



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

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 21

2022

№ 3 (83)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Шишкин А. Н., Князева А. И.
Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением

4 Shishkin A. N., Kniazeva A. I.
Endothelial dysfunction in patients with obesity

**Кебрияков А. В., Светликов А. В., Гамзатов Т. Х.,
Шаповалов А. С., Хубулава Г. Г., Кашченко В. А.,
Ратников В. А.**
Изолированная пластика глубокой бедренной артерии
в лечении больных с хронической ишемией нижних
конечностей атеросклеротического генеза

**12 Kebriakov A. V., Svetlikov A. V., Gamzatov T. Kh.,
Shapovalov A. S., Khubulava G. G., Kashchenko V. A.,
Ratnikov V. A.**
Isolated deep femoral artery plasty in the management
of peripheral arterial disease

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Васильев П. В., Ерофеев Н. П., Шишкин А. Н.
Роль инструментальных маркеров
в оценке микроциркуляции у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа

20 Vasilev P. V., Erofeev N. P., Shishkin A. N.
The role of instrumental markers in assessment
of microcirculation of type 2 diabetes mellitus
patients

Василькова О. Н., Пчелин И. Ю., Мохорт Т. В.
Цистатин С как маркер активного развития
атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным
диабетом и хронической болезнью почек

26 Vasilkova V. N., Pchelin I. Yu., Mokhort T. V.
Cystatin C as a marker of the rapid development
of the atherosclerosis in patients with diabetes mellitus
and chronic kidney disease

**Куликов Д. И., Зверев Д. А., Стрелков Д. А.,
Пищугин А. С.**
Значение площади поясничной мышцы в качестве
показателя неблагоприятных исходов после
транскатетерного протезирования аортального клапана

**33 Kulikov D. I., Zverev D. A., Strelkov D. A.,
Pishchugin A. S.**
Role of psoas muscle area as an indicator
of adverse outcomes after transcatheter aortic
valve implantation

**Андреев В. В., Подунов А. Ю., Лапин Д. С.,
Гиляева З. Л., Никифорова Е. Н., Голиков К. В.,
Руденко Д. И., Баранцевич Е. Р.**
Оценка клинико-лабораторных показателей гемостаза
у пациентов при церебральном инсульте
в сочетании с коронавирусной инфекцией (COVID-19)
на базе многопрофильного стационара в период
перепрофилирования в инфекционный стационар

**Коршунова А. А., Куликов А. Н., Ковальчук Ю. П.,
Кадинская М. И., Лапин С. В., Теплов В. М.,
Станевич О. В., Бакин Е. А.**
Тромботические и геморрагические события
у больных, госпитализированных в связи с новой
коронавирусной инфекцией COVID-19
(опыт одного центра)

**Федорович А. А., Марков Д. С., Малишевский М. В.,
Юдаков О. И., Горшков А. Ю., Балдин А. В.,
Жук Д. М., Спасенов А. Ю., Королев А. И.,
Коптелов А. В., Драпкина О. М.**
Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже
предплечья в острую фазу COVID-19 по данным
лазерной доплеровской флоуметрии

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Гурбо А. Г.,
Сухорукова Е. Г., Саргсян А. Г., Томсон В. В.,
Галагудза М. М.**
Морфофункциональное состояние микроглии
и нейронов гиппокампа у возрастных крыс
после анестезии хлоралгидратом

**Карпов А. А., Ваулина Д. Д., Михайлова А. М.,
Смирнов С. С., Шиленко Л. А., Аникин Н. А.,
Чепурной З. И., Воротилов А. В., Стафеева А. Г.,
Буненков Н. С., Ивкин Д. Ю., Галагудза М. М.**
Исследование антифибротического действия
ингибиторов JAK для профилактики и лечения
хронической тромбоэмболической легочной
гипертензии

**Сонин Д. Л., Файзуллина Д. Р., Зайцева Е. А.,
Петрищев Н. Н.**
Оценка антиоксидантного действия различных
ангиопротективных препаратов по степени
дегрануляции тучных клеток
при фотодинамическом повреждении

**40 Andreev V. V., Podunov A. Yu., Lapin D. S.,
Gilyaeva Z. L., Nikiforova E. N., Golikov K. V.,
Rudenko D. I., Barantsevich E. R.**
Evaluation of hemostasis clinical and laboratory
indicators of patients with stroke and coronavirus
infection (COVID-19) on the basis of a multidisciplinary
hospital in the period of its conversion to an infectious
diseases hospital

**47 Korshunova A. A., Kulikov A. N., Kovalchuk Y. P.,
Kadinskaya M. I., Lapin S. V., Teplov V. M.,
Stanevich O. V., Bakin E. A.**
Thrombotic and hemorrhagic events in patients
with a new coronavirus infection COVID-19
(experience of one center)

**56 Fedorovich A. A., Markov D. S., Malishevsky M. V.,
Yudakov O. Yu., Gorshkov A. Yu., Baldin A. V.,
Zhuk D. M., Spasenov A. Yu., Korolev A. I.,
Koptelov A. V., Drapkina O. M.**
Microcirculatory disorders in the forearm skin
in the acute phase of COVID-19 according
to laser Doppler flowmetry

Original articles (experimental investigations)

**64 Shcherbak N. S., Yukina G. Yu., Gurbo A. G.,
Sukhorukova E. G., Sargsian A. G., Thomson V. V.,
Galagudza M. M.**
Morphofunctional state of microglia and hippocampal
neurons in aged rats after anesthesia with chloral hydrate

**72 Karpov A. A., Vaulina D. D., Mikhailova A. M.,
Smirnov S. S., Shilenko L. A., Anikin N. A.,
Chepurnoy Z. I., Vorotilov A. V., Stafееva A. G.,
Bunenko N. S., Ivkin D. Yu., Galagudza M. M.**
Study of the JAK inhibitors antifibrotic activity for the
prevention and treatment of chronic thromboembolic
pulmonary hypertension

**82 Sonin D. L., Fayzullina D. R., Zaitseva E. A.,
Petrishchev N. N.**
Antioxidant effect evaluation of drugs with different
chemical structures by the degree of mast cell
degranulation under photodynamic damage

Правила для авторов 91 Author guidelines

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

T. D. Vlasov (Saint-Petersburg, Russia)
Vice Editor,
V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia)
Senior Associate Editor,
S. N. Tultseva (Saint-Petersburg, Russia)
Scientific Editor,
V. A. Pugach (Saint-Petersburg, Russia)
Executive Secretary,
N. A. Bubnova (Saint-Petersburg, Russia),
M. M. Galagudza (Saint-Petersburg, Russia),
V. I. Kozlov (Moscow, Russia),
A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),
N. N. Petrishchev (Saint-Petersburg, 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),
K. V. Zhmerenetsky (Khabarovsk, Russia),
N. Sh. Zagidullin (Ufa, Russia),
O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia),
A. N. Ivanov (Saratov, Russia),
A. S. Izmaylov (Saint-Petersburg, Russia),
V. B. Koshelev (Moscow, Russia),
A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),
G. I. Lobov (Saint-Petersburg, Russia),
L. N. Maslov (Tomsk, 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 Власов Т. Д. — главный редактор
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Амосов В. И. — заместитель главного редактора
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — научный редактор
(Санкт-Петербург),
к. б. н. Пугач В. А. — ответственный секретарь
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург),
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),
чл.-корр. РАН, доцент Жмеренецкий К. В. (Хабаровск),
д. м. н., профессор Загидуллин Н. Ш. (Уфа),
д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
д. м. н., доцент Иванов А. Н. (Саратов),
д. м. н., доцент Измайлов А. С. (Санкт-Петербург),
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 Маслов Л. Н. (Томск),
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: 30.08.2022 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 190.

УДК 616-056.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11

А. Н. ШИШКИН, А. И. КНЯЗЕВА

Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

E-mail: alexshishkin@bk.ru

Статья поступила в редакцию 21.04.22 г.; принята к печати 24.06.22 г.

Резюме

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как патогенетическое звено при ожирении, которое широко распространено в популяции. Целью обзора является предоставление обновленной информации о патогенетических особенностях и маркерах эндотелиальной дисфункции у пациентов с ожирением. Важным аспектом эндотелиальной дисфункции являются системные нарушения при ожирении, такие как оксидативный стресс, повышение провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, активности аргиназы. Обсуждена роль в развитии эндотелиальной дисфункции инсулинорезистентности, а также продукта метаболизма жировой ткани – белка-хемоаттрактанта моноцитов-1. Рассмотрено участие периваскулярной жировой ткани и гипероксии жировой ткани в регуляции воспаления, влияние атерогенных концентраций окисленных липопротеинов низкой плотности, уровня эндогенного асимметричного диметил-L-аргинина на функцию эндотелия при ожирении. Проанализировано изменение лабораторных параметров – эндотелина-1, микроальбуминурии, гомоцистеина и мочевой кислоты. Описаны цитологические (циркулирующие сосудообразующие клетки, эндотелиальные микрочастицы) и инструментальные (эндотелийзависимая вазодилатация, периферическая артериальная тонометрия, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ультразвуковое исследование почек с дуплексным сканированием почечных артерий) методы оценки функции эндотелия. Представлены данные о факторах, влияющих на риск сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии и артериальной жесткости, высокого уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижения физической активности. В настоящее время определение функции эндотелия у больных с ожирением является важным для прогнозирования патологии сердечно-сосудистой системы. Информация об оценке маркеров эндотелиальной дисфункции у таких пациентов расширит возможности ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ожирение, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Шишкин А. Н., Князева А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11.

UDC 616-056.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11

A. N. SHISHKIN, A. I. KNIAZEVA

Endothelial dysfunction in patients with obesity

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

7/9, University embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

E-mail: alexshishkin@bk.ru

Received 21.04.22; accepted 24.06.22

Summary

Endothelial dysfunction has been considered in the pathogenesis of obesity widespread in the population. The purpose of this review was to provide updated information about pathogenetic features and markers of endothelial dysfunction in obese patients. We mentioned systemic disorders in obesity, such as oxidative stress, an increase in pro-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and arginase activity. We also discussed the role of insulin resistance in the development of endothelial dysfunction, as well as the product of adipose tissue metabolism – monocyte chemoattractant protein-1. The participation of perivascular adipose tissue, hyperoxia of adipose tissue in the regulation of inflammation was considered. We illustrated the influence of atherogenic concentrations of oxidized low-density lipoproteins, the asymmetric dimethyl-L-arginine level on endothelial function. Changes in laboratory parameters were analyzed: endothelin-1, levels of microalbuminuria, homocysteine and uric acid. We also described cytological (circulating vascular cells, endothelial microparticles) and instrumental (endothelium-dependent vasodilation, peripheral arterial tonometry, intima-media complex thickness of the common carotid artery, ultrasound kidneys examination with duplex scanning of the renal arteries) methods for assessing endothelial function. Factors that influence the risk of cardiovascular complications were arterial hypertension and arterial stiffness, high levels of low-density lipoprotein and triglycerides, reduced physical activity. The determination of endothelial function in patients with obesity can be important for predicting the pathology of the cardiovascular system. Information on the assessment of markers of endothelial dysfunction in such patients may expand the possibilities of early diagnosis and prevention of cardiovascular complications.

Keywords: endothelial dysfunction, obesity, insulin resistance, cardiovascular disease

For citation: Shishkin A. N., Kniazeva A. I. Endothelial dysfunction in patients with obesity. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(3):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11.

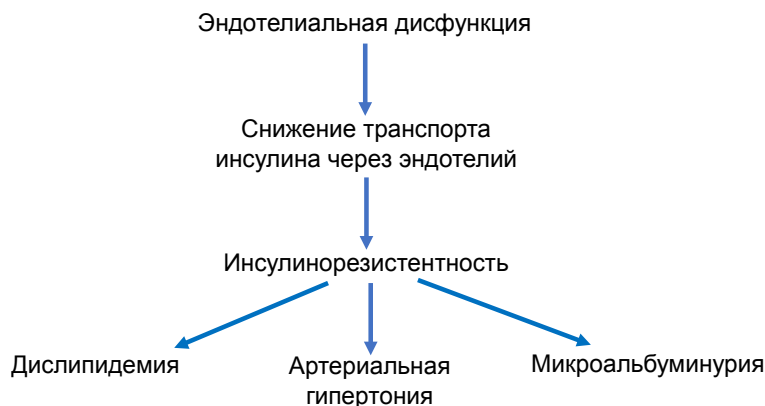


Рис. 1. Эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность

Fig. 1. Endothelial dysfunction and insulin resistance

Ожирение – это хроническое мультифакторное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани и сопровождающееся повышенным риском сердечно-сосудистых событий, осложнений и сопутствующих заболеваний [1]. В общей сложности 1,9 миллиарда взрослых во всем мире имеют избыточный вес или ожирение. Распространенность ожирения продолжает расти и затрагивает как детей, так и взрослых [2, 3]. Ожирение нарушает целостность нормального эндотелия, приводя к эндотелиальной дисфункции (ЭД) [4].

Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением работы эндотелия в сторону провоспалительного состояния, уменьшения вазодилатации, протромботических характеристик [5]. К ЭД могут приводить различные факторы, включая инсулинорезистентность (ИР) и гипергликемию, гиперлипидемию, влияние цитокинов, образование и накопление продуктов перекисного окисления липидов с развитием свободнорадикального повреждения [6].

ИР играет важную роль в развитии ЭД (рис. 1). Инсулин является гормоном, оказывающим протекторное, а также атерогенное действие на сосуды. Данный гормон поддерживает баланс NO-зависимой вазодилатации и эндотелин-1-зависимой вазоконстрикции [7]. В данное время остается дискуссионным вопрос о причине эндотелиопатии при метаболическом синдроме (МС) и ожирении [8]. Сегодня нет единого взгляда, являются ли данные состояния осложнением ожирения или служат сопутствующими заболеваниями, усугубляющими ожирение [9]. Одни авторы считают, что ЭД вторична при ИР, т. е. является следствием гипергликемии и артериальной гипертензии (АГ) [8]. При возникновении гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, что приводит к увеличению проницаемости для белков, нарушению эндотелийзависимой дилатации сосудов. Кроме того, гипергликемия приводит к активации перекисного окисления, что также угнетает сосудорасширяющую функцию эндотелия. С другой стороны, ряд авторов утверждают, что ЭД представляет собой причину ИР, а также с ней связанных состояний [10]. Чтобы соединиться с рецепторами, инсулину нужно попасть через эндотелий в межклеточное пространство. При наличии первичного дефекта эндотелиальных клеток

происходит нарушение транспорта через эндотелий инсулина и может возникнуть ИР. В таком случае ИР вторично развивается на фоне ЭД [1].

При ожирении хроническое воспаление способствует нарушению регуляции эффектов продуктов адипоцитов, способствующих нарушению вазодилатационной эндотелиальной функции [11]. ИР, биодоступность оксида азота (NO), воспаление в жировой ткани и окисленные липопротеины низкой плотности (оЛПНП) играют основную патогенетическую роль при ЭД, сопутствующей ожирению. Повышение продукции активных форм кислорода (АФК), разрушение соединений между клетками эндотелия, медиаторы воспаления, баланс между синтезом АФК и NO, передача сигналов инсулина, снижение соотношения L-аргинина и эндогенного асимметричного диметил-L-аргинина (ADMA) также изучаются в связи с возникновением ЭД при ожирении [12]. В исследовании изучалась вариабельность маркеров воспаления и ЭД среди 130 египетских женщин с различными классами ожирения. Было показано, что сывороточные уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), С-реактивного белка, интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-12, межклеточной молекулы адгезии 1 (sICAM-1) и растворимой молекулы сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1) повышаются с прогрессированием ожирения. Это подтверждает значение субклинической воспалительной реакции при ожирении и подчеркивает прогрессирование ЭД у лиц с ожирением [13].

Регуляторное воздействие окислительного стресса на мембрану эндотелиоцита, апоптоз, воспаление, пролиферативно-клеточные реакции ассоциируется с регуляцией генетических факторов транскрипции – ядерного фактора κ B (NF- κ B) и активирующего протеина-1, которые запускают каскад метаболических изменений. АФК в таком случае играют роль сигнальных молекул, которые запускают каскад метаболических изменений. То есть в системной регуляции метаболизма, поддержании его на уровне неравновесности важная роль отводится АФК, принимающим участие в развитии ЭД, ремоделировании сосудов и повреждении стенки сосудов [6, 14].

В жировой ткани наблюдается синтез существенного количества соединений, которые способны воздействовать на функцию эндотелия, из которых

важными являются адипокины, ФНО α , IL-6, белок хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1), белки ренин-ангиотензиновой системы. Имеются данные о взаимодействии секреторных белков адипоцитов (адипокинами) и эндотелия [11]. Адипокины являются активными молекулами с плеiotропными эффектами, участвующими в метаболических и связанных с ожирением сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. Аномальная секреция адипокинов может дополнительно способствовать воспалительным процессам, что приводит жировую ткань к дисфункциональному состоянию [16].

