит в диапазон высоких скоростей кровотока, $V_{am} = 0,115 \pm 0,07$ см/с, относится к низкому диапазону скорости кровотока, $RI = 0,78 \pm 0,098$ входит в средний диапазон, при низких показателях $V_d = 0,419 \pm 0,195$ и $V_{akd} = 0,118 \pm 0,086$ см/с. В данной группе у обследуемых кровоток осуществляется преимущественно через артериальное и венозное звенья МЦР, причем отмечается вазодилатация венозного звена, со значительным снижением кровотока через капиллярное русло. Показатели ЦГ: ЧСС = $72 \pm 16,3$ уд./мин, АДс = $125 \pm 9,1$ мм рт. ст., АДд = $75 \pm 8,0$ мм рт. ст., АДп = $55 \pm 10,2$ мм рт. ст.

На рис. 4, а приведены значения показателей кровотока через различные звенья МЦР. Как видно, в группе 1 достоверно ($p < 0,05$) выше показатели капиллярного кровотока по сравнению с группами 2 и 3. Показатели кровотока в артериальном отделе, наоборот, достоверно выше ($p < 0,05$) в группе 3 по сравнению с группами 2 и 1. По показателям сосудистого тонуса и конечной диастолической скорости кровотока наблюдаются достоверные различия, но выраженной направленности по группам не отмечено.

Как видно из данных рис. 4, б, в показателях ЦГ различий в группах не отмечено, за исключением АДп, которое достоверно выше ($p < 0,05$) в группе 3 относительно 1-й и 2-й групп.

Первичную оценку состояния кровотока в МЦР дает доплерограмма при непосредственном применении метода ВУЗД (рис. 5).

Допплерограмма испытуемого из группы 1 характеризуется непрерывным спектром капиллярного кровотока с хорошим наполнением. На доплерограмме испытуемого из группы 2 отмечается

прерывистый спектр капиллярного кровотока с пониженным кровенаполнением. На доплерограмме у представителя 3-й группы наблюдается снижение капиллярного кровотока, чередование спазмов и пульсаций и наличие артериолярного кровотока.

Заключение

Современные неинвазивные методы диагностики МЦР позволяют визуализировать и оценить состояние системы микроциркуляции, однако остается много вопросов о критериях диагностики и прогностической значимости получаемых результатов. Проведенный ретроспективный математический анализ показателей ЦГ и показателей кровотока в различных звеньях МЦР методом ВУЗД в покое, во время проведения ВЭМ и ПВ показал наличие взаимосвязи регистрируемых параметров кровотока в артериолярном звене МЦР (V_s , V_m , V_d) с показателями ЦГ (ЧСС, АДс, АДп).

Для математического анализа кровотока в различных звеньях МЦР кожи нами был применен метод главных компонент, позволяющий оптимизировать процесс классификации в случае многомерных задач. Математический анализ показателей кровотока практически здоровых обследуемых в покое разделил их на 3 группы, у которых наблюдались различия в показателях скорости кровотока в артериолярном и капиллярном звеньях МЦР. Также следует обращать внимание непосредственно на спектр доплерограммы с преобладанием капиллярного кровотока, который дает первичную оценку состояния сосудов МЦР.

Таким образом, исследование показателей кровотока в МЦР методом ВУЗД при первичном наблюдении позволяет визуальным образом оценить состояние МЦР.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы статьи благодарят за помощь в проведении пробы с ВЭМ ведущего научного сотрудника клинично-диагностического отделения космической и экстремальной медицины Галину Павловну Степанову. / The authors thank Galina Stepanova, a leading researcher at the clinical and diagnostic department of space and extreme medicine, for helping to conduct the cycloergometry test.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Работа выполнена в рамках темы 65.1 ФНИ РАН

Литература / References

1. Ovadia-Blechman Z, Gritzman A, Shuvi M, Gavish B, Aharonson V, Rabin N. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes. *Clinical Biomechanics*. 2018;57:19–25. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.005.
2. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
3. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circulation research*. 2018;118(1):157–172. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
4. Козлов В. И. Современные клинично-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – Т. 3. – С. 17–20. [Kozlov VI. The system of microcirculation: clinical and morphological aspects of investigation. *RUDN journal of medicine*. 2011;(3):17–20. (In Russ.)].
5. Фаттахов В. В., Максумова Н. В. Неинвазивные методы выявления микроваскулярной патологии // Практ. медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 43–48. [Fattakhov VV, Maksumova NV. Modern methods of detection of microvascular pathology. *Prakticheskaya medicina*. 2018;16(1):43–48. (In Russ.)].
6. Ijzerman RG, De Jongh RT, Beijl MAM, Van Weissenbruch MM, Delemarre van De Waal HA, Serne EH, Stehouwer CD. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *European journal of clinical investigation*. 2003;33(7):536–542. Doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x.
7. Abularrage CJ, Sidawy AN, Aidinian G, Singh N, Weiswasser JM, Arora S. Evaluation of the microcirculation in vascular disease. *Journal of vascular surgery*. 2005;42(3):574–581. Doi: 10.1016/j.jvs.2005.05.019.
8. Rossi M, Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2004;58(8):427–431. Doi: 10.1016/j.biopha.2004.08.004.
9. Федорович А. А., Багдасарян А. Г., Учкин И. Г. и др. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека // Ангиология и сосудистая хир. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 7–18. [Fedorovich AA, Bagdasaryan AG, Uchkin IG, Soboleva GN, Boytsov SA. Present-day possibilities of non-invasive control over microcirculation and metabolism in man. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(1):7–18. (In Russ.)].
10. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *Journal of applied physiology*. 2008;105(1):370–372. Doi: 10.1152/japplphysiol.00858.2007.
11. Литвицкий П. Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 82–92. [Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):82–92. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
12. Петрищев Н. Н., Васина Е. Ю., Корнеев Н. В. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии. – СПб.: СП-Минимакс, 2009. – 20 с. [Petrishchev NN, Vasina EYu, Korneev NV, Skedina MA, Girina MB. *Sposob opredeleniya reaktivnosti sudov mikrotsirkulyatornogo rusla i vazomotornoj funktsii endoteliya s ispol'zovaniem vysokochastotnoj dopplerografii*. SPb., SP-Minimax, 2009:20. (In Russ.)].
13. Orekhova LY, Barmasheva AA. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA Journal*. 2013;4(1):21. Doi: 10.1186/1878-5085-4-21.
14. Козлов В. А., Артюшенко Н. К., Шалак О. В. и др. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях: руководство-атлас. – СПб., 2000. – 31 с. [Kozlov VA, Artyushenko NK, SHalak OV, Vasil'ev AV, Girina MB, Girin II, Morozova EA, Monastyrenko AL. *Ul'trazvukovaya dopplerografiya v ocenke*

sostoyaniya gemodinamiki v tkanyah shei, lica i polosti rta v norme i pri nekotoryh patologicheskikh sostoyaniyakh. *Rukovodstvo-atlas*. SPb., SP-Minimaks, 2000:31. (In Russ.).

15. Гирина М. Б., Морозова Е. А. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии: материалы науч.-практ. конф. «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». – СПб., 2004. – С. 17–24. [Girina MB, Morozova EA. *Perspektivy razvitiya ul'trazvukovoy vysokochastotnoj dopplerovskoy floumetrii. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Metody issledovaniya regionalnogo krovoobrashcheniya i mikrocirkulyacii v klinike»*. SPb., 2004:17–24. (In Russ.)].

16. Berson M, Gregoire JM, Gens F, Rateau J, Jame F, Vaillant L, Tranquart F, Pourcelot L. High frequency (20 MHz) ultrasonic devices: advantages and applications. *European Journal of Ultrasound*. 1999;10(1):53–63. Doi: 10.1016/S0929-8266(99)00043-9.

17. 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. Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

18. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99. [Krupatkin AI. *Blood flow oscillations – new diagnostic language in microvascular research. Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1):83–99. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.

19. Cogliati C, Magatelli R, Montano N, Narkiewicz K, Somers VK. Detection of low-and high-frequency rhythms in the variability of skin sympathetic nerve activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;278(4):H1256–H1260. Doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1256.

20. Дрёмин В. В., Козлов И. О., Жеребцов Е. А. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 42–49. [Dremin VV, Kozlov IO, Zherebtsov EA,

Makovik IN, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. *The capabilities of laser doppler flowmetry in assessment of lymph and blood microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation*. 2017;16(4):42–49. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-42-49.

21. Патент № 2640177 Российская Федерация. Способ определения степени влияния физических факторов на биологические объекты / А. А. Олешкевич, А. М. Носовский, Т. Н. Пашовкин и др. 26.12.2017. Бюл. № 9. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2640177C2> (дата обращения: 25.06.2020). [Oleshkevich AA, Nosovskij AM, Pashovkin TN, Kutlikova IV, Komarova EM. *Sposob opredeleniya stepeni vliyaniya fizicheskikh faktorov na biologicheskie ob»ekty*. Patent RUS № 2640177. 26.12.2017. Byul. № 9. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2640177C2> (accessed 25.06.2020). (In Russ.)].

22. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. – М., Физматлит, 2006. – 813 с. [Kobzar' AI. *Prikladnaya matematicheskaya statistika*. Moscow, Fizmatlit, 2006:813. (In Russ.)].

Информация об авторах

Скедина Марина Анатольевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: skedina@imbp.ru.

Ковалева Анна Александровна – научный сотрудник, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

Носовский Андрей Максимович – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: nam@imbp.ru.

Authors information

Skedina Marina A. – Ph. D. in medical sciences, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: skedina@imbp.ru.

Kovaleva Anna A. – Research Officer, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

Nosovskij Andrej M. – Ph. D. in biological sciences, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

УДК 612-092.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91

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

Современные возможности неинвазивного исследования и дистанционного мониторинга капиллярного кровотока в коже человека

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный научный центр Российской Федерации "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 23.09.20; принята к печати 30.10.20

Резюме

Краткий обзор посвящен последним достижениям в области неинвазивного исследования капиллярного кровотока у человека на основе разработок российских ученых. Современные компьютерные технологии существенно расширили возможности исследователей и позволяют получать информацию о фундаментальных процессах на уровне обменного звена сосудистого русла не только в условиях стационара, но и в режиме удаленного доступа, что крайне актуально в условиях пандемии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: капилляроскопия, скорость капиллярного кровотока, веб-камера, фотоплетизмография, дистанционный мониторинг

Для цитирования: Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Современные возможности неинвазивного исследования и дистанционного мониторинга капиллярного кровотока в коже человека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):87–91. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91.

UDC 612-092.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91

А. А. FEDOROVICH^{1, 2}, А. Yu. GORSHKOV¹,
О. М. DRAPKINA¹

Modern possibilities of non-invasive research and remote monitoring of capillary blood flow in human skin

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia
10/3, Petroverigskiy lane, Moscow, Russia, 101990

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

Received 23.09.20; accepted 30.10.20

Summary

A brief review is dedicated to the latest advances in the field of non-invasive studies of capillary blood flow in humans based on the developments of Russian scientists. Modern computer technologies have significantly expanded the capabilities of researchers and make it possible to obtain information about fundamental processes at the level of the metabolic link of the vascular bed not only in a hospital setting, but also in a remote access mode, which is extremely important in the context of a pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: capillaroscopy, capillary blood flow velocity, webcam, photoplethysmography, remote monitoring

For citation: Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Modern possibilities of non-invasive research and remote monitoring of capillary blood flow in human skin. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(4):87–91. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91.