MCP-1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1) представляет собой хемокин, который экспрессируется жировой тканью и привлекает моноциты к месту воспаления. Жировая ткань служит источником повышения уровня MCP-1 в плазме. MCP-1 обладает ангиогенным действием на эндотелиоциты: отмечено, что MCP-1 способствует заживлению ран – процессу, зависящему от роста кровеносных сосудов [17]. Было обнаружено, что MCP-1 уменьшает чувствительность к инсулину адипоцитов [17]. MCP-1 вместе с IL-6, ФНО α , лептином снижают выработку адипонектина, тем самым инициируя провоспалительное состояние. Эндотелиальные клетки реагируют на воспаление и стимуляцию MCP-1, которая описывается как активация молекул адгезии, приводящая к пролиферации, миграции лейкоцитов, что способствует повышению атерогенного и тромбозмболического потенциалов [2].

Ожирение сопровождается ЭД, связанной с состоянием сосудистого воспаления низкой степени. Жировая ткань синтезирует провоспалительные цитокины (IL-6, ФНО α), отрицательно воздействующие на эндотелиальную функцию. ФНО α – это трансмембранный белок, глубоко воздействующий на функцию эндотелия [11]. ФНО α , образующийся либо в мелких сосудах, либо в периваскулярной жировой ткани людей с ожирением, стимулирует генерацию активных форм кислорода, главным образом за счет активации НАДФН-оксидазы, что снижает доступность оксида азота. Избыток окислителя был предложен в качестве механизма, с помощью которого ФНО α вмешивается в систему эндотелина-1/NO на уровне мелких сосудов у больных с ожирением, приводит к сосудистым изменениям, развитию и ускорению сосудистого атеротромботического процесса [18].

На сегодняшний момент ET-1 рассматривается в качестве маркера ЭД при сосудистой патологии [19, 20]. Резистентность к инсулину, повышенная инсулинстимулируемая эндотелиальная выработка ET-1 в сочетании с нарушением доступности оксида азота является отличительной чертой васкулопатии, связанной с ожирением. Дисрегуляция высвобождения адипокинов из жировой ткани при ожирении может способствовать преобладанию ET-1-зависимой вазоконстрикции. Кроме того, ET-1 также играет роль в развитии метаболических осложнений ожирения. ET-1 в островках поджелудочной железы может способствовать дисфункции бета-клеток, следовательно, влиять на выработку инсулина и предрасполагать к развитию сахарного диабета [21].

IL-6 представляет собой цитокин, который связан с ожирением, а также ИР. IL-6 синтезируется адипоцитами и матрицей жировой ткани. Этот цитокин отрицательно воздействует на функцию эндотелия; он приводит к повышению проницаемости эндотелия. Было обнаружено, что IL-6 способен при ожирении индуцировать ЭД с помощью активации рецептора ангиотензина II [22].

Фермент аргиназы служит важным регулятором производства NO. Данный фермент конкурирует за L-аргинин, который является субстратом как для аргиназы, так и для NO-синтазы. Повышенная активность аргиназы может снизить доступность L-аргинина для NO-синтазы, тем самым уменьшая выработку NO, повышая образование активных форм кислорода и приводя к ЭД. Уделяется внимание роли данного фермента в патогенезе, лежащем в основе ЭД, возникающей при ожирении [23].

В литературе появляется данные, что периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) регулирует слабую степень воспаления, вырабатывая IL-6 и ФНО α . В норме ПВЖТ секретирует факторы, влияющие на расширение сосудов с помощью увеличения биодоступности NO, данный эффект утрачивался в ПВЖТ у людей с ожирением [11]. Нормальная здоровая ПВЖТ обеспечивает расширение кровеносных сосудов, у больных с ожирением ПВЖТ изменяет профиль высвобождаемых адипоцитокинов, что обуславливает понижение вазорелаксирующего эффекта [24].

Для лиц с ожирением характерна гипероксия жировой ткани, даже при наличии снижения кровотока в ней. Такой парадокс может быть объяснен уменьшением потребления в жировой ткани кислорода и ИР, нарушением кровоснабжения, повышенным воспалением. В итоге при этих событиях развивается местный гипоксический ответ, который в макрофагах и адипоцитах служит одной из причин хронического воспаления. Повышение активности фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), служит при ожирении признаком хронического воспаления [11, 25].

Имеются данные о прочной связи оЛПНП с компонентами МС. В норме наблюдается взаимосвязь между понижением экспрессии мРНК NO-синтазы (NOS) и угнетением активности NOS, висцеральным ожирением и транскрипцией мРНК эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), деградация которой регулируется оЛПНП. Если неизмененные ЛПНП способны замедлять выработку NO с помощью понижения экспрессии белка NOS или при ослаблении его ферментативной активности, то влияние оЛПНП прогрессирующе снижает уровни мРНК NOS. Наблюдаемое снижение экспрессии eNOS при атерогенных концентрациях ЛПНП способно служить механизмом нарушения эндотелиальной функции. Что касается вышеупомянутых механизмов, увеличение уровня оЛПНП ослабляет возможность синтеза NO эндотелиоцитами и приводит к ЭД [11, 12].

Окислительные реакции имеют серьезное значение при состояниях, способствующих атерогенезу, в том числе ЭД. Воздействие свободных радикалов (АФК) на функцию сосудов зависит от их количества. При небольших количествах АФК способны стиму-

лируют рост гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов. При более высоких количествах АФК могут привести к распространенной цитотоксичности [11, 26]. В сосудах почти все типы клеток производят АФК, регулирующие молекулы адгезии, хемотаксические факторы, антиоксидантные ферменты и вазоактивные вещества. Регуляция хемотаксических молекул, молекул адгезии с участием чувствительных к окислению механизмов обладает важным значением при ЭД, так как эти молекулы приводят к адгезии, миграции моноцитов в сосудистую стенку [11].

Было продемонстрировано, что ADMA служит биомаркером ЭД. ADMA представляет собой конкурентный ингибитор связывания L-аргинина с eNOS и способен нарушать регуляцию реакции «L-аргинин/NO», т. е. служит эндогенным ингибитором продукции NO. Повышение выработки ФНО α приводит к ингибированию распада ADMA. В исследовании с участием пожилых пациентов мужского пола с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [27] была показана связь индекса массы тела с уровнем ADMA в крови, что указывает на наличие взаимосвязи избыточного веса с ЭД. В совокупности такие данные говорят об увеличении окислительного стресса в накопленном жире, что может иметь основное значение для развития ЭД при ожирении. Повышение ADMA связано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. E. Avci et al. [28] изучали уровни ADMA у 50 пациентов (25 мужчин/25 женщин) с диагнозом ожирение и сравнивали с уровнями 30 здоровых людей (15 мужчин/15 женщин) из группы контроля. Исследование показало, что лица с ожирением имеют более высокие уровни ADMA, который может быть также потенциальными факторами риска развития ишемической болезни сердца при ожирении.

С целью оценки баланса прессорных и депрессорных механизмов регуляции сосудов применяется эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), осуществляемая по методике D. S. Celermajer в модификации О. В. Ивановой (1997). С помощью ультразвуковой установки определяется внутренний диаметр плечевой артерии. Затем происходит сжатие на 5 мин плечевой артерии манжеткой сфигмоманометра до того давления, которое превышает систолическое. Когда прекращается давление, увеличивается поток крови, что вызывает ЭЗВД артерии, степень которой отражает эндотелиальную функцию. Данный метод широко применяется, однако требует наличия опытного оператора, строгой стандартизации процедуры (место наложения манжеты на плечо, время дня, ограничение приема медикаментов, диеты, отсутствие острого воспаления, температура помещения) [7]. Производится процентный подсчет прироста диаметра сосуда, который вызван потоком крови. Было обнаружено достоверное снижение данного показателя при нарастании степени ожирения [29]. Продemonстрировано, что с увеличением степени ожирения наблюдается ухудшение эндотелиальной функции из-за снижения уровня ЭЗВД [1]. В другом исследовании [30] оценивали взаимосвязь между индексом массы тела и эндотелиальной функцией. Авторы измеряли

опосредованную потоком вазодилатацию и индекс массы тела у 7682 азиатских мужчин. Функция эндотелия была нарушена в группах избыточного веса и ожирения, по сравнению с таковой в группе с нормальным весом. То есть наблюдается связь индекса массы тела с эндотелиальной функцией, которая может быть различной у молодых и пожилых мужчин.

Периферическая артериальная тонометрия (ПАТ) представляет собой новую технологию, которая призвана компенсировать ограничения ВВП. Производится измерение в покое амплитуды артериальной пульсовой волны на кончиках пальцев обеих рук, а также после наложения манжеты на 5 мин на плечевую артерию недоминирующей руки (на левую у правой). Воспроизводимость данной методики у взрослых отличная. Имеются данные, что ВВП позволяет оценить эндотелиальную функцию в крупных артериях, в то время как ПАТ оценивается в микрососудах. У пациентов с 1-й степенью показатель ЭЗВД сохраняется в пределах нормы, при 2-й и 3-й степенях ожирения данный показатель становится достоверно ниже нормальных значений, что характеризует нарушение эндотелиальной функции в этих группах [7].

Цитологические методы оценки функции эндотелия. Эндотелий содержит три вида клеток: циркулирующие сосудообразующие клетки (САС), колонии-образующие единицы (CFU-CE), предшественники эндотелиальных клеток (ЕРС). Функции этих клеток разные, и их число изменяется при различных состояниях. Число ЕРС у пациентов с ожирением меньше, чем у здоровых, но достоверно увеличивается с уменьшением веса [7]. В небольшом исследовании, включавшем в себя 26 женщин с ожирением и лиц без ожирения из контрольных групп, не имевших явных сердечно-сосудистых заболеваний, были определены уровни цитокинов, ЕРС. Женщины с ожирением имели пониженные уровни ЕРС и адипонектина, повышение лептина и IL-6 [31]. САС – циркулирующие сосудообразующие клетки (клетки-аттрактанты), которые характеризуются низкой пролиферирующей активностью, не встраиваются непосредственно в эндотелий. Они участвуют в восстановлении эндотелия, стимулируя пролиферацию ЕРС и клеток эндотелия. У людей с ожирением количество САС меньше, чем у лиц с нормальным весом, и клетки САС характеризуются меньшей миграционной, секреторной активностью [7]. Эндотелиальные микрочастицы (ЕМР) ранее рассматривали в качестве индикатора повреждения эндотелия. В настоящее время доказана двойная роль ЕМР при усугублении ЭД и регенерации. У лиц женского пола с ожирением количество ЕМР увеличено и обратно взаимосвязано с эндотелиальной функцией [32]. ЕМР представляют собой частицы размером от 100 nm до 1 μ m, которые отделились при повреждении, активации, апоптозе от плазматической мембраны эндотелия. Они покрыты антигенами эндотелиальных клеток, это позволяет идентифицировать их специфическими маркерами при флуоцитометрии. У лиц с ожирением количество ЕМР было увеличено и отрицательно коррелировало с эндотелиальной функцией крупных сосудов [33].



Рис. 2. Роль дисфункции эндотелия при ожирении в развитии патологии почек: ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНОα – фактор некроза опухоли альфа; NO – оксид азота; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САС – симпатoadренальная система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МАУ – микроальбуминурия

Fig. 2. Role of endothelial dysfunction in obesity in the development of kidney pathology: ИЛ-1 – interleukin-1; ИЛ-6 – interleukin-6; ФНОα – tumor necrosis factor alpha; NO – nitric oxide; РААС – renin-angiotensin-aldosterone system; САС – sympathoadrenal system; СКФ – glomerular filtration rate; МАУ – microalbuminuria

Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии оценивается при ультразвуковом исследовании. Маркером ранних проявлений атеросклероза и ЭД является увеличение толщины интима-медиа сонной артерии, что обнаружено у больных с МС [7, 34]. У пациентов уже при ожирении 1-й степени наблюдались нарушения внутрисердечной гемодинамики, которые включали в себя изменение индексов сопротивления и пульсации при проведении ультразвукового исследования почечных артерий с дуплексным сканированием [29]. Наличие таких изменений следует учитывать при обследовании лиц с метаболическими нарушениями и начальными степенями ожирения.

Методом косвенной оценки состояния эндотелия служит определение содержания факторов в крови, повреждающих эндотелий, уровень которых ассоциируется с ЭД (рис. 2). К данным факторам относится микроальбуминурия (МАУ) [29]. В литературе обсуждаются данные и о роли МАУ как о проявлении ЭД. МАУ при патологических условиях часто коррелирует с поражением капиллярной стенки клубочка и последующей транскапиллярной потерей альбумина МАУ, характеризующая степень проницаемости эндотелия сосудов почек, имела тенденцию к повышению, и у лиц с 3-й степенью ожирения данный показатель превосходил норму [1].

Еще одним маркером эндотелиальной функции является содержание гомоцистеина в крови. Гомоцистеин имеет в своем составе SH-группы и обладает проокислительной активностью – при повышенном

уровне гомоцистеина в крови происходит его окисление, в процессе чего образуются свободные радикалы. Образовавшиеся при окислении гомоцистеина анионы O- и OH- запускают перекисное окисление липидов, что повреждает клетки эндотелия и способствует образованию окисленных липопротеидов плазмы. Гомоцистеин способен также нарушать нормальную продукцию NO эндотелием, снижая биодоступность NO из-за того, что происходит уменьшение синтеза последнего. Усиление перекисного окисления липидов при участии гомоцистеина приводит к снижению продукции NO и прямой деградации NO. Такое нарушение баланса системы NO, вследствие развития окислительного стресса, способствует усилению ЭД. Продукты аутоокисления гомоцистеина, которое протекает с образованием активных форм кислорода, способствуют формированию атеросклеротической бляшки путем повреждения эндотелиоцитов, нарушения целостности сосудистой стенки, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В исследовании у пациентов с ожирением уровень гомоцистеина имел тенденцию к повышению, но оставался в пределах нормальных значений [1].

Существенное воздействие на эндотелиальную функцию оказывает уровень в крови мочевой кислоты (МК). МК является источником свободнорадикального O₂. Повышенный ее уровень служит независимым фактором неблагоприятного прогноза при застойной сердечной недостаточности у взрослых. Наблюдается увеличение уровня МК при ранних

стадиях почечной недостаточности. Доказано, что уровень МК отражает степень дегенерации клеток [7].

Проспективное исследование продемонстрировало, что степень ЭД может быть полезна в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у лиц с имеющимся сосудистым заболеванием и без него [6]. На риск сердечно-сосудистых осложнений оказывают влияние АГ, высокий уровень холестерина и триглицеридов, провоспалительный статус и ИР, дисбаланс адипоцитокинов, а также малая физическая активность [35]. Из-за того, что ЭД представляет собой раннее проявление, она может обладать прогностическим значением [1].

Ожирение часто сопровождается артериальной гипертензией (АГ). Связь между гипертензией и ЭД сложная. Имеются различные взгляды на вопрос первичности ЭД при АГ [6, 36]. По данным одних авторов [37], ЭД, наблюдаемая при АГ, может являться следствием заболевания и представляется преждевременным старением сосудов вследствие длительного воздействия повышенного артериального давления. Другие ученые [36] считают, что нарушение ЭЗВД при АГ представляет собой первичный феномен, так как выявляется у потомков людей с эссенциальной гипертензией и не нормализуется при снижении артериального давления. При обследовании 3500 взрослых было обнаружено, что гипертензия чаще встречается у лиц с низкими показателями ЭЗВД [38].

Ожирение вносит вклад в повышение артериального давления через различные механизмы, которые нарушают функцию эндотелия. К таким факторам относится повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы. Ангиотензин-2 – один из основных гормонов РААС, снижает выработку NO, уменьшая активность eNOS [39]. Повышение активности симпатической нервной системы приводит к периферической вазоконстрикции, нарушает эндотелиальную функцию. АГ снижает биодоступность NO и способствует оксидативному стрессу вследствие стимуляции выработки активных форм кислорода и снижения антиоксидативного потенциала [6]. У людей с избыточной массой тела и ожирением часто увеличивается артериальная ригидность, что показано на моделях животных перед развитием АГ [40]. Исследования на грызунах продемонстрировали, что артериальная ригидность предшествовала АГ у мышей, которые получали диету, богатую жиром, фруктозой, а при отмене такой диеты наблюдалось уменьшение артериальной ригидности [41]. Способствовать увеличению артериальной жесткости может дисрегуляция адипокинов, которая способна вызывать различные механизмы воспаления сосудов, эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование сосудов [15]. Большая предрасположенность женщин к ожирению и резистентностью к инсулину к артериальной жесткости может объяснить их повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. J. Padilla et al. [42] в исследовании на мышах продемонстрировали половой диморфизм связанной с ожирением жесткости артерий при ожирении. У женщин жесткость артерий может связана с передачей сигналов

эстрогена через усиление активности эпителиального натриевого канала в эндотелиальных клетках, что может приводить к большей уязвимости женщин, чем мужчин.

Повышенный уровень холестерина ЛПНП, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – известные независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. ЛПНП способны нарушать эндотелиальную функцию при снижении биодоступности NO и понижении активности eNOS [7]. Холестерол ЛПВП приводит к снижению тонуса сосудов с помощью повышения биодоступности NO. ЛПВП снижают выработку молекул адгезии, улучшают целостность эндотелия, стимулируют миграцию и пролиферацию клеток [43]. Показано, что низкие концентрации ЛПВП увеличивают окислительный стресс, приводя к снижению биодоступности NO [11]. Обнаружено, что степень ожирения взаимосвязана с ЭД и ее маркерами. Кроме того, показано, что с увеличением степени ожирения наблюдается ухудшение липидного обмена, которое включало в себя повышение уровня триглицеридов [1].

Недавние результаты показали, что физические факторы коррелируют с окислительным стрессом. Поскольку ЭД и окислительный стресс играют существенную роль в развитии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, физические факторы могут иметь значительные последствия для профилактики этих заболеваний [44]. Ретроспективное исследование [45] продемонстрировало взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и физической активностью у людей с ожирением, изменение данных показателей (повышение ИМТ, снижение физической активности соответственно) сопровождалось повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

S. Boumiza et al. [46] изучали связь между матриксными металлопротеиназами (ММП), тканевым ингибитором металлопротеиназ (TIMPs) и ожирением, а также заболеваниями, связанными с ожирением. У 479 случайно выбранных участников, разделенных по индексу массы тела и статусу метаболического синдрома были измерены уровни матриксных ММП и TIMPs в плазме. Оценка эндотелиальной функции проводилась у лиц с ожирением, избыточным весом и отсутствием ожирения, с использованием лазерной доплеровской флоуметрии. Результаты показали, что уровни ММП-1, ММП-3 и ММП-9 коррелировали с несколькими параметрами, связанными с ожирением, включая индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление и эндотелиальнозависимый ответ. Это дает представление о возможности определения уровней ММП и TIMP в качестве клинических биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением.

Таким образом, представляется возможным сделать выводы о влиянии ожирения на ухудшение течения состояния эндотелия сосудов и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Развитие технологий и определение новых биомаркеров позволяет оценивать дисфункцию эндотелия и выявлять начальные изменения на пути развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением. Необходимы

дальнейшие исследования для изучения патогенетических механизмов нарушений функций эндотелия в патологических условиях при ожирении, что позволит улучшить состояние эндотелия сосудов и индивидуализировать профилактику ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний у данных пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 20–27. [Lyndina ML, Shishkin AN. Klinicheskie osobennosti jendotelial'noj disfunkcii pri ozhireнии i rol' faktora kurenija // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2018;17(2):20–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25.
2. Kwaija IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // *Biomolecules*. 2020; 10(2):291. Doi: 10.3390/biom10020291.
3. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M Koenen, MA Hill, P Cohen, JR Sowers // *Circ Res*. 2021;128(7):951–968. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.
4. Ait-Aissa K, Nguyen QM, Gabani M, Kassan A, Kumar S, Choi S, Khataei AA, Sahyoun A. TM, Chen Ch, Kassan M. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy // *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):136. Doi: 10.1186/s12933-020-01107-3.
5. Лындина М. Л., Шишкин А. Н., Тесля О. В. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Вестн. СПбГУ. Сер.: 11. Медицина. – 2014. – № 3. – С. 56–64. [Lyndina ML, Shishkin AN, Teslya OV. Osobennosti ranney diagnostiki endotelialnoy disfunktsii u bolnykh s metabolicheskim sindromom // Vestnik SPBGU 11 Meditsina. 2014;(3):56–64. (In Russ.)].
6. Мустафаева А. Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома // Казан. мед. журн. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 784–791. [Mustafaeva AG. Vzaimosvjaz' jendotelial'noj disfunkcii i razvitiya oslozhnenij metabolicheskogo sindroma. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2018;99(5):784–791. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/KMJ2018-784.
7. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б., Жестяникова Е. И. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей // *Medicine: theory and practice*. – 2019. – № 4. – С. 35–41. [Smirnova NN, Kuprienko NB, Zhestjannikova EI. Jendotelial'naja disfunkcija pri ozhireнии u detej. Medicine: theory and practice. 2019;(4):35–41. (In Russ.)].
8. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей / Е. В. Постникова, И. Е. Смирнов, О. И. Маслова, Л. С. Намазова-Баранова // *Росс. педиатр. журн.* – 2013. – № 5. – С. 36–40. [Postnikova EV, Smirnov IE, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie endotelialnoy disfunkcii v formirovanii ozhireния u detej. Rossiyskij pediatricheskij zhurnal. 2013;(5):36–40. (In Russ.)].
9. Шляхта Е. В., Негода С. В., Конради А. О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // *Рос. кардиолог. журн.* – 2016. – № 4 (132). – С. 7–13. [Shlyhta EV, Negoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, Chumakova GA. Konceptiya novyh nacionalnykh klinicheskikh rekomendacij po ozhireнию // Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal. 2016;4(132):7–13. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
10. Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, Patibandla S, Zalos GI, Smith K, Schenke WH, Csako G, Wacławiw MA, Cannon RO. Relation of Endothelial Function to Cardiovascular Risk in Women With Sedentary Occupations and Without Known Cardiovascular Disease // *The Am Coll of Cardiol*. 2008;102(3):348–352. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.03.069.
11. Чусова Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции при ожирении // *Международ. студ. науч. вестн.* – 2019. – № 5(2). – С. 67. [Chusova NA. Rol' jendotelial'noj disfunkcii pri ozhireнии. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2019;5(2):67. (In Russ.)].
12. Engin AB, Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. Obesity and Lipotoxicity // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017:345–379. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5.
13. Mohamed AA, Shousha WGH, Zaki ME, El-Bassyouni HT, El-Hanafi H, Abdo SM. Inflammatory and endothelial dysfunction indices among Egyptian females with obesity classes I-III // *Biosci Rep*. 2020;40(9):1-8. Doi: 10.1042/BSR20192910.
14. Параметры эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела / А. М. Мкртымян, Е. В. Бирюкова, Н. В. Маркина, М. А. Гарбузова // *Ожирение и метаболизм*. – 2008. – № 1. – С. 18–22. [Mkrtymyan AM, Biryukova EV, Markina NV, Garbuzova MA. Parameters of endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with metabolic syndrome before and after weight loss. Ozhireние i metabolizm. 2008;(1):18–22. (In Russ.)].
15. Para I, Albu A, Porojan MD. Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity // *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):653. Doi: 10.3390/medicina57070653.
16. Singh M, Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators // *Int Rev Immunol*. 2019; 38(4):157–171. Doi: 10.1080/08830185.
17. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(12):7265–7270. Doi: 10.1073/pnas.1133870100.
18. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α // *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(2):341–348. Doi: 10.1210/je.2018-00512.
19. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения / А. Ю. Рябченко, А. М. Долгов, Е. Н. Денисов, Н. Г. Гуманова // *Невролог. вестн.* – 2014. – № 1. – С. 34–37. [Rjabchenko AJu, Dolgov AM, Denisov EN, Gumanova NG. Rol' oksida azota i jendotelina-1 v razvitii ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrashhenija. Nevrologicheskij vestnik. 2014;1:34–37. (In Russ.)].
20. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – № 16 (1). – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishhev NN, Vlasov TD. Jendotelial'naja disfunkcija i ee osnovnye markery. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2017;(16(1)):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
21. Schinzari F, Cardillo C. Intracacies of the endothelin system in human obesity: role in the development of complications and potential as a therapeutic target // *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(9):563–569. Doi: 10.1139/cjpp-2019-0651.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014;6(10). Doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

23. Mahdi A, Kövamees O, Pernow J. Improvement in endothelial function in cardiovascular disease - Is arginase the target? // *Int J Cardiol.* 2020;(301):207–214. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.
24. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity // *Adv Exp Med Biol.* 2017;(960):345–379. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15.
25. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: Adipogenesis, insulin, and hypoxia // *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism.* 2011;(300):877–885. Doi: 10.1152/ajpendo.00626.2010.
26. Panzhinskiy E, Ren J, Nair S. Protein tyrosine phosphatase 1B and insulin resistance: Role of endoplasmic reticulum stress/reactive oxygen species/nuclear factor kappa B axis // *PLoS One.* 2013;8. Doi: 10.1371/journal.pone.0077228.
27. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function // *European Heart Journal.* 2012;(33):829–837. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
28. Avci E, Karabulut A, Alp AG, Baba B, Bilgi C. Crucial markers showing the risk of coronary artery disease in obesity: ADMA and neopterin // *J Med Biochem.* 2020;39(4):452–459. Doi: 10.5937/jomb0-24683.
29. Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности // *Juvenis Jscientia.* – 2018. – № 2. – С. 9–12. [Lyndina ML, Shishkin AN. Sosudistye narusheniya pri ozhireni: faktory riska i klinicheskie osobennosti. *Juvenis Jscientia.* 2018;(2):9–12. (In Russ.)].
30. Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto Sh, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Han Y, Kihara Y, Hida E, Chayama K, Goto Ch, Yusoff FM, Nakashima A, Higashi Y. Association of Body Mass Index with Endothelial Function in Asian Men // *Int J Cardiol.* 2021;(324):186–192. Doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.029.
31. Peterson SJ, Shapiro JJ, Thompson EL, Singh Sh, Liu L, Weingarten JA, O'Hanlon K, Bialczak A, Bhesania SR, Abraham NG. Oxidized HDL, Adipokines, and Endothelial Dysfunction: A Potential Biomarker Profile for Cardiovascular Risk in Women with Obesity // *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(1):87–93. Doi: 10.1002/oby.22354.
32. Esposito J, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, Giannetti G, Giugliano D. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(9):3676–3679. Doi: 10.1210/jc.2006-0851.
33. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, Giannetti G, Giugliano D. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;(91):3676–3679. Doi: 10.1210/jc.2006-0851.
34. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Толщина эпикардального жира как инструмент прогнозирования осложненного ожирения // *Journal of Biomedical Technologies.* – 2015. – № 2. – С. 49–58. [Druzhilov MA, Kuznetsova TJu. Tolshhina jepikardial'nogo zhira kak instrument prognozirovaniya oslozhnennogo ozhireniya // *Journal of Biomedical Technologies.* 2015;(2):49–58. (In Russ.)]. Doi: 10.15393/j6.art.2015.3261/
35. Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finer N, Whincup P, Lawlor DA, Smith GD, Sattar N, Deanfield JE. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children // *European Heart Journal.* 2010;31(24):3063–3072. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq355.
36. Watanabe S, Tagawa T, Yamakawa K, Shimabukuro M, Ueda S. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans // *Arterioscleros. Thrombos. Vasc. Biol.* 2005;(25):2376–2383. Doi: 10.1161/01.ATV.0000187465.55507.85.
37. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation.* 2007;(115):1285–1295. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
38. Hijmering ML, Stroes ESG, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, and Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation // *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(4):683–688. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01786-7.
39. Loot AE, Schreiber JG, Fisslthaler B, Fleming I. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase // *Journal of Experimental Medicine.* 2009;206(13):2889–2896. Doi: 10.1084/jem.20090449.
40. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, Eckardstein AV. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport // *Atherosclerosis.* 2002;161(1):1–16. Doi: 10.1016/s0021-9150(01)00651-7.
41. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity // *International Journal of Obesity.* 2006;(30):1041–1049. Doi: 10.1038/sj.ijo.0803397.
42. Padilla J, Woodford ML, Lastra-Gonzalez G, Martinez-Diaz V, Fujie Sh, Yang Y, Lising A. MC, Ramirez-Perez FI, Aroor AR, Morales-Quinones M, Ghiaione Th, Whaley-Connell A, Martinez-Lemus LA, Hill MA, Manrique-Acevedo C. Sexual Dimorphism in Obesity-Associated Endothelial Activity and Stiffening in Mice. 2019;160(12):2918–2928. Doi: 10.3390/medicina57070653.
43. Toth PP. Activation of intracellular signaling systems by high-density lipoproteins // *Journal of Clinical Lipidology.* 2010;4(5):376–381. Doi: 10.1016/j.jacl.2010.08.011.
44. Man AWC, Li H, Xia N. Impact of Lifestyles (Diet and Exercise) on Vascular Health: Oxidative Stress and Endothelial Function // *Oxid Med Cell Longev.* 2020;1–22. Doi: 10.1155/2020/1496462.
45. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // *Circulation.* 2006;(113):499–506. Doi: 10.1056/NEJM199711203372102.
46. Boumiza S, Chahed K, Tabka Z, Jacob M, Norel X, Ozen G. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity // *Sci Rep.* 2021;11(1):20052. Doi: 10.1038/s41598-021-99577-2.

Информация об авторах

Шишкин Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Князева Алена Игоревна – аспирант кафедры факультетской терапии Медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: st030951@student.spbu.ru.

Authors information

Shishkin Aleksandr N. – MD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Kniazeva Alena I. – Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: st030951@student.spbu.ru.

УДК 616.13-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-12-19

А. В. КЕБРЯКОВ¹, А. В. СВЕТЛИКОВ^{1, 2}, Т. Х. ГАМЗАТОВ¹,
А. С. ШАПОВАЛОВ¹, Г. Г. ХУБУЛАВА³, В. А. КАЩЕНКО^{1, 2},
В. А. РАТНИКОВ^{1, 2}

Изолированная пластика глубокой бедренной артерии в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия
194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

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

Статья поступила в редакцию 23.05.22 г.; принята к печати 12.08.22 г.

Резюме

При хронической артериальной недостаточности нижних конечностей глубокая бедренная артерия играет существенную роль в компенсации кровообращения за счет развитых коллатеральных ветвей, которые в условиях окклюзированной поверхностной бедренной артерии берут на себя основную функцию в кровоснабжении всей конечности. Хирургическая пластика глубокой бедренной артерии, профундопластика, зарекомендовала себя как операция с результатами по долгосрочной проходимости, значительно превосходящие шунтирующие операции на бедренно-подколенно-берцовом сегменте, а также эндоваскулярные операции. Однако клиническая эффективность изолированной пластики глубокой бедренной артерии, в особенности в случае критической ишемии, зачастую ставится под сомнение. На данный момент нет инструментальных методов, позволяющих предоперационно достоверно оценить качество коллатералей в бассейне глубокой бедренной артерии. В статье представлен обзор литературных данных о способах улучшения эффективности профундопластики путем различных технических модификаций, представлена роль баллонной ангиопластики и стентирования глубокой бедренной артерии, описаны существующие методы предоперационной оценки эффективности изолированной профундопластики.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей, глубокая бедренная артерия, профундопластика, баллонная ангиопластика

Для цитирования: Кебрияков А. В., Светликов А. В., Гамзатов Т. Х., Шаповалов А. С., Хубулава Г. Г., Кащенко В. А., Ратников В. А. Изолированная пластика глубокой бедренной артерии в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):12–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-12-19.

UDC 616.13-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-12-19

A. V. KEBRIAKOV¹, A. V. SVETLIKOV^{1, 2}, T. Kh. GAMZATOV¹,
A. S. SHAPOVALOV¹, G. G. KHUBULAVA³,
V. A. KASHCHENKO^{1, 2}, V. A. RATNIKOV^{1, 2}

Isolated deep femoral artery plasty in the management of peripheral arterial disease

¹ North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia
4, Kultury str., Saint Petersburg, Russia, 194291

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
7-9, Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russia, 199034

³ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: kebriakov@gmail.com

Received 23.05.22; accepted 12.08.22

Summary

In chronic lower limb ischemia, the deep femoral artery plays a significant role in compensating for blood circulation due to the developed collateral branches providing the blood supply to the entire limb when a superficial femoral artery occluded.

Surgical plasty of the deep femoral artery, profundaplasty, has been established as a technique having long-term patency results, significantly superior to bypass operations on the femoral-popliteal-tibial segment, as well as endovascular operations. However, the clinical effectiveness of isolated deep femoral artery is often questioned, especially in patients with critical ischemia. Nowadays there are no instrumental methods to reliably assess the quality of collaterals preoperatively. The article provides an overview of published data concerning different methods of profundaplasty improving effectiveness of surgical strategy through various technical modifications. Also it is introduced the role of the plain balloon angioplasty and stenting of the deep femoral artery. It also describes existing methods for isolated profundaplasty effectiveness preoperative evaluation.