Введение

Благодаря развитию микроэлектроники и компьютерных технологий, последние два десятилетия ознаменовались бурным развитием методов для неинвазивного исследования микроциркуляторного кро-

вотока у человека. Подавляющее большинство новых методов исследования относятся к области биофотоники и основаны на анализе взаимодействия различных видов излучения (свет, лазер, тепло) с биологическими тканями – лазерная доплеровская флоуметрия

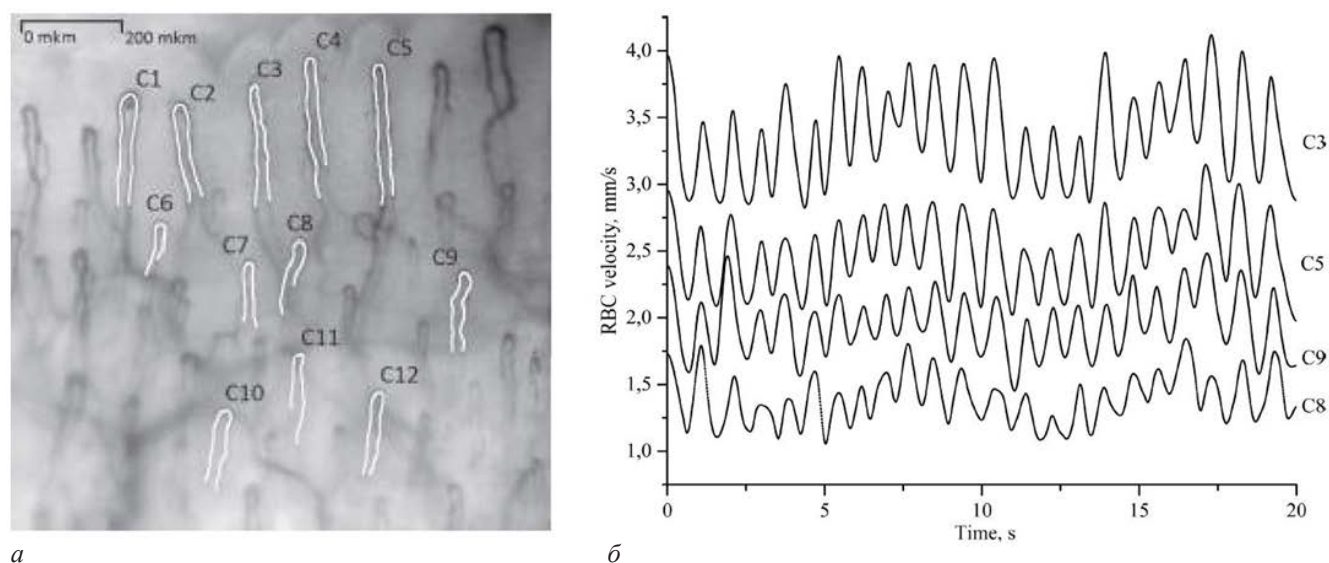


Рис. 1. Расчет скорости капиллярного кровотока одновременно в нескольких капиллярах ногтевого ложа методом «опорного кадра» по И. Гурову и др. [4]: а – капиллярная сеть в поле зрения с выделенными капиллярами; б – скорость потока эритроцитов, измеренная высокоскоростным методом видеокапилляроскопии для нескольких капилляров одновременно

Fig. 1. Calculation of the speed of capillary blood flow simultaneously in several capillaries of the nail bed using the «reference frame» method according to Gurov et al. [4]: а – capillary network in the field of view with highlighted capillaries; б – erythrocyte flow rate measured by high-speed video capillaroscopy for several capillaries simultaneously

и лазерная спекл-контрастная визуализация, диффузная спектроскопия отражения и визуализации, флуоресцентная спектроскопия и визуализация, оптическая когерентная томография, конфокальная микроскопия, фотоплетизмография, инфракрасная спектроскопия, термография высокого разрешения и др. Несмотря на широкие возможности данных методов, ни один из них не позволяет оценивать характер кровотока непосредственно в капиллярах, на уровне которых происходят обменные процессы, обеспечивающие поддержание тканевого гомеостаза.

Видеокапилляроскопия

Непосредственная визуализация капиллярного русла возможна методом капилляроскопии, который можно считать одним из первых методов биофотоники. С 20-х до 60-х гг. XX в. результаты исследований капиллярного русла кожи человека носили описательный характер, ограничиваясь субъективной оценкой исследователями формы капилляров, их распределения в ногтевом ложе и других признаков. С внедрением телевизионной техники метод капилляроскопии перешел в разряд видеокапилляроскопии, позволяя регистрировать характер капиллярного кровотока в динамике. Было предложено несколько методов для расчета скорости капиллярного кровотока (покадровый, взаимно-корреляционный, метод движущихся пятен), однако точность оценки была недостаточной. Внедрение компьютерных технологий и цифровых видеокамер существенно повысило информативность видеокапилляроскопии, позволяя получать объективные данные – размер капилляров в различных отделах (артериальный, переходный, венозный), степень гидратации интерстициального пространства (размер перикапиллярной зоны), число капилляров на единицу площади, скорость капиллярного кровотока [1, 2].

Корректное измерение скорости капиллярного кровотока (СКК) является очень сложной задачей.

Это обусловлено неконтролируемым смещением участка поверхности кожи при больших увеличениях и одновременным динамическим смещением потока эритроцитов в капиллярах, что приводит к появлению «оптических шумов», которые при автоматическом расчете СКК проявляется в виде частых высокоамплитудных выбросов [1]. Данную сложную задачу сегодня решили российские ученые из Университета ИТМО (Санкт-Петербург), предложив метод «опорного кадра» [3]. Данный алгоритм позволяет не только нивелировать проблемы высокоскоростной видеосъемки капиллярного кровотока при большом увеличении и получать корректные результаты гемодинамических параметров, но и рассчитывать СКК одновременно сразу в нескольких капиллярах ногтевого ложа (рис. 1), что раньше для исследователей было совершенно недоступной опцией [4].

Предложенный авторами [5] метод компенсации смещений с помощью «опорного кадра» позволяет оценивать СКК не только в области ногтевого ложа, но и в других участках кожного покрова, где капилляры расположены перпендикулярно относительно поверхности кожи, а у самой поверхности располагается только переходный отдел. Предложенный авторами подход к получению и анализу информации о капиллярном кровотоке в коже существенно расширяет возможности применения метода видеокапилляроскопии в различных клинических ситуациях – трофические нарушения кожных покровов различного генеза (артериального, венозного, диабетического), при дерматологических заболеваниях, различных системных процессах ревматологического или эндокринологического профиля и других патологических процессах.

Веб-фотоплетизмография

В процессе освоения и внедрения в научную работу достижений современной микроэлектроники было выявлено, что чувствительность стандартной

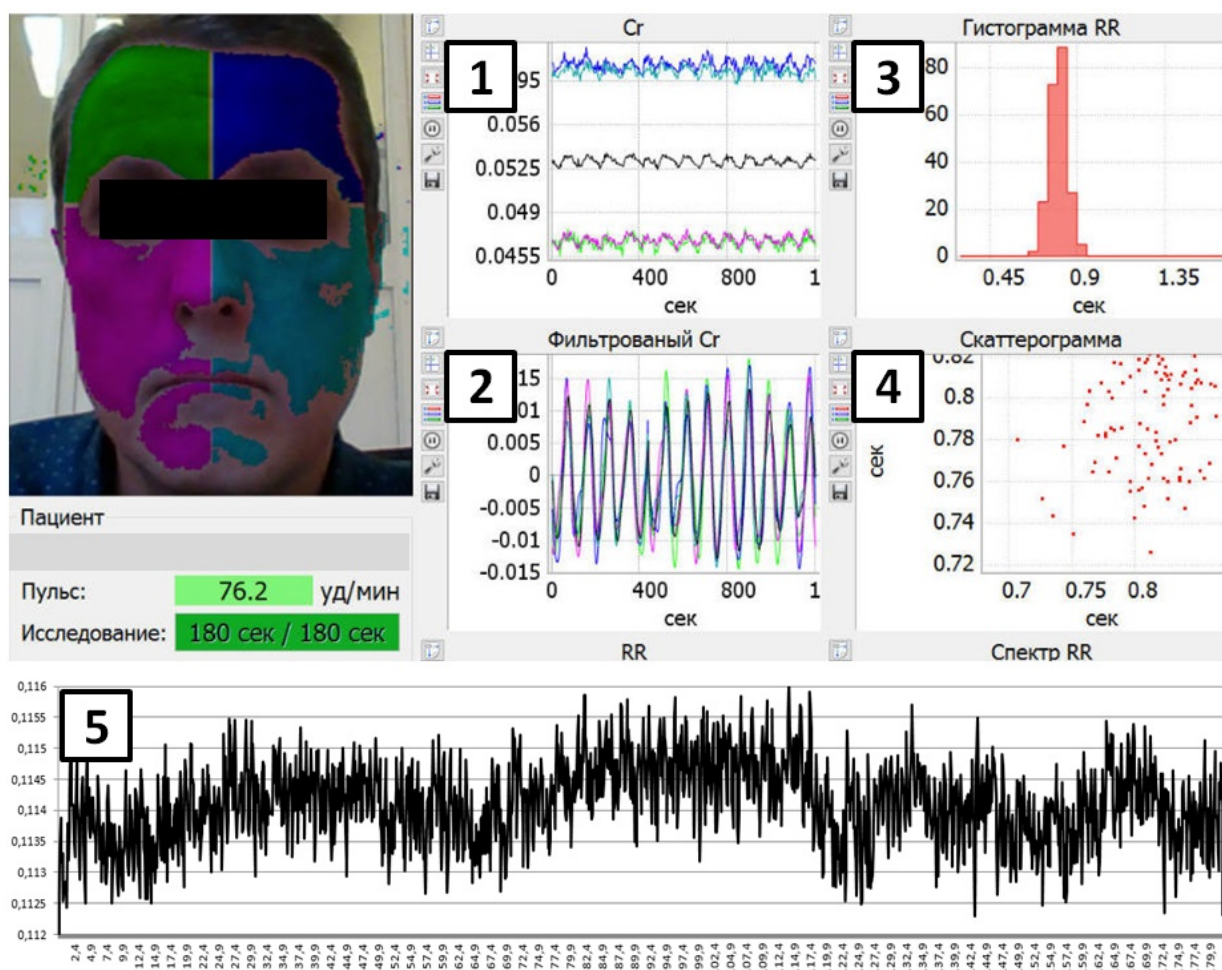


Рис. 2. Веб-фотоплетизмография: 1 – исходный сигнал в динамике (10 с); 2 – фильтрованный сигнал в динамике (10 с); 3 – гистограмма R-R интервала на протяжении всего периода регистрации (180 с); 4 – скаттерограмма пар R-R интервала (180 с); 5 – фильтрованный сигнал на протяжении всего периода видео регистрации (180 с)

Fig. 2. Web photoplethysmography: 1 – original signal in dynamics (10 s); 2 – filtered signal in dynamics (10 s); 3 – histogram of the R-R interval throughout the entire recording period (180 s); 4 – scatterogram of R-R interval pairs (180 s); 5 – filtered signal throughout the entire registration period (180 s)

веб-камеры является достаточным для получения информации физиологического характера. В основе метода лежит анализ изменения контрастности пикселей при видеозаписи кожного покрова. Непосредственно у поверхности кожи (на глубине около 100–150 мкм) залегают переходные отделы капилляров, которые представляют собой противоположный сердцу «полюс» большого круга кровообращения, где осуществляется переход артериальной системы в венозную. Динамические изменения кровотока в переходных отделах капилляров кожи и приводят к изменению контрастности пикселей, которые регистрирует стандартная веб-камера.