Keywords: *peripheral atherosclerosis, chronic lower limb ischemia, deep femoral artery, profundaplasty, plain balloon angioplasty*

For citation: *Kebriakov A. V., Svetlikov A. V., Gamzatov T. Kh., Shapovalov A. S., Khubulava G. G., Kashchenko V. A., Ratnikov V. A. Isolated deep femoral artery plasty in the management of peripheral arterial disease. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(3):12–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-12-19.*

Введение

Периферический атеросклероз – широко распространенное заболевание, которое с течением времени охватывает все большее число людей. За последнее десятилетие число пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА) увеличилось примерно на 13 % в развитых странах [1]. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОАСНК) занимает одно из ведущих мест по распространенности среди ЗПА и в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем среди хирургических методов лечения сосудистых заболеваний [2]. В 2018 г. в России выполнено более 30 000 операций на аортоподвздошном сегменте и артериях нижних конечностей, что примерно на 30 % больше, чем в 2014 г. [3]. Аналогичная тенденция характерна также для США и стран Европы [1].

Однако результаты лечения больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей (ХАН) нельзя назвать удовлетворительными [1]. Смертность после ампутации увеличивается с каждым годом и через 2 года может достигать 50 % [4]. Требуется оптимизация лечебной тактики и поиск новых хирургических методов лечения, снижающих риск ампутации и повышающих качество и продолжительность жизни больных.

Окклюзия поверхностной бедренной артерии (ПБА) встречается до 50 % среди всех поражений артерий других локализаций в нижних конечностях [5]. При окклюзионном типе поражения жизнеспособность конечности зависит от коллатерального кровообращения и степени его развития. По мнению ряда авторов [5], ключевое значение в коллатеральном кровообращении в нижней конечности имеет функциональное состояние глубокой бедренной артерии (ГБА). Атеросклеротическое поражение ГБА в сочетании с окклюзионным поражением на любом из уровней подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегментов сопровождается декомпенсацией кровообращения [6]. Напротив, сохранение интактной ГБА во многих случаях определяет меньшую выраженность симптомов ишемии и сохранение функции конечности [6].

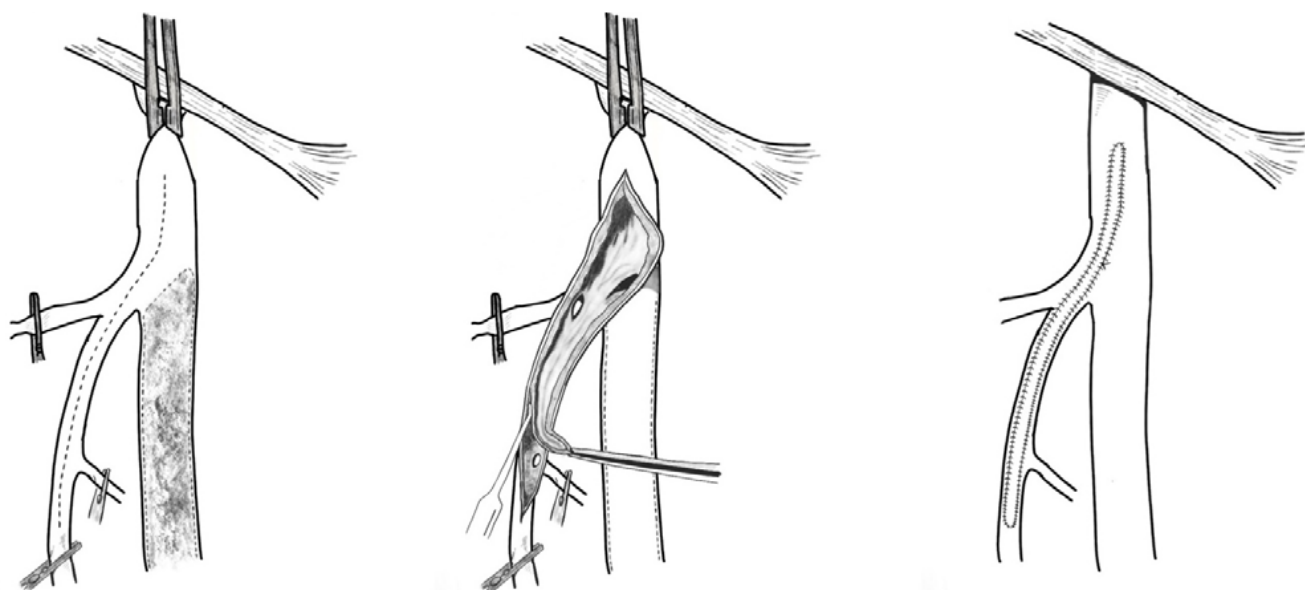
Хирургическое лечение ГБА в настоящее время является общепринятым методом лечения ишемии нижних конечностей. Однако роль операций на ГБА при реваскуляризации нижних конечностей до конца не определена, и нет четких показаний к их выполнению [7–9]. К концу XX в. в связи с развити-

ем чрескожных эндоваскулярных методов лечения, внимание мирового сообщества сосудистых хирургов переключилось на методы эндоваскулярного и гибридного восстановления кровотока через бедренно-подколенный сегмент. В литературе недостаточно данных для включения в рекомендации атеросклеротическое поражение ГБА и методы их коррекции, определения четкого места профундопластики в сосудистой хирургии [10].

Цель статьи – представить обзор литературных данных о способах улучшения эффективности профундопластики путем различных технических модификаций, осветить роль баллонной ангиопластики и стентирования глубокой бедренной артерии, описать существующие методы предоперационной оценки эффективности изолированной профундопластики.

Со второй половины XX в. было предложено несколько различных методов устранения поражений ГБА. Наиболее распространенным и эффективным методом хирургии ГБА остается профундопластика – эндартерэктомия ГБА с переходом на общую бедренную артерию (ОБА) с пластикой аутовенозной заплатой. Профундопластика может выполняться и как самостоятельная операция, и в сочетании с реваскуляризацией аортоподвздошного, бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов. В литературе профундопластику, выполненную как самостоятельную операцию, называют «изолированной профундопластикой» [11–13].

Первая тромбэндартерэктомия ГБА была выполнена 23 июля 1953 г. американским сосудистым хирургом N. Freeman в больнице Сан-Франциско [14]. Пациентка 59 лет с диабетом поступила с жалобами на перемежающуюся хромоту, боль в покое и онемение стопы. После операции боль в покое полностью купировалась, а перемежающаяся хромота больше не беспокоила. Больная умерла в 1980 г. от острой цереброваскулярной недостаточности [14]. F. Leeds был близким коллегой N. Freeman, впоследствии он задокументировал этот клинический случай и вместе с R. Gilfillan написал в 1961 г. первую статью о значении ГБА в купировании ишемии конечностей [15]. В лондонском госпитале P. Martin поддерживал связь с F. Leeds по переписке и с энтузиазмом воспринял описанное им клиническое наблюдение. В последующем он с группой коллег активно занимался вопросами изолированной реваскуляризации конеч-



Техника профундопластики, предложенная P. Martin в 1968 г. (авторский рисунок)
 Profundaplasty technique proposed by P. Martin in 1968 (author's figure)

ности через ГБА, ее значения в купировании ишемии конечности, методов оценки гемодинамики в периоперационном периоде [11]. Считается, что именно P. Martin et al. впервые подробно описали методику эндартерэктомии с аутовенозной пластикой ОБА и ГБА в том виде, в каком она принята в настоящее время, и подтвердили ее эффективность [11].

Согласно методике, предложенной в 1968 г. P. Martin et al., выполняется артериотомия ОБА с переходом на ГБА до уровня окончания атеросклеротического поражения, после чего выполняется прямая эндартерэктомия, а затем в артериотомическое отверстие вшивается аутовенозная заплата. Этот метод приобрел наибольшую популярность и получил множество названий, например: профундопластика по типу «хоккейной клюшки», «банана» или «бумеранга» (рисунок) [16].

Среди других модификаций следует выделить методику расширенной профундопластики, предложенную R. Berguer и L. Cotton в 1973 г., а затем модифицированную L. Cotton и V. Roberts в 1975 г. По мнению авторов, атеросклеротический процесс в ГБА чаще распространяется дистальнее устья и проксимальной части ГБА, что иногда трудно распознать на ангиограммах [17]. Авторы предлагают выполнять эндартерэктомию и пластику ГБА примерно в 5–15 см от уровня отхождения [17, 18]. В зависимости от длины профундопластику принято подразделять на короткую (менее 2 см); стандартную (менее 8 см или дистальнее отхождения латеральной артерии, огибающей бедренную кость, до уровня начала первой перфорантной ветви); и расширенную (более 8 см или дистальнее первой перфорантной ветви) [11]. Последующая модификация отличается от оригинала тем, что этап эндартерэктомии ГБА не выполняется, что объясняется отсутствием в данном случае риска расслоения дистального края интимы и последующих осложнений [18]. Кроме того, это значительно облегчает и ускоряет непосредственно саму операцию [18].

Среди материала для заплат, помимо аутоины, может быть использован синтетический материал или собственная стенка ПБА. Однако синтетическая заплата может стать следствием инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [19]. Кроме того, результаты долгосрочной проходимости хуже при использовании синтетического материала [19]. По данным ряда авторов [20], использование аутогенной стенки ПБА в качестве материала для заплат после выполненной из нее эндартерэктомии обеспечивает результаты проходимости оперированного сегмента, аналогичные результатам при использовании аутовенозного материала. Более того, при таком подходе можно сохранить большую подкожную вену (БПВ) для возможных хирургических вмешательств в будущем. Однако использование ПБА в качестве материала пластического заплаты связано с необходимостью пересечения ПБА, что исключает возможность проведения эндоваскулярных операций на этой артерии для восстановления ее проходимости в последующем. Таким образом, использование аутоины в качестве заплаты в настоящее время остается методом выбора [12, 19]. В последнее десятилетие возросла популярность аллогенных трансплантатов, в частности, бычьего перикарда. Отмечается относительно низкий риск инфекционных осложнений (2 %), при этом возможно сохранение БПВ [21].

Профундопластика в настоящее время остается «золотым стандартом» среди реконструктивных операций на ГБА. Однако для пациентов с высоким хирургическим риском методом выбора может быть эндоваскулярное лечение ГБА – баллонная ангиопластика (БАП) или стентирование [21–23]. В эту группу входят пациенты с выраженным рубцовым процессом в паховой области, когда оперативный доступ может быть затруднен и связан с высоким риском развития инфекционных осложнений (после многократных предшествующих оперативных вмешательств, часто осложненных инфекционным процессом; после курсов лучевой терапии) [16, 22, 24].

К этой же категории относятся пациенты с высоким операционным риском, когда профундопластика или шунтирование противопоказаны из-за тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе кардиологического профиля [22].

К. Donas et al. [22] выполняли БАП ГБА по методике «cross-over» с доступом через контралатеральную ОБА. Авторы отмечают 100 %-й технический успех и приемлемые результаты в среднесрочном периоде наблюдения. Показанием к операции было наличие стеноза ГБА более 50 %. При этом уровень поражения ГБА от начала до первой перфорантной ветви рассценивали как проксимальный, а между первой и второй перфорантными ветвями интерпретировали как средний уровень поражения. В качестве баллонных катетеров в исследовании использовали комплаентные баллонные катетеры без лекарственного покрытия диаметром от 3 до 6 мм и длиной 40–150 мм.

Значение стентирования ГБА в увеличении отдаленной проходимости после БАП ГБА не изучено. Имплантация стента в ГБА может существенно осложнить возможные последующие открытые оперативные вмешательства на ГБА. К. Donas et al. [22] в своем исследовании выполняли стентирование ГБА при возникновении гемодинамически значимой диссекции интимы ГБА после БАП, что имело место в 3 случаях из 15 выполненных БАП. При этом использовали саморасширяющиеся нитиновые стенты диаметром 4 и 6 мм и длиной от 40 до 80 мм [22]. За период наблюдения у 1 из пациентов возникла деформация стента с тромбозом ГБА, установленного в проксимальном отделе. Вероятно, это осложнение возникло из-за расположения стента в месте сгибания бедра. По этой же причине многие хирурги отказываются от стентирования ГБА. Однако предполагается, что у большинства пациентов точка сгибания бедра расположена проксимальнее, ближе к наружной подвздошной артерии [22].

Эффективность профундопластики не подвергается сомнению при ХАН на стадии перемежающейся хромоты [25]. Клиническое улучшение отмечается в среднем более чем в 70 % случаев, независимо от состояния коллатерального кровотока и дистального оттока [7, 18, 20].

Однако результаты операции по поводу хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК) противоречивы [26, 27]. Н. Savolainen [28] отмечает, что в его исследовании не было ни одного случая заживления трофических изменений после выполнения профундопластики. D. Rollins et al. [11], напротив, отмечали высокую эффективность профундопластики при наличии трофических язв (заживление в 53 % случаев), в то время как заживление некрозов отмечено только в 35 % случаев. К. Ouriel et al. [29] опубликовали результаты, согласно которым, пациентам после профундопластики с трофическими изменениями удалось избежать ампутации в 80 % случаев, а с болью в покое – в 82 % случаев.

Несмотря на неоднозначный клинический результат, проходимость реконструированной ГБА в отдаленном послеоперационном периоде в несколько раз выше, чем проходимость дистального шунта, а так-

же бедренно-подколенного шунта после повторных реконструкций [9, 30–32]. Сообщается о первичной проходимости после эндартерэктомии ОБА и ГБА с аутовенозной пластикой более 95 % в течение 5 лет [33]. При этом летальность в послеоперационном периоде составляет до 1 % [34]. Первичная проходимость дистального аутовенозного шунта, по данным литературы, снижается до 63 %, а в некоторых исследованиях – до 29 % в течение 5 лет [35]. Хотя шанс сохранения конечности при шунтировании намного выше и может достигать 97 % в течение 5 лет, из-за повторных вмешательств, которые требуются при ретромбозах шунта, общая 5-летняя выживаемость составляет около 50 % [35]. Отдаленная выживаемость после изолированной профундопластики выше и составляет около 77 % в течение 5 лет [34]. Кроме того, хирургический риск сравнительно выше после шунтирования и составляет более 2 % [34]. Аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование, по сравнению с дистальным шунтированием, имеет лучшие результаты по проходимости, но часто у больных с ХИУПК бедренно-подколенный сегмент непригоден для дистального анастомоза. Эндоваскулярное лечение связано с более низкими периоперационными рисками, но результаты в отношении долгосрочной проходимости уступают хирургическому лечению, требуя повторных вмешательств и ставя под угрозу сохранение конечности [36].

В литературе сведения о роли эндоваскулярного лечения больных с атеросклеротическим поражением ГБА немногочисленны и противоречивы [22]. Согласно многочисленным сообщениям, БАП ГБА оказалась операцией с высоким техническим успехом (90–100 %) и низким риском осложнений [22]. В периоперационном периоде не описано ни одного случая тяжелого осложнения, в том числе жизнеугрожающего кровотечения, инфаркта миокарда или летального исхода, а среди малых осложнений наиболее частым является гематома на стороне пункционного доступа (6–20 %), которая, как правило, разрешается консервативно [37, 38].

Результаты после БАП ГБА в раннем послеоперационном периоде сопоставимы с таковыми после профундопластики [37]. Однако отдаленная проходимость оперированного сегмента уступает результатам хирургической профундопластики. В исследовании К. Donas et al. [22] первичная и вторичная проходимость после БАП ГБА в течение 3 лет составила 80 и 86,7 % соответственно. При этом рестеноз до 50 % отмечен у 13,3 % больных по данным контрольного дуплексного сканирования в течение первых 24 месяцев [22]. В настоящее время нет исследований по использованию баллонных катетеров с лекарственным покрытием для БАП ГБА.

В нескольких исследованиях сообщается, что БАП ГБА является безопасным и эффективным методом лечения ХАН, в том числе ХИУПК [38]. К. Donas сообщает о заживлении малых трофических язв в 93,3 % случаев после БАП ГБА при средней продолжительности наблюдения 29,2 месяца [1]. J. Silva et al. [38] удалось сохранить конечность в 94 % случаев после выполнения БАП ГБА. Напротив, по данным

исследования P. Dick et al. [39], БАП ГБА не приводит ни к гемодинамическому, ни к клиническому улучшению при ХИУПК с трофическими нарушениями, но операция может быть эффективной при наличии боли в покое.

Обсуждение

В настоящее время отсутствуют достоверные критерии, по которым можно было бы прогнозировать эффективность профундопластики, особенно у больных с ХИУПК.

R. Malgor et al. [34] представили многофакторный анализ, который показал достоверную взаимосвязь между категорией ХАН по классификации R. Rutherford, классификации TASC II и клиническим исходом после профундопластики. Наиболее значимыми предикторами потери конечности или повторного вмешательства были 5-я категория ХАН (с малыми трофическими изменениями) с поражениями TASC D и 6-я стадия ХАН (с большими трофическими изменениями) независимо от поражения TASC. Напротив, у пациентов с 5-й категорией ХАН и поражениями TASC от А до С изолированная профундопластика может быть клинически эффективна.

Ангиографическое исследование коллатерального сообщения ветвей ГБА с артериями подколенного и берцового сегментов имеет одно из решающих значений для прогнозирования эффективности профундопластики. J. Fernandes et al. [40] обнаружили прямую корреляцию между хорошим сообщением и успешным клиническим исходом. C. Anderson et al. [41] указали, что для успешной реваскуляризации необходимо наличие проходимой большой нисходящей ветви ГБА, которая анастомозирует с коленчатой ветвью подколенной артерии (ПкА). R. Stoney отметил, что повреждение коллатеральных ветвей проксимальнее уровня проходимой ПкА связано с неблагоприятным клиническим исходом после профундопластики [42]. R. Mitchell et al. [12] отметили, что облитерирующее поражение коллатеральных ветвей ГБА на любом из уровней (дистальный отдел ГБА, средний отдел бедра, геникулярная область) имеет неблагоприятное прогностическое значение, а наличие ангиографических признаков непораженной коллатеральной системы ГБА является предиктором благоприятного клинического исхода после профундопластики в 90 % случаев. W. Morris-Jones и C. Jones [43] выявили наиболее достоверную разницу в качестве коллатералей ГБА на бедре между ангиограммами пациентов с перемежающейся хромотой и ХИУПК. Анатомические характеристики ГБА могут также влиять и на долгосрочную проходимость после операций на подвздошно-бедренном сегменте. Как известно из закона Хагена – Пуазейля, поток и сопротивление зависят от длины и диаметра. Таким образом, чем больше ветвей имеет ГБА, тем меньше сопротивление для кровотока и лучше отток. В исследовании N. Balasundaram et al. [44] наличие у ГБА более пяти ветвей диаметром более 2 мм явилось независимым статистически достоверным предиктором долгосрочной проходимости после операций на подвздошно-бедренном сегменте, в том числе и после

феморопрофундопластики. Для оценки состояния артериального русла МСКТ-ангиография в настоящее время отодвинула прямую рентгеноконтрастную ангиографию с позиции «золотого стандарта», за исключением случаев, когда у пациента имеются противопоказания для проведения МСКТ, к которым относятся аллергическая реакция на йодсодержащие препараты, почечная недостаточность [45].

По данным ряда авторов [12], статус ПкА коррелирует с результатами после профундопластики. L. Cotton и V. Roberts установили положительный клинический эффект после операции в 87 % случаев при проходимой ПкА, в то время как при окклюзированной или критически стенозированной ПкА операция сопровождалась клиническим успехом только в 33 % случаев [29]. T. David и A. Drezner [42] выявили менее резкое значение проходимой ПкА для положительного результата после профундопластики, сообщив о клиническом улучшении в 93 % случаев при проходимой ПкА и в 72 % при окклюзированной ПкА.

R. Fugger et al. [46] не обнаружили взаимосвязи между проходимой ПкА и эффективностью профундопластики, но количество проходимых большеберцовых артерий показало прогностическое значение. W. Morris-Jones и C. Jones получили прямо пропорциональные результаты в зависимости от количества проходимых артерий в голени [43]. K. Miksic и B. Novak [21] выявили тесную взаимосвязь между, как минимум, одной проходимой большеберцовой артерией и положительным клиническим эффектом после профундопластики. K. Varty et al. [37] определили балльную систему градаций от 0 до 6 баллов для оценки русла оттока на голени, где каждой большеберцовой артерии было присвоено следующее число баллов: полностью проходима – 2 балла; с поражениями, но проходимыми – 1 балл; окклюзия – 0 баллов. Авторы пришли к выводу, что эта оценочная шкала является более чувствительным предиктором клинического исхода, чем наличие проходимой ПкА [37]. По результатам исследования, во всех случаях отсутствия клинического улучшения после восстановления проходимости ГБА максимальный балл составил 15. В то же время при наличии одной проходимой большеберцовой артерии клиническое улучшение было достигнуто в 77 % случаев [37]. В исследовании K. Donas et al. [22] заживление трофических язв было достигнуто у 5 из 6 пациентов, при этом среднее число проходимых большеберцовых артерий в исследовании составило 1,8.

R. Mitchell et al. [12] определили следующие предикторы клинически успешной профундопластики на основании ангиографических признаков: 1) минимальное окклюзионное поражение дистального отдела ГБА; 2) хорошо развитое коллатеральное кровообращение; 3) минимальное окклюзионное поражение большеберцовых артерий. Другие авторы [12] выделяют среди ангиографических критериев оценки оттока подколенного и берцового сегментов следующие градации: 1) хорошее – проходимость ПкА и две или три большеберцовые артерии; 2) средняя – проходимость ПкА и одна большеберцовая артерия; 3) плохой – окклюзия или стеноз ПкА более 75 %.

Установлено, что измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в предоперационном периоде не имеет значимого прогностического значения для оценки эффективности профундопластики, поскольку отражает суммарное сопротивление кровотоку в конечности, вызванное обструктивным поражением, не определяя локализацию уровня окклюзии [7, 15]. Однако имеются данные о прогностически благоприятном исходе профундопластики при таких гемодинамических параметрах, как лодыжечное систолическое давление выше 40 мм рт. ст. и ЛПИ более 0,25 в состоянии покоя [12]. ЛПИ часто не увеличивается в раннем послеоперационном периоде, что не всегда отражает клинический исход [13]. По некоторым данным, ЛПИ в раннем послеоперационном периоде повышался в 45 % случаев [7]. Увеличение ЛПИ в послеоперационном периоде значимо коррелирует с клиническим улучшением после операции [7]. Как правило, ЛПИ увеличивается на 0,10–0,015 у пациентов с положительным клиническим эффектом после профундопластики [11, 12]. По данным С. Boren et al. [20], повышение ЛПИ более 0,10 в раннем послеоперационном периоде наблюдалось у 69 % больных с клиническим улучшением.

Величина сегментарного давления является одним из предикторов эффективности профундопластики, поскольку позволяет определить локализацию и протяженность обструктивного поражения и, таким образом, дает представление о резистентности коллатералей на каждом из уровней [7]. Сегментарное давление измеряется на уровне лодыжек, выше и ниже коленного сустава и в проксимальном отделе бедра [11]. С. Boren et al. [20] рассчитали несколько индексов, основанных на соотношениях показателей сегментарного давления на каждом из уровней. Индекс подколенного градиента, позже переименованный в глубокобедренно-подколенный коллатеральный индекс (ГБПКИ), отражает фракционное падение давления на уровне коленного сустава и рассчитывается по формуле: $(ВК - НК) / ВК$, где ВК – давление выше колена; а НК – давление ниже колена. ГБПКИ оказался наиболее значимым предиктором сохранения конечности в послеоперационном периоде – чем выше показатель, тем меньше вероятность клинического успеха после профундопластики. Таким образом, слабо представленные коленные коллатерали связаны с высоким сопротивлением кровотоку, что, как следствие, выражается в сильном перепаде давления выше и ниже колена и высоких значениях ГБПКИ [20]. В группе пациентов с клиническим улучшением после профундопластики среднее значение ГБПКИ составило 0,18 по сравнению с группой, в которой операция не спасла конечность, где среднее значение ГБПКИ составило 0,46. Однако следует отметить, что в данном исследовании эта корреляция была статистически значимой только в группе с комбинированным восстановлением подвздошного сегмента, в отличие от группы, где выполнялась изолированная профундопластика [20]. В исследовании D. Rollins et al. [11] ГБПКИ был предиктором сохранения конечности в 10 (91 %) из 11 случаев, если его значение было меньше 0,19. При этом значение индекса коррели-

ровало с показаниями к операции. Некоторые авторы руководствовались ГБПКИ при отборе пациентов для профундопластики, считая среднее значение 0,3 хорошим предиктором адекватного коллатерального сообщения ГБА и артерий голени [22]. ГБПКИ был предложен почти 40 лет назад как предиктор эффективности профундопластики, но не был адаптирован для широкого использования.

Заключение

Основной проблемой, с которой приходится сталкиваться при выборе профундопластики как метода изолированной реваскуляризации конечности, является непредсказуемая эффективность вмешательства, особенно у пациентов с трофическими изменениями. Несмотря на многочисленные сообщения в литературе об эффективности изолированной профундопластики, место этого вида операции в лечении ХИНК до сих пор не определено. Однако изолированная профундопластика имеет явные преимущества перед шунтированием или эндоваскулярными операциями с точки зрения долгосрочной проходимости, сохранения конечности и выживаемости. Поэтому важно определить четкие показания к выполнению профундопластики, провести правильный отбор больных путем поиска и разработки методов оценки качества коллатералей в конечности, разработать новые методики профундопластики для улучшения результатов операции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Spoden M, Nimptsch U, Mansky T. Amputation rates of the lower limb by amputation level - observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015 // *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):8. Doi:10.1186/s12913-018-3759-5.
2. Светликов А. В., Ишпулаева Л. Э. Современная стратегия улучшения отдаленных результатов хирургического лечения заболеваний периферических артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 23–31. [Svetlikov AV, Ishpulaeva LE. Modern strategy to improve remote results of surgical treatment of peripheral artery disease. *Angiol Sosud Khir*. 2020;26(4):23–31. (In Russ.)]. Doi: 10.33529/ANGIO2020423.
3. Покровский А. В., Головюк А. Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году // *Ангиология и сосуд. хир. Прил.* – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 29–33. [Pokrovskij AV, Golovyuk AL. Sostoyanie sosudistoj khirurgii v Rossijskoj Federacii v 2018 godu // *Angiologiya i sosud. hhir. Pril.* 2019;25(2):29–33. (In Russ.)].
4. Pell J, Stonebridge P. Association between age and survival following major amputation. *The Scottish Vascular Audit Group* // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;17(2):166–169. Doi: 10.1053/ejvs.1998.0754.
5. Hepp W, Kogel H. *Gefaesschirurgie*. Munich: Urban Fischer; 2001.
6. Rollins DL, Towne JB, Bernhard VM, Baum PL. Endarterectomized superficial femoral artery as an arterial patch // *Arch Surg*. 1985;120(3):367–369. Doi: 10.1001/archsurg.1985.01390270105018.

7. Thomas MH, Quick CR, Cotton LT. Doppler ultrasound in the functional assessment of extended deep femoral angioplasty // *Br J Surg.* 1977;64(5):368–370. Doi: 10.1002/bjs.1800640520.
8. Elsharkawi M, Elkassaby M, McVeigh N, Dowdall J, Barry M, Sheehan S. Clinical outcomes from profundoplasty performed as a sole procedure for revascularization in critically ischaemic limbs // *Vascular.* 2021;29(3):396–403. Doi: 10.1177/1708538120963901.
9. Гавриленко А. В., Котов А. Е., Ленишников М. К., Мамедова Н. М. Значение глубокой артерии бедра при повторных реконструкциях // *Ангиология и сосуд. хир.* – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 98–107. [Gavrilenko AV, Kotov AE, Lepshokov MK, Mamedova NM. [Significance of the deep femoral artery in repeat reconstructions. *Angiol Sosud Khir.* 2020;26(4):98–107. (In Russ.)]. Doi: 10.33529/ANGIO2020403.
10. Savolainen H, Hansen A, Diehm N, Baumgartner I, Dick F, Heller G, Gahl B, Schmidli J. Small is beautiful: why profundoplasty should not be forgotten // *World J Surg.* 2007;31(10):2058–2061. Doi: 10.1007/s00268-007-9188-y.
11. Rollins DL, Towne JB, Bernhard VM, Baum PL. Isolated profundoplasty for limb salvage // *J Vasc Surg.* 1985;2(4):585–590. Doi: 10.1067/mva.1985.avs0020585.
12. Mitchell RA, Bone GE, Bridges R, Pomajzl MJ, Fry WJ. Patient selection for isolated profundoplasty. Arteriographic correlates of operative results // *Am J Surg.* 1979;138(6):912–919. Doi: 10.1016/0002-9610(79)90321-0.
13. Kalman PG, Johnston KW, Walker PM. The current role of isolated profundoplasty // *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1990;31(1):107–111.
14. Yao JS. The first operation on the profunda femoris artery // *J Vasc Surg.* 2010;52(4):1101–1102. Doi: 10.1016/j.jvs.2010.05.017.
15. Leeds FH, Gilfillan RS. Importance of profunda femoris artery in the revascularization of the ischemic limb // *Arch Surg.* 1961;(82):25–31. Doi: 10.1001/archsurg.1961.01300070029004.
16. Merlini MP, van Dongen RJAM, Dusmet M. Surgery of the Deep Femoral Artery. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1994.
17. Berguer R, Cotton LT, Sabri S. Extended deep femoral angioplasty // *Br Med J.* 1973;1(5851):469–471. Doi: 10.1136/bmj.1.5851.469.
18. Cotton LT, Roberts VC. Extended deep femoral angioplasty: an alternative to femoropopliteal bypass // *Br J Surg.* 1975;62(5):340–343. Doi: 10.1002/bjs.1800620503.
19. Feldhaus RJ, Sterpetti AV, Schultz RD, Peetz DJ Jr. A technique for profunda femoris artery reconstruction. Hemodynamic assessment and functional results // *Ann Surg.* 1986;203(4):390–398. Doi: 10.1097/0000658-198604000-00009.
20. Boren CH, Towne JB, Bernhard VM, Salles-Cunha S. Profundapopliteal collateral index. A guide to successful profundoplasty // *Arch Surg.* 1980;115(11):1366–1372. Doi: 10.1001/archsurg.1980.01380110098015.
21. Miksic K, Novak B. Profunda femoris revascularization in limb salvage // *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1986;27(5):544–552.
22. Donas KP, Pitoulis GA, Schwindt A, Schulte S, Camci M, Schlabach R, Torsello G. Endovascular treatment of profunda femoris artery obstructive disease: nonsense or useful tool in selected cases? // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(3):308–313. Doi: 10.1016/j.ejvs.2009.10.008.
23. Georgakarakos E, Tasopoulou KM, Koutsoumpelis A, Georgiadis GS. The Importance of Profunda Femoris Artery Justifies Further the Endovascular Approach in Critical Limb Ischemia. // *Ann Vasc Surg.* 2018;(49):318–319. Doi: 10.1016/j.avsg.2017.11.048.
24. Bath J, Avgerinos E. A pooled analysis of common femoral and profunda femoris endovascular interventions. *Vascular.* 2016;24(4):404–413. Doi: 10.1177/1708538115604929.
25. Гавриленко А. В., Аль-Юсеф Н. Н., Ван Сяочэнь и др. Профундопластика в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосуд. хир.* – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 122–127. [Gavrilenko AV, Al-Yousef NN, Xiaochen W, Mamedova NM, Ananieva MV, Rui L. Profundoplasty in treatment of patients with chronic lower limb ischaemia // *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(3):122–127. (In Russ.)]. Doi: 10.33529/ANGIO2019308.
26. Elsharkawi M, Elkassaby M, McVeigh N, Dowdall J, Barry M, Sheehan S. Clinical outcomes from profundoplasty performed as a sole procedure for revascularization in critically ischaemic limbs // *Vascular.* 2021;29(3):396–403. Doi: 10.1177/1708538120963901.
27. Mouawad NJ. Is isolated profundoplasty enough in critical limb ischemia // *Vascular.* 2022; 30(1):183–184. Doi: 10.1177/1708538121991265.
28. Koscielny A, Pütz U, Willinek W, Hirner A, Mommertz G. Case-control comparison of profundoplasty and femoropopliteal supragenicular bypass for peripheral arterial disease // *Br J Surg.* 2010;97(3):344–348. Doi: 10.1002/bjs.6876.
29. Ouriel K, DeWeese JA, Ricotta JJ, Green RM. Revascularization of the distal profunda femoris artery in the reconstructive treatment of aortoiliac occlusive disease // *J Vasc Surg.* 1987;6(3):217–220. PMID: 3625878.
30. Гавриленко А. В., Котов А. Е., Ленишников М. К. Результаты профундопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *ХИРУРГИЯ.* – 2017, № 9. – С. 17–22. [Gavrilenko AV, Kotov AE, Lepshokov MK. The results of profundoplasty in patients with critical ischemia of lower extremities. *Khirurgiia (Mosk).* 2017;(9):17–22. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/hirurgia2017917-22.
31. Бокерия Л. А., Аракелян В. С., Папиташивили В. Г., Цурицумия Ш. Ш. Результаты изолированной профундопластики в сравнении с дистальным шунтированием у больных с сахарным диабетом и трофическими язвами // *Кубан. науч. мед. вестн.* – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 38–48. [Bokeria LA, Arakelyan VS, Papitashvili VG, Tzurtzumia SS. Comparative results of isolated profundoplasty and distal bypass surgery in patients with diabetes mellitus and trophic ulcers. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(2):38–48. (In Russ.)]. Doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-38-48.
32. Преимущества профундопластики у больных с критической ишемией нижних конечностей при повторных операциях / А. В. Гавриленко, А. Е. Котов, Н. М. Мамедова, Ван Сяочэнь // *Ангиология и сосуд. хир.* – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 113–119. [Gavrilenko AV, Kotov AE, Mamedova NM, Wang X. Advantages of profundoplasty in patients with lower limb critical ischaemia in redo operations // *Angiol Sosud Khir.* 2021; 27(1):113–119. (In Russ.)]. Doi: 10.33529/ANGIO2021102.
33. Taurino M, Persiani F, Ficarelli R, Filippi F, Dito R, Rizzo L. The Role of the Profundoplasty in the Modern Management of Patient with Peripheral Vascular Disease // *Ann Vasc Surg.* 2017;(45):16–21. Doi: 10.1016/j.avsg.2017.05.018.
34. Malgor RD, Ricotta JJ. 2nd, Bower TC, Oderich GS, Kalra M, Duncan AA, Gloviczki P. Common femoral artery endarterectomy for lower-extremity ischemia: evaluating the need for additional distal limb revascularization // *Ann Vasc Surg.* 2012;26(7):946–956. Doi: 10.1016/j.avsg.2012.02.014.
35. Dorweiler B, Friess T, Duenschede F, Doemland M, Espinola-Klein C, Vahl CF. Value of the deep femoral artery as alternative inflow source in infrainguinal bypass surgery // *Ann Vasc Surg.* 2014;28(3):633–639. Doi: 10.1016/j.avsg.2013.04.026.