В 2010 г. появились первые сообщения о возможности оценивать частоту сердечного ритма с помощью веб-камеры [6, 7]. В 2012 г. С. G. Scully et al. [8] показали возможность извлечения из видеозаписей веб-камеры смартфона информации не только о частоте сердечных сокращений, но и частоте дыхательных движений и сатурации кислорода. Авторы отмечают, что получаемые с помощью веб-камеры данные очень хорошо согласуются с данными общепризнанных инструментальных методов исследования данных показателей. В 2018 г. был опубликован мета-анализ 14 исследований (суммарно около

400 испытуемых), в которых сопоставлялись данные частоты сердечных сокращений, определенных с помощью веб-камеры смартфонов и проверенными клиническими методами [9]. Анализ показал очень высокую согласованность полученных результатов. В том же году В. P. Yan et al. [10] приводят результаты исследования частоты сердечного ритма с помощью 12-канального ЭКГ и веб-камеры смартфона с кожи лица и подушечки пальцев кисти у 217 пациентов кардиологического отделения университетской клиники. Чувствительность и специфичность анализа сердечного ритма при веб-фотоплетизмографии в коже лица составила 94,7 и 95,8 %, а при пальцевой веб-фотоплетизмографии 94,7 и 93,0 % соответственно. В дальнейшем, используя методы глубокого машинного обучения с элементами искусственного интеллекта, авторы [11] разработали алгоритм оценки и анализа сердечного ритма с помощью одной веб-камеры с расстояния в 1,5 м одновременно у 5 человек, выявляя наличие фибрилляции предсердий.

Диагностические возможности веб-камеры существенно шире, чем только определение параметров сердечного ритма. Российскими специалистами разработано программное обеспечение, позволяющее получать информацию о вазомоторной активности



а



б

Рис. 3. а – программно-аппаратный комплекс (ПАК): 1 – веб-камера; 2 – подсветка; 3 – дальномер; 4 – микрофон; 5 – анализатор газового состава выдыхаемого воздуха; 6 – инфракрасный термометр; 7 – датчик температуры и влажности выдыхаемого воздуха; б – ПАК (А) интегрирован в единый блок с планшетным компьютером и автоматическим тонометром

Fig. 3. а – hardware and software complex (HSC): 1 – webcam; 2 – backlight; 3 – range finder; 4 – microphone; 5 – analyzer of gas composition of exhaled air; 6 – infrared thermometer; 7 – sensor of temperature and humidity of exhaled air; б – HSC (A) is integrated into a single unit with a tablet computer and an automatic tonometer

прекапиллярных артериол, которые непосредственно формируют параметры капиллярной гемодинамики, модулируя притекающий объем артериальной крови до оптимальных для трансапикалярного обмена значений. На рис. 2 приведен пример исследования капиллярного кровотока с помощью веб-камеры обычного ноутбука. Объект исследования (лицо) делится на четыре области, в каждой из которых оценивается характер кровотока. На рис. 2, 2 видны изменения амплитуды пульсовых колебаний в переходных отделах капилляров на протяжении 10 с, а на рис. 2, 5 характер кровотока на протяжении всего периода видео регистрации (3 мин).

Учитывая особенности кровоснабжения и иннервации кожи лица и других участков кожного покрова тела человека [12, 13], применение метода веб-фотоплетизмографии существенно расширяет диагностические возможности и открывает новые клинические и научные горизонты.

Исследования физиологического состояния человека с помощью веб-камеры можно существенно расширить. Российские исследователи (фонд «Медан») предлагают интегрировать в единый программно-аппаратный комплекс (ПАК) веб-камеру, инфракрасный термометр, газоанализатор выдыхаемого воздуха, анализатор температуры и влажности выдыхаемого воздуха, дальномер, микрофон (рис. 3, а). Наличие дальномера и подсветки позволяет стандартизировать процесс исследования и получать наиболее корректные данные. Веб-камера и ИК-термометр дают информацию о температуре кожи, характере ее перфузии, частоте сердечного ритма. Микрофон, газоанализатор и анализатор температуры и влажности выдыхаемого воздуха совместно дают дополнительную информацию о дыхательной деятельности человека. Разработчики предлагают вариант интеграции

ПАК с планшетным компьютером и автоматическим тонометром в единый блок (рис. 3, б), что расширяет функциональные возможности прибора и ускоряет процесс обмена данными между пациентом и лечебно-консультативным медицинским учреждением.

Заключение

Разработки отечественных ученых в области неинвазивного исследования капиллярного кровотока у человека являются крайне актуальными в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки. Сегодня уже является достоверно установленным фактом, что основные нарушения при COVID-19 развиваются именно на уровне микрососудистого русла с развитием системной дисфункции эндотелия (вазомоторной и обменной) и активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. В патологический процесс вовлекаются все органы и системы, включая и кожу. Применение видеокапилляроскопии на основе «опорного кадра» позволит в условиях стационара объективизировать имеющиеся нарушения капиллярной гемодинамики. Веб-фотоплетизмографию можно проводить не только на госпитальном этапе, но и в домашних условиях на догоспитальном этапе и в период реконвалесценции в режиме удаленного мониторинга, учитывая широкое распространение веб-камер среди населения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Федорович А. А. Капиллярная гемодинамика в эпонихии верхней конечности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1 (19). – С. 20–29. [Fedorovich AA. Capillary hemodynamics in the nail bed

of fingers. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2006;1(19):20–29. (In Russ.).

2. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. И. Гурфинкель, О. Ю. Атьков, М. Л. Сасонко, Р. М. Саримов // *Рос. кардиол. журн.* – 2014. – № 1 (105). – С. 101–106. [Gurfinkel YuI, Atkov OYu, Sasonko ML, Sarimov RM. A new approach to the integral assessment of the state of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):101–106. (In Russ.)].

3. Gurov IP, Volkov MV, Margaryants NB, Potemkin AV. Method of bringing locally varying images into coincidence in video capillaroscopy. *J Optical Technology*. 2019;86(12):35–42. Doi: 10.1364/JOT.86.000774.

4. Gurov I, Volkov M, Margaryants N, Pimenov A, Potemkin A. High-speed video capillaroscopy method for imaging and evaluation of moving red blood cells. *Optics and Laser in Engineering*. 2018;104:244–251. Doi: 10.1016/j.optalas-eng.2017.09.003.

5. Margaryants NB, Sidorov IS, Volkov MV, Gurov IP, Mamonov OV, Kamshilin AA. Visualization of skin capillaries with moving red blood cells in arbitrary area of the body. *Biomedical Optics Express*. 2019;10(9):4896–4906. Doi: 10.1364/BOE.10.004896.

6. Poh MZ, McDuff DJ, Picard RW. Non-contact, automated cardiac pulse measurements using video imaging and blind source separation. *Optics Express*. 2010;18(10):10762–10774. Doi: 10.1364/OE.18.010762.

7. Pelegris P, Banitsas K, Orbach T, Marias K. A novel method to detect Heart Beat Rate using a mobile phone. *Conf Proc IEEE Eng Eng Med Biol Soc*. 2010:5488–5491. Doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626580.

8. Scully CG, Lee J, Meyer J, Gorbach AM, Granquist-Fraser D, Mendelson YM, Chon KH. Physiological parameter monitoring from optical recordings with a mobile phone. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(2):303–306. Doi: 10.1109/TBME.2011.2163157.

9. De Ridder B, Van Rompaey B, Kampen JK, Haine S, Dilles T. Smartphone apps using photoplethysmography for heart rate monitoring: Meta-analysis. *JMIR Cardio*. 2018;2(1):e4. Doi: 10.2196/cardio.8802.

10. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Chan SC, Chan LH, Lam KM et al. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc*. 2020;7(8):e008585. Doi: 10.1161/JAHA.118.008585.

11. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Au ACK, Freedman B, Poh YC, Poh MZ. High-throughput, contact-free detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol*. 2020;5(1):105–107. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.4004.

12. Fedorovich AA, Drapkina OM, Pronko KN, Sinopalnikov VI, Zemskov VM. Telemonitoring of capillary blood flow in the human skin: new opportunities and prospects. *Clinical Practice* 2018;15(2):561–567. Doi: 10.4172/clinical-practice.1000390.

13. Федорович А. А., Драпкина О. М. Веб-капилляроскопия – новый метод неинвазивного исследования микроциркуляторного кровотока в коже человека // *Профилактик. медицина*. – 2020. – № 23 (4). – С. 100–103. [Fedorovich AA., Drapkina OM. Web capillaroscopy is a new method for non-invasive study of microcirculatory blood flow in human skin. *Preventive Medicine*. 2020;23(4):100–103. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed202023041100.

Информация об авторах

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НИИЦ терапии и профилактической медицины, старший научный сотрудник лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины, 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, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

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

Authors information

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 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 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 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

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

Козлов Валентин Иванович (80 лет со дня рождения) Kozlov Valentin Ivanovich (80 years since the birth)



Валентин Иванович Козлов
Valentin Ivanovich Kozlov

В этом году профессор В. И. Козлов – известный в нашей стране и за рубежом анатом, внесший фундаментальный вклад в изучение функциональной морфологии системы микроциркуляции крови, а также структурных основ взаимодействия лазерного излучения с биотканями – отмечает свой 80-летний юбилей.

Высшее медицинское образование В. И. Козлов получил в Военно-медицинской академии в Ленинграде и 2-м Московском государственном медицинском институте им. Н. И. Пирогова (II МОЛГМИ), который окончил в 1965 г. Еще будучи студентом, он проявил большой интерес к научным исследованиям, проводимым на кафедре анатомии. Под руководством профессора В. В. Куприянова он с большим интересом проводил изучение строения периферической нервной системы и опубликовал свои первые научные работы. В 1964 г. его научные достижения были отмечены Золотой медалью «За лучшую студенческую научную работу».

После окончания медицинского института и аспирантуры работал ассистентом на кафедре анатомии человека во II МОЛГМИ. В 1972 г. защитил докторскую диссертацию по проблеме структурно-функциональной организации системы микроциркуляции. В 1973 г. организовал и возглавил лабораторию по изучению микроциркуляции во II МОЛГМИ. С 1974 г. работал заведующим кафедры анатомии человека в Государственном центральном институте физической культуры. С 1977 по 1986 г. работал заместителем директора по научной работе НИИ физиологии

детей и подростков АПН СССР и одновременно руководил лабораторией функциональной морфологии этого института. С 1986 по 1996 г. был руководителем медико-биологического департамента в Государственном научном центре лазерной медицины Минздрава России. С 1996 г. – заведующий кафедрой анатомии в Российском университете дружбы народов.

В 1975 г. утвержден в научном звании профессора. С 1995 г. имеет почетное звание «Заслуженный деятель науки России». С 2001 г. – почетный работник высшего профессионального образования. С 1998 г. избран членом Российской секции Международной академии наук. С 2000 г. – академик Международной академии наук высшей школы.