36. DeCarlo C, Boitano LT, Schwartz SI, Lancaster RT, Conrad MF, Eagleton MJ, Brewster DC, Clouse WD. *Operative Complexity and Prior Endovascular Intervention Negatively Impact Morbidity after Aortobifemoral Bypass in the Modern Era* // *Ann Vasc Surg*. 2020;(62):21–29. Doi: 10.1016/j.avsg.2019.03.040.

37. Varty K, London NJ, Ratliff DA, Bell PR, Bolia A. *Percutaneous angioplasty of the profunda femoris artery: a safe and effective endovascular technique* // *Eur J Vasc Surg*. 1993; 7(5):483–487. Doi: 10.1016/s0950-821x(05)80357-3.

38. Silva JA, White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Sabet S, Shamaileh Q, Vivekananthan K. *Percutaneous profundaplasty in the treatment of lower extremity ischemia: results of long-term surveillance* // *J Endovasc Ther*. 2001;8(1):75–82. Doi: 10.1177/152660280100800113.

39. Dick P, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Schlager O, Hauer M, Minar E, Schillinger M. *Outcome after endovascular treatment of deep femoral artery stenosis: results in a consecutive patient series and systematic review of the literature* // *J Endovasc Ther*. 2006;13(2):221–228. Doi: 10.1583/05-1766R.1.

40. Fernandes e Fernandes J, Nicolaides AN, Angelides NA, Gordon-Smith IC. *An objective assessment of common femoral endarterectomy and profundaplasty in patients with superficial femoral occlusion* // *Surgery*. 1978;83(3):313–318.

41. Andersen CA, Rich NM, Collins GJJr, McDonald PT. *Limb salvage by extended profunda femoris revascularization* // *Am Surg*. 1978;44(1):44–50.

42. David TE, Drezner AD. *Extended profundoplasty for limb salvage* // *Surgery*. 1978;84(6):758–763.

43. Ward AS, Morris-Jones W. *The long term results of profundaplasty in femoropopliteal arterial occlusion* // *Br J Surg*. 1977;64(5):365–367. Doi: 10.1002/bjs.1800640519.

44. Balasundaram N, Whitrock JN, Braet DJ, Vogel TR, Bath JM. *Importance of the profunda femoris upon patency following aortoiliac procedures* // *J Vasc Surg*. 2022;76(1):180–187.e3. Doi: 10.1016/j.jvs.2022.02.043.

45. Саидов С. С., Скульский С. К., Морозова Н. П. и др. *Роль магнитнорезонансной томографии в лучевой диагностике аневризмы брюшного отдела аорты* // *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 22–35. [Saidov SS, Skul'skiy SK, Morozova NP, Lubashev YaA, Ratnikov VA. *The role of magnetic resonance imaging in radiation diagnosis of abdominal aortic aneurysm* // *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»*. 2022;12(2):22–35. (In Russ.)]. Doi: 10.20340/vmirvz.2022.2.CLIN.8.

46. Fugger R, Kretschmer G, Schemper M, Piza F, Polterauer P, Wagner O. *The place of profundaplasty in the surgical treatment of superficial femoral artery occlusion* // *Eur J Vasc Surg*. 1987;1(3):187–191. Doi: 10.1016/s0950-821x(87)80047-6.

Информация об авторах

Кебрияков Алексей Владимирович – сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-8307-3453, e-mail: kebriaakov@gmail.com.

Светликов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, зав. отделением сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, доцент кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8652-8778, e-mail: asvetlikov@mail.ru.

Гамзатов Темирлан Хизриевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-3251-7103, e-mail: tgamzatov@mail.ru.

Шаповалов Александр Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-9376-9780, e-mail: shapo@inbox.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой и клиникой хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9242-9941, e-mail: as015@rambler.ru.

Кашенко Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, зам. генерального директора по научной работе, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, зав. кафедрой факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-4958-5850, e-mail: surg122@yandex.ru.

Ратников Вячеслав Альбертович – д-р мед. наук, профессор, зам. генерального директора-медицинский директор ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9645-8408, SPIN-код: 4110-0454, Author ID: 419179, e-mail: dr.ratnikov@mail.ru.

Authors information

Kebriaakov Aleksei V. – MD, cardiovascular surgeon, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-8307-3453, e-mail: kebriaakov@gmail.com.

Svetlikov Aleksei V. – MD, D.Sc. (Medicine), Head of the Department of Vascular and Endovascular surgery, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8652-8778, e-mail: asvetlikov@mail.ru.

Gamzatov Temirlan K. – MD, PhD, cardiovascular surgeon, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-3251-7103, e-mail: tgamzatov@mail.ru.

Shapovalov Aleksandr S. – MD, cardiovascular surgeon, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-9376-9780, e-mail: shapo@inbox.ru.

Khubulava Gennady G. – MD, D.Sc. (Medicine), Professor, Academician the Russian Academy of Sciences, Head of the Department and Clinic of Surgery (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9242-9941, e-mail: as015@rambler.ru.

Kashchenko Victor A. – MD, D.Sc. (Medicine), Professor, general director scientific assistant, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Head of the faculty surgery department of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-4958-5850, e-mail: surg122@yandex.ru.

Ratnikov Vyacheslav A. – MD, D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy General Director-Medical Director of The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», radiologist, Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center “Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine” of the Institute of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9645-8408, SPIN: 4110-0454, Author ID: 419179, e-mail: dr.ratnikov@mail.ru.

УДК 616-71, 616.43

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-20-25

П. В. ВАСИЛЬЕВ^{1, 2}, Н. П. ЕРОФЕЕВ¹, А. Н. ШИШКИН¹

Роль инструментальных маркеров в оценке микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

194354, Россия, Санкт-Петербург, пр. Северный, д. 1

E-mail: petvasil@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.04.22 г.; принята к печати 24.06.22 г.

Резюме

Введение. Развитие методов диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета является актуальной задачей. Одним из таких методов является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). **Цель** – анализ корреляций клинико-лабораторных показателей и спектральных показателей ЛДФ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 50 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. Оценка микроциркуляции производилась с использованием системы «BIOPAC LDF 100C». Параллельно проводился мониторинг чрескожного напряжения кислорода в зондируемой области с помощью прибора TCM400. Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена. **Результаты.** В ходе исследования была отмечена положительная корреляция вклада пульсовых флуксуций и стажа диабета ($p < 0,05$). Для уровня гликозилированного гемоглобина отмечалась его положительная корреляция с величиной вклада пульсовых флуксуций и отрицательная – со вкладом низкочастотных флуксуций и индексом флуксуций ($p < 0,05$). При оценке чрескожного напряжения кислорода была выявлена отрицательная корреляция с величиной вклада пульсовых флуксуций ($p < 0,05$). Данные корреляции могут быть объяснены в свете современных представлений о патогенезе микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. **Заключение.** В ходе работы было установлено, что спектральные показатели ЛДФ коррелируют с клинико-лабораторно-инструментальными параметрами. Динамика изменения показателей ЛДФ соответствует представлениям о патогенезе диабетической микроангиопатии. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение поступательного развития диабетической микроангиопатии и роли отдельных патогенетических факторов в этом процессе.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, сахарный диабет 2 типа, диабетическая микроангиопатия, спектральный анализ

Для цитирования: Васильев П. В., Ерофеев Н. П., Шишкин А. Н. Роль инструментальных маркеров в оценке микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21(3): 20–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-20-25.

UDC 616-71, 616.43

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-20-25

P. V. VASILEV^{1, 2}, N. P. EROFEEV¹, A. N. SHISHKIN¹

The role of instrumental markers in assessment of microcirculation of type 2 diabetes mellitus patients

¹ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

7/9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

² Saint George City Hospital, Saint Petersburg, Russia

1, Severniy pr., Saint Petersburg, Russia, 194354

E-mail: petvasil@mail.ru

Received 30.04.22; accepted 24.06.22

Summary

Introduction. The development of diagnostic techniques of diabetes mellitus microvascular complications is an urgent task. One such method is laser Doppler flowmetry (LDF). **Purpose** was to analyze the correlations of clinical and laboratory parameters and LDF spectral parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study involved 50 patients with type 2 diabetes and diabetic foot syndrome. Microcirculation was assessed using the BIOPAC LDF 100C system. In parallel, monitoring of transcutaneous oximetry in the probed area was carried out using the TCM400 device. For correlation analysis, the Spearman correlation coefficient was used. **Results.** While studying, a positive correlation was noted between the contribution of pulse fluctuations and the duration of diabetes ($p < 0.05$). For the level of glycosylated hemoglobin, it was positively correlated with the value of the contribution of pulsed fluxmotions and negatively correlated with the contribution of low-frequency fluxmotions and the fluxmotion index ($p < 0.05$). When assessing transcutaneous oxygen tension, a negative

correlation was found with the value of the contribution of pulse fluxmotions ($p < 0.05$). These correlations can be explained in the light of modern concepts of the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus microvascular complications. *Conclusion.* In the course of the work, spectral parameters of LDF were found correlated with clinical, laboratory, and instrumental parameters. The dynamics of changes in LDF parameters corresponds to the ideas about the pathogenesis of diabetic microangiopathy. A promising direction for further research is the study of the progressive development of diabetic microangiopathy and the role of individual pathogenetic factors in this process.

Keywords: *laser Doppler flowmetry, diabetes mellitus type 2, diabetic microangiopathy, spectral analysis*

For citation: *Vasilev P. V., Erofeev N. P., Shishkin A. N. The role of instrumental markers in assessment of microcirculation of type 2 diabetes mellitus patients. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(3):20–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-20-25.*

Введение

Развитие эффективных методов диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) является актуальной задачей современной медицины. В 2021 г., по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в мире насчитывалось 537 млн человек с сахарным диабетом среди взрослого населения (что составляет около 10 % от общей численности данной возрастной группы) [1]. Общая численность пациентов с СД в России на 01.01.2019 г. насчитывала 4 584 575 человек (3,12 % населения), из которых больные СД 2 типа составили 92,4 % (4,24 млн). По данным национального эпидемиологического исследования «NATION» [2], доля невыявленных случаев СД 2 типа в России в среднем составляет 54 %, что представляет собой серьезную медико-социальную проблему.

Основной причиной резкого повышения риска смерти и высокой частоты инвалидизирующих осложнений в данной группе пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания. В их развитии ключевую роль играют хронические сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, такие как диабетическая микро- и макроангиопатия [3–7]. Диагностика, профилактика и лечение данных осложнений затруднены из-за длительного бессимптомного течения заболевания.

Универсальным специфическим осложнением сахарного диабета, затрагивающим весь организм, является диабетическая микроангиопатия [7]. Дисфункция микроциркуляции неизбежно приводит к возникновению недостаточности трофики органов и тканей, усилению явлений аутоинтоксикации конечными продуктами обмена, снижению адаптационных резервов и общей органной дисфункции [8]. По данным исследований [9], нарушения микроциркуляции при сахарном диабете 2 типа могут выявляться даже в условиях нормотензии, нормоальбуминурии и нормальной скорости клубочковой фильтрации. Вышеперечисленные доводы позволяют рассматривать изучение микроциркуляции как одно из приоритетных направлений исследований, направленных не только на раннюю диагностику осложнений, но и на стратификацию кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Важно отметить, что раннее выявление групп высокого риска при сахарном диабете 2 типа позволяет дифференцированно подходить к выбору лечения. В контексте этой задачи актуальна разработка методов неинвазивной оценки структурно-функциональных изменений в системе микроциркуляции.

В настоящее время в качестве метода неинвазивной диагностики микроциркуляторных расстройств мно-

гими авторами рассматривается лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [11–14]. Спектральный анализ ЛДФ-грамм дает возможности выявить группы колебаний (гармоники) в определенных диапазонах частот, по параметрам которых можно судить о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. Так, данные ЛДФ-исследования показали, что при инициации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом наблюдаются улучшения микроциркуляции даже в краткосрочном периоде [15].

В ряде предшествующих исследований [16, 17] нами были показаны корреляции ряда показателей ЛДФ и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Полученные данные согласовывались с представлениями о патогенезе диабетической микроангиопатии и диабетической нефропатии как одного из ее проявлений.

Представляет интерес проследить наличие корреляций показателей ЛДФ, зарегистрированных у пациентов с манифестными нарушениями микроциркуляции, с иными клиническими, лабораторными и инструментальными показателями, отражающими различные патогенетические механизмы диабетической микроангиопатии.

Цель работы – комплексный анализ корреляций клиничко-лабораторных показателей и спектральных показателей ЛДФ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия) среди пациентов, получающих лечение на базе 2-го и 4-го хирургических отделений. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

Группа исследования была составлена из 50 пациентов. Критериями включения являлись следующие состояния: установленный диагноз сахарного диабета 2 типа, наличие манифестных проявлений диабетической микроангиопатии (синдром диабетической стопы) и возраст старше 50 лет. В качестве критериев невключения были выбраны первично-почечные заболевания в анамнезе, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, прием нефротоксичных или иммуносупрессорных препаратов, морбидное ожирение, варикозная болезнь вен нижних конечностей и посттромбофлебитическая болезнь, последствия острого нарушения мозгового кровообращения в виде спастического нижнего пара- и тетрапареза.

Характеристика обследованных пациентов

Characteristics of patients

Показатель	Значение
Число обследованных, n	50 (23 мужчины, 27 женщин)
Возраст, лет (среднее±ст. отклонение)	67,6±6,7
Продолжительность СД 2 типа, лет	>1 года
Хроническая болезнь почек	C3–C4 (KDIGO)
Сахароснижающая терапия	
Пероральные препараты, n	43
Инсулинотерапия, n	7
Форма синдрома диабетической стопы	
Нейропатическая, n	14
Нейроишемическая, n	36

В ходе предыдущих исследований [16, 17] при сравнении ЛДФ-грамм у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы и у пациентов с достоверно исключенным сахарным диабетом был выявлен ряд опорных особенностей ЛДФ-сигнала, характерных для диабетической микроангиопатии. Данные предыдущих исследований [16] были использованы в качестве варианта контрольной группы.

В рамках данной работы представляло интерес исследовать другие корреляции показателей ЛДФ внутри группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при этом сравнение с контрольной группой было затруднено ввиду отсутствия у пациентов без сахарного диабета самого ведущего патогенетического процесса – диабетической микроангиопатии, в силу чего также не представлялось возможным проследить корреляции с такими показателями, как уровень гликированного гемоглобина и стаж сахарного диабета.

Сводная характеристика группы обследованных приведена в таблице.

У каждого пациента выполнялось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, осмотр, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, общий белок, креатинин, мочевина, глюкоза, натрий, калий, липидограмма, гликозилированный гемоглобин), общий анализ мочи. Оценивали результаты предшествующих инструментальных исследований при наличии заключений.

Оценка микроциркуляции производилась с использованием диагностической системы «BIOPAC LDF 100C» (Biopac, США) с длиной волны зондирующего излучения 830 ± 10 нм. У каждого пациента выполняли 15-минутную регистрацию ЛДФ-граммы в положении лежа на спине. Датчик размещали на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневой промежутка. Стоит отметить, что измерения параметров микроциркуляции производили на непораженной конечности, для нивелирования влияния ишемии тканей вследствие окклюзии магистральных артерий.

Для обработки полученных ЛДФ-сигналов использовали спектральный Фурье-анализ, поскольку оригинальное программное обеспечение прибора

не предусматривает применение вейвлет-анализа. В качестве границ соответствующих частотных диапазонов были приняты следующие: низкочастотные флуксуации (LF) – 0,05–0,2 Гц, дыхательные флуксуации (HF) – 0,2–0,4 Гц, пульсовые флуксуации (CF) – 0,8–1,6 Гц. Выбор данных параметров обусловлен тем, что для используемого оборудования не предусмотрена возможность дискриминации детализированных показателей низкочастотного диапазона (миогенных, нейрогенных и эндотелийзависимых флуксуаций). Амплитудно-частотный спектр ЛДФ-сигнала показан на рис. 1.

Вклад соответствующего частотного диапазона (v : v_{LF} , v_{HF} , v_{CF}) определяли как процентное отношение квадрата максимальной амплитуды данного диапазона (A) к общей мощности спектра (M), представляющей собой сумму квадратов максимальных амплитуд по трем диапазонам:

$$M = A_{LF}^2 + A_{HF}^2 + A_{CF}^2;$$

$$v = A^2 / M \cdot 100 \text{ \%}.$$

Расчет индекса флуксуаций производился по формуле:

$$\text{ИФМ} = A_{LF} / (A_{HF} + A_{CF}).$$

Параллельно проводился мониторинг чрескожного напряжения кислорода в анализируемой анатомической области с помощью прибора TCM400 (Radiometer Copenhagen, Дания).

Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена, рассчитанный с помощью программы «GraphPad Prism 8». Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В обеих группах были проанализированы спектральные показатели вклада низкочастотных (v_{LF}), дыхательных (v_{HF}) и пульсовых флуксуаций (v_{CF}).

В исследованной группе пациентов была отмечена положительная корреляция вклада пульсовых флуксуаций и стажа диабета ($p < 0,05$) (рис. 2).

При оценке корреляций уровня гликозилированного гемоглобина отмечалась его положительная корреляция с величиной вклада пульсовых флуксуаций и отрицательная – с вкладом низкочастотных флуксуаций и индексом флуксуаций ($p < 0,05$) (рис. 3–5).

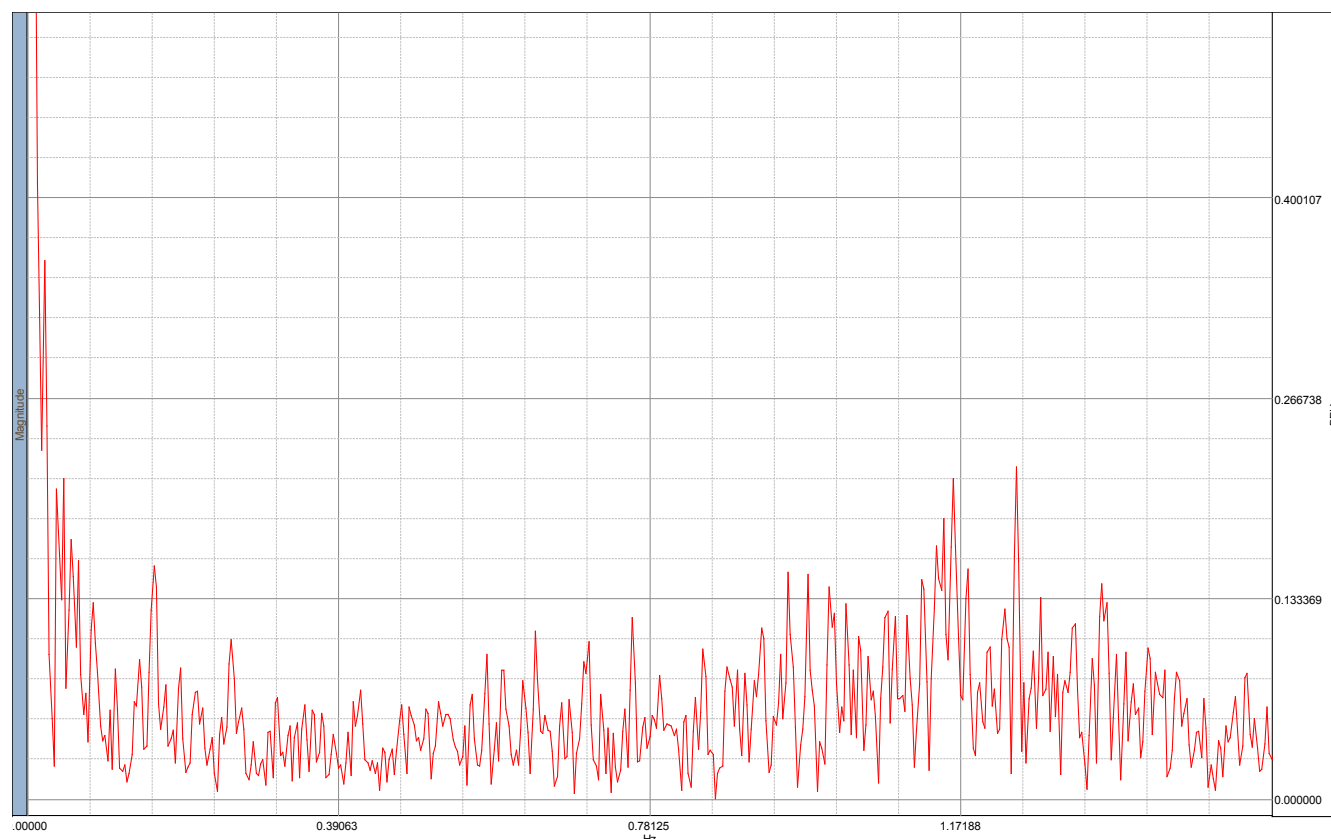


Рис. 1. Амплитудно-частотный спектр ЛДФ-сигнала

Fig. 1. Amplitude-frequency spectrum of the LDF signal

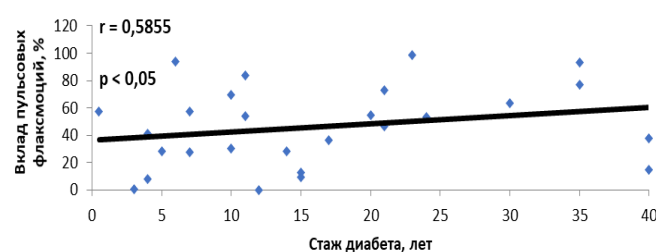


Рис. 2. Корреляция вклада пульсовых флуксмоций и стажа сахарного диабета 2 типа

Fig. 2. Correlation between the contribution of pulse fluxmotions and duration of diabetes mellitus type 2

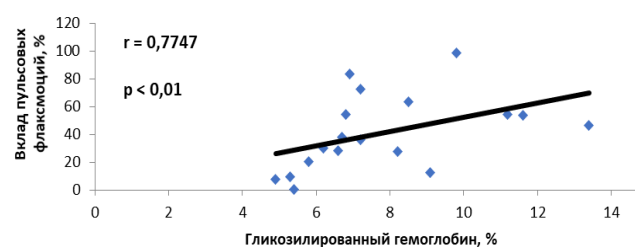


Рис. 3. Корреляция вклада пульсовых флуксмоций и уровня гликозилированного гемоглобина

Fig. 3. Correlation between the contribution of pulse fluxmotions and HbA1c

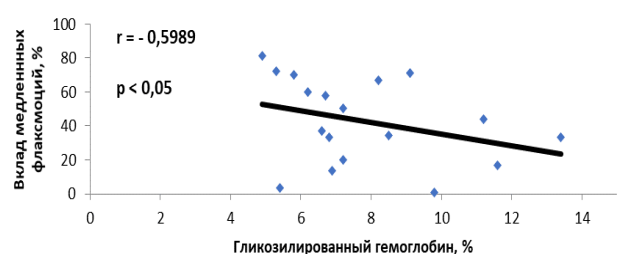


Рис. 4. Корреляция вклада низкочастотных флуксмоций и уровня гликозилированного гемоглобина

Fig. 4. Correlation between the contribution of low frequency fluxmotions and HbA1c

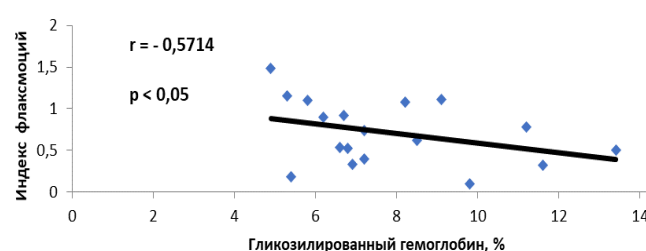


Рис. 5. Корреляция индекса флуксмоций и уровня гликозилированного гемоглобина

Fig. 5. Correlation between fluxmotions index and HbA1c

При оценке чрескожного напряжения кислорода (tcpO_2) была выявлена отрицательная корреляция данного показателя с величиной вклада пульсовых флуксмоций ($p < 0,05$) (рис. 6).

Полученные данные могут быть объяснены в рамках существующих представлений о патогенезе диабетической микроангиопатии. Повышение вклада пуль-

совых флуксмоций традиционно расценивается как проявление ремоделирования стенки артериол. Для диабетической микроангиопатии характерно формирование гиалиноза и склероза, приводящих к снижению податливости и повышению ригидности стенки артериол [7]. Изменение физических свойств стенки артериол как среды для распространения пульсовой

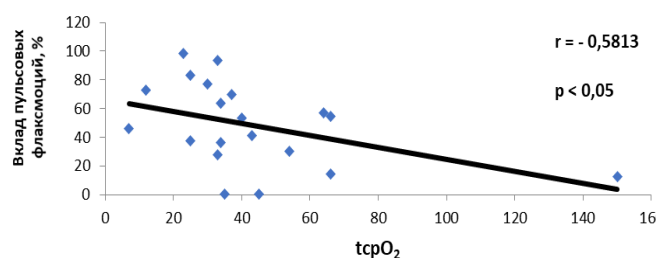


Рис. 6. Корреляция вклада пульсовых флаксмоций и tcpO₂
Fig. 6. Correlation between the contribution of pulse fluxmotions and tcpO₂

волны приводит к повышению вклада данного фактора в модуляцию микроциркуляторного кровотока [10]. Логично предположить, что больший вклад пульсовых флаксмоций у пациентов с более продолжительным стажем сахарного диабета обусловлен прогрессированием основного патологического процесса.

Корреляции показателей ЛДФ с уровнем гликозилированного гемоглобина могут быть связаны с зависимостью прогрессирования диабетической микроангиопатии от эффективности гликемического контроля. Гипергликемия является ключевым патогенетическим фактором сахарного диабета 2 типа и его осложнений [8]. Положительная корреляция вклада пульсовых флаксмоций и уровня гликированного гемоглобина свидетельствует о более выраженном ремоделировании стенок артериол в рамках диабетической микроангиопатии. Параллельно происходят поражение гладких миоцитов, в том числе пейсмейкерных клеток, и развитие эндотелиальной дисфункции. Проявлением этого в ЛДФ-спектре является снижение вклада низкочастотных флаксмоций (за счет миогенного и эндотелиального компонентов) и индекса флаксмоций. Выявленная отрицательная корреляция вклада пульсовых флаксмоций с уровнем чрескожного напряжения кислорода может быть объяснена тем, что у пациентов с более выраженным ремоделированием стенок артериол ухудшается кровоснабжение зондируемого участка ткани.

Отдельно хотелось бы остановиться на выборе оптимальных кандидатов для включения в контрольную группу. С нашей точки зрения, для сравнения выявленных корреляций с контрольной группой необходимо проводить ЛДФ-исследование у пациентов с исключенным сахарным диабетом, но имеющимися хронической болезнью почек и снижением скорости клубочковой фильтрации на аналогичном уровне, вызванными иными причинами, поскольку характер взаимосвязи вклада миогенного и нейрогенного компонента в общую мощность низкочастотного диапазона для лиц с сохранной фильтрационной функцией почек в настоящий момент не исследован. Сложность заключается в том, что наличие хронической болезни почек, не связанной с диабетической нефропатией, предполагает наличие иных патологических факторов, влияние которых на спектр ЛДФ-сигнала на настоящий момент исследовано недостаточно.

Заключение

В ходе работы было установлено, что спектральные показатели лазерной доплеровской флоуметрии

коррелируют с разнообразными клинико-лабораторно-инструментальными параметрами. Динамика изменения спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии соответствует представлениям о патогенезе диабетической микроангиопатии. Выявленные корреляции указывают на прогрессирующую дисфункцию местных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока, таких как базальный тонус гладкой мускулатуры в стенке сосудов и эндотелийзависимая вазорелаксация, и одновременное возрастание роли системных факторов, таких как действие пульсовой волны.

Основным ограничением данного исследования является невозможность дискриминации детализированных показателей низкочастотного диапазона ЛДФ-спектра (амплитуд миогенных, нейрогенных и эндотелийзависимых флаксмоций), обусловленная характеристиками используемого оборудования. В настоящий момент нами проводится исследование с применением системы «ЛАЗМА МЦ-1» (НПП «Лазма, Россия»), в которой данная возможность реализована. Настоящее исследование является опорным для уточнения направлений поиска диагностически ценных корреляций. Перспективным направлением дальнейших исследований, с нашей точки зрения, является создание интегральной схемы поступательного развития диабетической микроангиопатии, с описанием влияния различных патогенетических факторов.

На основании вышесказанного можно заключить, что лазерная доплеровская флоуметрия может рассматриваться как потенциальный метод динамического мониторинга микроциркуляции, в частности, у пациентов с диабетической микроангиопатией. Совершенствование методик обработки результатов спектрального анализа может существенно расширить диагностические возможности метода и его ценность для практической медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90080. / The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90080.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской

Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевт. арх.* – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–14. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed in the last decade? // *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4–14. (In Russ.). Doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.

4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. (доп.) // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 1–212. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus / eds by Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU. The 9th issue (supplemented). *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):1–212. (In Russ.). Doi: 10.14341/DM221S1.

5. Caspard H, Jabbour S, Hammar N, Fenici P, Sheehan JJ, Kosiborod M. Recent trends in the prevalence of type 2 diabetes and the association with abdominal obesity lead to growing health disparities in the USA: An analysis of the NHANES surveys from 1999 to 2014 // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;(20):667–671. Doi: 10.1111/dom.13143.

6. Andersson T, Hjerpe P, Carlsson AC, Pivodic A, Wändell P, Manhem K, Bengtsson Boström K. Mortality trends and cause of death in patients with new-onset type 2 diabetes and controls: A 24-year follow-up prospective cohort study // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;(138):81–89. Doi: 10.1016/j.diabres.2018.01.038.

7. Салтыков Б. Б., Пауков В. С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, 2002. – С. 240. [Saltykov BB, Paukov VS. *Diabetic microangiopathy*. Moscow, Medicina. 2002:240. (In Russ.).]

8. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: Мед. информ. аг-во, 2011. – С. 480. [Saharnyj diabet: ostrye i hronicheskie oslozhnenija [Diabetes mellitus: acute and chronic complications] / eds by II Dedov, MV Shestakova. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011:480. (In Russ.).]

9. Futrakul N, Chausuriya P, Ratanabanankoon K, Futrakul P. Microvascular dysfunction in normotensive, normoalbuminuric, normo- or hyperfiltrate type 2 diabetes // *Renal Failure*. 2013;(35):1191–1192. Doi: 10.3109/0886022X.2013.819728.

10. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. М.: URSS, 2014. – С. 498. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Funkcionalnaja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevyh sistem: Kolebanija, informacija, nelinejnost. Rukovodstvo dlja vrachej* [Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: Fluctuations, information, non-linearity. Manual for doctors]. Moscow, URSS. 2014:498. (in Russ.).]

11. Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // *Альманах клин. мед.* – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 249–259. [Lapitan DG, Rogatkin DA. *Functional studies on blood microcirculation system with laser doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects* // *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(2):249–259. (In Russ.). Doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259.

12. Clough GF, Kuliga KZ, Chipperfield AJ. Flow motion dynamics of microvascular blood flow and oxygenation: Evidence of adaptive changes in obesity and type 2 diabetes mellitus/insulin resistance // *Microcirculation*. 2017;(24):12331. Doi: 10.1111/micc.12331.

13. Bruno RM, Reesink KD, Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;(27):121–128. Doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004.

14. Hsui H, Hu HF, Tsai HC. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes // *Microvascular Research*. 2018;(115):1–7. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004.

15. Fysekidis M, Cosson E, Takbou K, Sutton A, Charnaux N, Banu I, Vicaut E, Valensi P. Effects of insulin analogs as an add-on to metformin on cutaneous microcirculation in type 2 diabetic patients // *Microvascular Research*. 2018;(116):6–14. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.09.005.

16. Васильев П. В., Ерофеев Н. П., Шишкин А. Н. Диагностические возможности различных методик оценки спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 18–24. [Vasilev PV, Erofeev NP, Shishkin AN. Diagnostic capabilities of different methods of laser doppler flowmetry spectral indexes assessment in patients with diabetic microangiopathy // *Biomedical Photonics*. 2021;10(2):18–24. (In Russ.). Doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-18-24.