Основные области научных интересов профессора В. И. Козлова – это функциональная морфология системы микроциркуляции крови и взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями. За время работы совместно с многочисленной группой учеников и сотрудников проведены фундаментальные исследования по структурной организации микроциркуляторного русла различных органов и обосновано представление о его модульной конструкции; изучены возрастные закономерности развития системы микроциркуляции; разработаны применяемые в клинике методы биомикроскопической оценки состояния микроциркуляции крови. Выделение структурно-функциональных единиц в системе микроциркуляции имеет большое теоретическое значение не только в плане упорядочения пространственной композиции микрососудов в тканях, но и в плане отражения одной из существенных особенностей строения любого органа – полимерности его структуры на суборганным уровне. Важным итогом проведенных в этом направлении исследований явилась разработка концепции гистофизиологической микросистемы как структурной основы организации трофических отношений в тканевых регионах, которая освещена в монографии «Гистофизиология капилляров» (СПб.: Наука, 1994), а также в монографиях «Развитие системы микроциркуляции» (М., 2012) и «Капилляроскопия в клинической практике» (М.: Практическая медицина, 2015).

В 1986 г. профессор В. И. Козлов совместно с группой ведущих ученых в области лазерной медицины под руководством профессора О. К. Скобелкина создали НИИ лазерной хирургии Минздрава СССР (в последующем реорганизованном в ГНЦ лазерной медицины Минздрава России). За короткий срок им были организованы и проведены фундаментальные исследования по изучению влияния высоко- и низкоэнергетического лазерного излучения на биоткани и систему микроциркуляции, что позволило раскрыть патогенетические механизмы воздействия лазерного излучения на микроциркуляцию крови, а также показать зависимость структурных изменений

в организме от дозы и интенсивности фотовоздействия. Накопленные в этом направлении данные обобщены в монографии «*Основы лазерной физиологии и рефлексотерапии*» (Самара; Киев, 1993), а также в книгах «*Применение магнитолазерного аппарата Лумис в медицинской практике*» (М., 1996) и «*Лазерный хирургический аппарат Ланцет: применение в медицинской практике*» (М.; Тула, 1996). Профессором В. И. Козловым организован первый в России научно-практический журнал «Лазерная медицина», главным редактором которого он является с 1997 г.

В последние годы вместе с сотрудниками кафедры анатомии человека РУДН профессором В. И. Козловым разработаны и внедрены в учебный процесс 20 новых оригинальных учебных пособий, соответствующих современным требованиям модернизации высшего образования: «*Анатомия человека*» (2002–2015); «*Анатомия нервной системы*» (2003–2014); «*Анатомия ротовой полости и зубов*» (2006–2016); «*Анатомия сердечно-сосудистой системы*» (2011–2016); «*Анатомия скелета*» (М., 2014); «*Анатомия соединений*» (М., 2014) и др. В 2018 г. эти работы по совершенствованию учебного процесса завершились созданием и публикацией нового учебника для медицинских вузов: «*Анатомия человека*» (М.: Практическая медицина). Этот учебник в 2019 г. удостоен медали и диплома Рудольфа Вирхова Европейской академии естественных наук (Ганновер, Германия).

Под руководством профессора В. И. Козлова создана анатомическая школа клинико-экспериментального направления, представителями которой защищены 7 докторских и 45 кандидатских диссертаций.

Профессором В. И. Козловым опубликовано более 650 научных работ, из них 30 монографий и книг по анатомии человека и лазерной медицине. Исследования В. И. Козлова и его учеников поддержаны стипендиями и грантами РАН, РФФИ, Минобрнауки России, Международным обществом по микроциркуляции (Японии, Китая), Правительства Москвы. Его труды неоднократно издавались в зарубежной печати. Он избран членом ряда международных академий и научных обществ. Неоднократно достойно представлял морфологическую науку на международных симпозиумах и конференциях в Чехословакии, Венгрии, Бельгии, Японии, Германии, Италии, Франции, США, Китае.

Под руководством профессора В. И. Козлова проведен ряд научных конференций: I, II и III Всероссийские симпозиумы по применению лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике (Москва, 1996, 1998, 2000 г.); Международная конференция по микроциркуляции (Ярославль, 1997 г.); I Международный конгресс «Лазеры и здоровье» (Кипр, 1997 г.); I–IV Всероссийские конференции «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2004–2012 г.).

Свой юбилей профессор В. И. Козлов встречает в расцвете творческих сил с новыми научными и учебно-методическими достижениями. Коллеги, сотрудники и ученики поздравляют Валентина Ивановича Козлова с 80-летием и желают крепкого здоровья, новых научных успехов и творческих достижений!

Коллектив кафедры анатомии человека РУДН

XXVII Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021»

Формат проведения: онлайн

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021», которая будет организована 25–26 марта 2021 г. в дистанционном формате.

Организатором мероприятия выступает Научно-образовательный институт биомедицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова при поддержке Санкт-Петербургского общества патофизиологов.

Основными целями проведения конференции являются:

- развитие исследовательского потенциала молодых ученых, вовлеченных в фундаментальные и прикладные научные исследования в области биомедицины;
- создание условий для обмена результатами научных исследований;
- анализ и систематизация актуальных направлений и тенденций в развитии современной биомедицины.

К участию в работе конференции приглашаются студенты и молодые ученые в возрасте до 35 лет.

В рамках конференции планируется проведение заседаний тематических секций:

- патофизиология (совместно с Северо-Западным государственным медицинским университетом имени И. И. Мечникова);
- физиология;
- биохимия;
- биоинформатика;
- гистология;
- биология и генетика;
- биомедицинское материаловедение.

Формат участия в конференции – устный доклад (онлайн) с презентацией и публикацией тезисов (оригинальное исследование).

По итогам конференции авторам лучших работ среди студентов и молодых ученых будут вручены дипломы. Электронный вариант сборника материалов конференции (индексация в базе данных РИНЦ) будет выпущен в соответствии с требованиями к электронным изданиям (номер в системе ISBN и официальные выходные данные сборника).

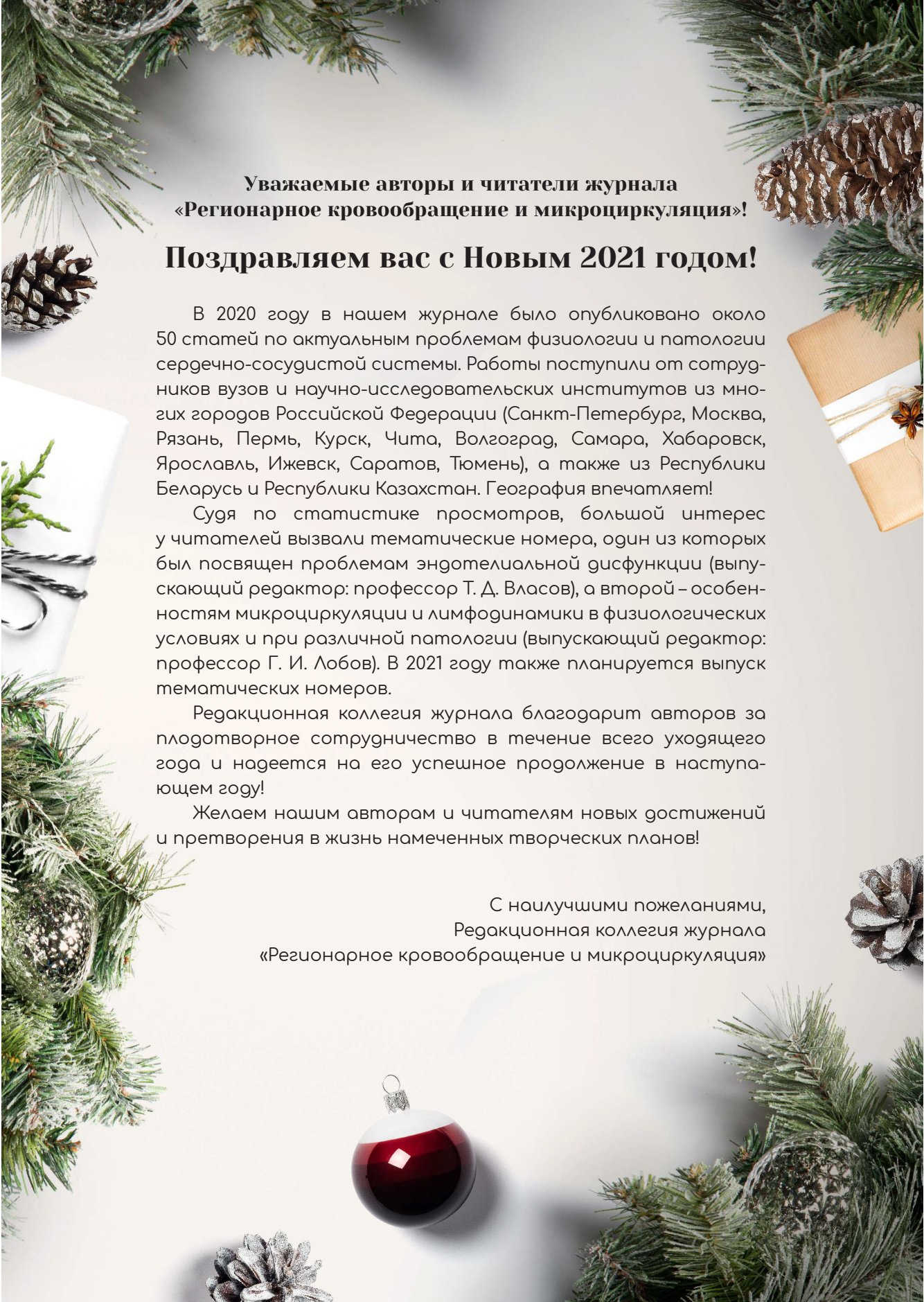
Участие в секции «Патофизиология» будет бесплатным для организаций, чьи сотрудники являются активными членами Санкт-Петербургского общества патофизиологов.

С подробной информацией можно ознакомиться по ссылке: <http://pathophysiology.ru/conference.html>

Председатель Организационного комитета
директор Научно-образовательного института биомедицины,
заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии,
доктор медицинских наук, профессор *Т. Д. Власов*

Контакты Организационного комитета

- Адрес организационного комитета: кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
- Телефон организационного комитета: +7-965-019-90-07
- E-mail: appathophysiology@gmail.com
- Официальный сайт конференции: <http://pathophysiology.ru/conference.html>



**Уважаемые авторы и читатели журнала
«Регионарное кровообращение и микроциркуляция»!**

Поздравляем вас с Новым 2021 годом!

В 2020 году в нашем журнале было опубликовано около 50 статей по актуальным проблемам физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Работы поступили от сотрудников вузов и научно-исследовательских институтов из многих городов Российской Федерации (Санкт-Петербург, Москва, Рязань, Пермь, Курск, Чита, Волгоград, Самара, Хабаровск, Ярославль, Ижевск, Саратов, Тюмень), а также из Республики Беларусь и Республики Казахстан. География впечатляет!

Судя по статистике просмотров, большой интерес у читателей вызвали тематические номера, один из которых был посвящен проблемам эндотелиальной дисфункции (выпускающий редактор: профессор Т. Д. Власов), а второй – особенностям микроциркуляции и лимфодинамики в физиологических условиях и при различной патологии (выпускающий редактор: профессор Г. И. Лобов). В 2021 году также планируется выпуск тематических номеров.

Редакционная коллегия журнала благодарит авторов за плодотворное сотрудничество в течение всего уходящего года и надеется на его успешное продолжение в наступающем году!

Желаем нашим авторам и читателям новых достижений и претворения в жизнь намеченных творческих планов!

С наилучшими пожеланиями,
Редакционная коллегия журнала
«Регионарное кровообращение и микроциркуляция»

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 150–200 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 150–200 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