17. Васильев П. В., Ерофеев Н. П., Шишкин А. Н. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке локальных механизмов микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы и хронической болезнью почек // *Кардиология в Беларуси*. – 2021. – Т. 13, № 5. – С. 722–733. [Vasilev P, Erofeev N, Shishkin A. Laser Doppler flowmetry in assesment of local mechanisms of microcirculation in patients with diabetes mellitus type 2 complicated by diabetic foot syndrome and chronic kidney disease // *Cardiology in Belarus*. 2021;13(5):722–733. (In Russ.)] Doi: 10.34883/PI.2021.13.5.006.

Информация об авторах

Васильев Петр Валерьевич – ассистент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-терапевт, Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: p.v.vasiliev@spbu.ru, ORCID: 0000-0001-6921-9789.

Ерофеев Николай Павлович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры физиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: proffnp@list.ru, ORCID 0000-0002-0953-694X.

Шишкин Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexshishkin@bk.ru, ORCID: 0000-0001-5111-2131.

Authors information

Vasilev Petr V. – assistant of the Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg University; internist, Saint George City Hospital, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: p.v.vasiliev@spbu.ru, ORCID: 0000-0001-6921-9789.

Erofeev Nikolai P. – Doctor of Science (Medicine), professor, professor of the Department of Physiology, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: proffnp@list.ru, ORCID: 0000-0002-0953-694X.

Shishkin Aleksandr N. – Doctor of Science (Medicine), professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: alexshishkin@bk.ru, ORCID: 0000-0001-5111-2131.

УДК 616.379-008.64:616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32

О. Н. ВАСИЛЬКОВА¹, И. Ю. ПЧЕЛИН², Т. В. МОХОРТ³

Цистатин С как маркер активного развития атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

¹ Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

³ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83
E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 24.04.22 г.; принята к печати 24.06.22 г.

Резюме

Введение. Связь между дисфункцией почек и изменениями в сердечно-сосудистой системе многогранна и строится по типу обратной связи, поэтому значение такого потенциального маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как цистатин С, невозможно не оценить в качестве предиктора развития кардиоваскулярных осложнений и фактора атерогенеза при сахарном диабете (СД) и хронической болезни почек (ХБП). **Цель** – оценить роль цистатина С как фактора атерогенеза у пациентов с СД и ХБП. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 514 пациентов в возрасте от 25 до 80 лет (449 – исследуемая группа, 65 – группа сравнения). Всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и брахиоцефальных артерий (БЦА). **Результаты.** Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) возрастала с увеличением уровня цистатина С как в правой сонной артерии (СА) (от 0,80 [0,70;0,90] до 0,97 [0,90;1,02] мм), так и в левой СА (от 0,90 [0,80;0,94] до 0,92 [0,90;1,10] мм). В результате логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что увеличение уровня цистатина С >0,93 мг/л увеличивает в 2,5 раза шанс утолщения КИМ (ОШ 2,505, $p=0,042$) и в 5 раз – при увеличении цистатина С >1,38 мг/л (ОШ 4,718, $p=0,001$). При этом ассоциация с гомоцистеином была недостоверна ($p=0,058$). Уровень цистатина С $\geq 0,82$ мг/л с чувствительностью 72 % и специфичностью 52 % позволял прогнозировать развитие субклинического атеросклероза у пациентов с СД и ХБП (ROC AUC – 0,739). **Заключение.** Цистатин С – это не только высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный выявлять ранние стадии ренальной дисфункции, но и прогностический маркер, связанный с прогрессированием атеросклеротического процесса у пациентов с СД и ХБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, атеросклероз, цистатин С

Для цитирования: Василькова О. Н., Пчелин И. Ю., Мохорт Т. В. Цистатин С как маркер активного развития атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):26–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32.

UDC 616.379-008.64:616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32

V. N. VASILKOVA¹, I. Yu. PCHELIN², T. V. MOKHORT³

Cystatin C as a marker of the rapid development of the atherosclerosis in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus 5, Lange str., Gomel, Belarus, 246000

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia 7/9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus 83, Dzerzhinskogo pr., Minsk, Belarus, 220116
E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Received 24.04.22; accepted 24.06.22

Summary

Introduction. The relationship between kidney dysfunction and cardiovascular system is multifaceted. Thus, the value of such a potential marker of glomerular filtration rate (GFR) as cystatin C cannot be underestimated as a predictor of the

development of cardiovascular complications and atherogenesis factor in diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD). *Objective* was to evaluate the role of cystatin C as an atherogenesis factor in patients with DM and CKD. *Materials and methods.* The study involved 514 patients aged 25 to 80 years (the group of interest (n=449), the control group (n=65)). All patients underwent clinical and laboratory tests, sonography of the lower extremities vessels and brachiocephalic arteries (BCA). *Results.* The thickness of the intima-media complex increased with an increase of cystatin C level in the right carotid artery (CA) (from 0.80 [0.70; 0.90] mm to 0.97 [0.90; 1.02] mm) and in the left CA (from 0.90 [0.80; 0.94] mm to 0.92 [0.90; 1.10] mm). Logistic regression analysis demonstrated that an increase of cystatin C level > 0.93 mg/l raises the risk of intima-media thickening by 2.5 times (OR 2.505, p=0.042) and by 5 times when increase of cystatin C>1.38 mg/l (OR 4.718, p=0.001). At the same time, the association with homocysteine was unreliable (p=0.058). The level of cystatin C $\geq$ 0.82 mg/l with a sensitivity of 72 % and a specificity of 52 % allowed to predict the development of subclinical atherosclerosis in patients with DM and CKD (ROC AUC – 0.739). *Conclusion.* Cystatin C is not only a highly sensitive and accurate indicator of GFR, capable of detecting early stages of renal dysfunction, but also a highly effective predictive marker of atherosclerotic process in patients with DM and CKD.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, atherosclerosis, cystatin C

For citation: Vasilkova V. N., Pchelin I. Yu., Mokhort T. V. Cystatin C as a marker of the rapid development of the atherosclerosis in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(3):26–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32.

Введение

Связь между дисфункцией почек и изменениями в сердечно-сосудистой системе многогранна и строится по типу обратной связи. В связи с этим, почка может и выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями, и активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным синтезатором как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска. Такая взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум [1].

Известно, что структурная целостность и нормальное функционирование стенок сосудов в большой степени зависит от эластина и коллагена, протеолиз которых осуществляется матриксными металлопротеиназами, сериновыми протеиназами и, в особенности, цистеиновыми протеиназами. В норме именно цистатин С, будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, предотвращает развитие атеросклеротических повреждений. Нарушение баланса между активностями указанных протеиназ и их ингибитором – цистатином С – ведет к атерогенезу [2, 3]. Действительно, в составе нормальных артерий цистатин С легко обнаруживается, но в атеросклеротических повреждениях и в аневризме абдоминальной аорты его уровни сильно понижены, а уровни таких протеиназ, как катепсины К и S, сильно повышены.

По мнению некоторых авторов, обратная связь между повышенным цистатином С в крови и его низкой концентрацией в атеросклеротических повреждениях указывает на компенсаторный механизм, представляющий собой «безуспешную попытку» снижения проатерогенной активности цистеиновых протеиназ в стенках артерий за счет повышения циркулирующих уровней цистатина С [4]. Получается, что высокие уровни цистатина С могут быть фактором сердечно-сосудистого риска, поэтому значение такого потенциального маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как цистатин С, невозможно не оценить в качестве предиктора развития кардио-

васкулярных осложнений и фактора атерогенеза при сахарном диабете (СД) и хронической болезни почек (ХБП) [5].

Цель – оценить роль цистатина С как фактора атерогенеза у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

Материалы и методы исследования

В исследование, проводившееся в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», были включены 449 пациентов (126 мужчин и 323 женщины) с СД 1 типа (133 человека) и СД 2 типа (316 человек) в возрасте от 25 до 80 лет. Контрольную группу составили 65 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой с СД.

Критериями включения в основную группу исследования были информированное согласие пациента, наличие СД 2 типа или СД 1 типа в анамнезе. С целью минимизации влияния других факторов из исследования исключались пациенты с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимся манифестным нарушением функции, с печеночной недостаточностью, активными формами гепатита, системными аутоиммунными заболеваниями, онкологическими заболеваниями в анамнезе, острыми коронарными событиями, с эпизодами тромбоэмболии легочной артерии, острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе менее 6 месяцев до начала исследования, пороками сердца, инфекционным эндокардитом, фибрилляцией предсердий, хронической ревматической болезнью сердца, анемией средней и тяжелой степени тяжести, тяжелыми инфекциями, с указанием на злоупотребление алкоголем. Пациенты получали таблетированные сахароснижающие препараты (группы бигуанидов, сульфонилмочевины), комбинированную сахароснижающую терапию (группы бигуанидов, сульфонилмочевины, базальный инсулин), инсулинотерапию (генно-инженерные инсулины короткого и продленного действия). Сопутствующая терапия пациентов была максимально стандартизирована с целью избежать дополнительных влияний и включала в себя следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающе-

Таблица 1

Характеристика пациентов с СД в зависимости от квартиля цистатина С

Table 1

Characteristics of patients with diabetes mellitus depending on the quartile of cystatin C

Показатель	Основная группа, n=449				P
	Q1, n=92	Q2, n=86	Q3, n=80	Q4, n=191	
Уровень отсечения, мг/л	<0,78	0,78–0,92	0,93–1,38	>1,38	
Возраст, лет	51,50 [40,00;60,50]	63,00* [54,00;67,00]	64,00* [56,50;70,50]	65,00* [55,00;70,00]	0,0001
Длительность СД, лет	10,50 [6,00;17,00]	10,00 [6,00;15,00]	13,00 [8,50;18,00]	15,00*^ [10,00;22,00]	0,0001
САД, мм рт. ст.	129,48±16,85	135,41±17,17*	138,83±18,81*	139,57±18,98*	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	80,76±7,45	(82,88±8,53)	84,84±12,19*	84,41±9,48*	0,0095
HbA1c, %	8,60 [7,45;9,75]	8,35 [7,50;9,40]	8,10 [7,15;9,40]	8,60 [7,70;9,40]	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,05 [4,29;5,60]	5,00 [4,50;6,00]	5,24 [4,59;5,90]	5,30* [4,60;6,30]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,83;1,68]	1,61* [1,04;2,32]	1,73* [1,27;2,32]	1,86* [1,31;2,43]	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 [2,42;3,46]	2,95 [2,44;3,70]	2,93 [2,57;3,61]	3,34*^# [2,76;3,84]	0,0003
Креатинин, мкмоль/л	67,50 [59,00;75,00]	70,50* [65,00;81,00]	80,00*^ [67,50;96,50]	126,00*^# [81,00;251,00]	0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	103,5 [87,5;111,35]	86,0* [77,0;95,8]	77,0*^ [57,0;94,55]	43,00*^# [19,0;70,0]	0,0001
А/К, мг/г	1,71 [0,74;2,70]	2,57* [1,6;2,8]	5,2*^ [2,38;13,15]	15,4*^# [6,5;28,6]	0,0001
вчСРБ, мг/л	3,2 [2,5;4,1]	3,45 [2,15;6,1]	3,63 [2,35;6,7]	6,4*^# [4,1;9,6]	0,0001

Здесь и далее: * – достоверность показателей по отношению к группе Q1, $p < 0,05$; ^ – достоверность показателей по отношению к группе Q2, $p < 0,05$; # – достоверность показателей по отношению к группе Q3, $p < 0,05$.

го фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, диуретики, препараты ацетилсалициловой кислоты, статины.

Всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование, включающее в себя определение липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), гликированного гемоглобина (HbA1c), гомоцистеина в сыворотке крови. Определение цистатина С в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» (ABBOT, США) с использованием стандартного набора, нормальные значения: 0,40–0,99 мг/л.

Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, определения уровня альбуминурии (соотношение «альбумин/креатинин» (А/К).

Для оценки состояния сосудистого компонента всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и брахио-

цефальных артерий на аппарате VIVID 9 (General Electric Medical Systems). Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в общей сонной артерии (СА) проводили на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке артерии в зоне максимального визуального утолщения, перпендикулярной продольной оси сосуда. Критериями наличия в артериях атеросклеротической бляшки являлось локальное утолщение участка артерии более чем на 50 % в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более чем 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «smSTATA 14.2 for Mac» (2018). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), коэффициента

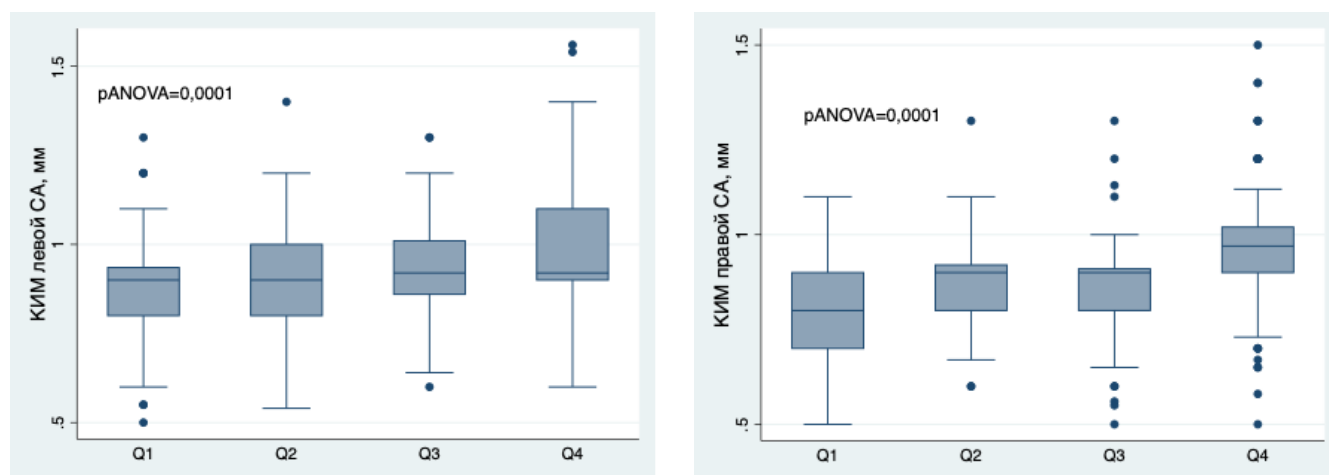


Рис. 1. Толщина КИМ сонных артерий в зависимости от уровня цистатина С у пациентов с СД

Fig. 1. Intima-media thickness in patients with DM depending on the level of cystatin C

Таблица 2

Толщина КИМ у пациентов с СД в зависимости от уровня цистатина С

Table 2

Intima-media thickness in patients with DM depending on the level of cystatin C

Показатель	Основная группа, n=449				P
	Q1<0,78, n=92	Q2 0,78–0,92, n=86	Q3 0,93–1,38, n=80	Q4>1,38, n=191	
КИМ справа, мм	0,80 [0,70;0,90]	0,90* [0,80;0,92]	0,90* [0,80;0,91]	0,97*^# [0,90;1,02]	0,0001
КИМ слева, мм	0,90 [0,80;0,94]	0,90* [0,80;1,00]	0,92*^ [0,86;1,01]	0,92*^ [0,90;1,10]	0,0001

ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных использовали непараметрический критерий U-теста Манна – Уитни. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки роли цистатина С в прогрессировании коронарного атеросклероза были использованы квантили цистатина С: Q1<0,78 мг/л, Q2 0,78–0,92 мг/л, Q3 0,93–1,38 мг/л, Q4>1,38 мг/л. Характеристика пациентов с СД в зависимости от квантиля цистатина С показана в табл. 1.

Пациенты с уровнем цистатина С 0,78 мг/л и выше характеризовались старшим возрастом, более длительным течением СД, более высоким уровнем среднего артериального давления (САД), повышенными уровнями триглицеридов, креатинина и отношения А/К в моче, а также достоверно низкой СКФ в сравнении с пациентами, у которых уровень цистатина С составлял менее 0,78 мг/л (табл. 1).

Толщина КИМ возрастала с увеличением уровня цистатина С как в правой сонной артерии (СА) (от 0,80 [0,70;0,90] до 0,97 [0,90;1,02] мм), так и в левой СА (от 0,90 [0,80;0,94] до 0,92 [0,90;1,10] мм) (рис. 1; табл. 2).

При анализе ассоциации КИМ правой и левой СА и уровней цистатина С в зависимости от типа СД были получены схожие результаты. Так, и при СД 1 типа, и при СД 2 типа толщина КИМ увеличивалась с увеличением квантиля цистатина С ($p<0,001$).

Графически данная тенденция продемонстрирована на рис. 2.

Корреляционный анализ показал связь цистатина С с возрастом ($r=0,38$, $p<0,05$), уровнем гомоцистеина ($r=0,50$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,38$, $p<0,05$), КИМ ($r=0,50$, $p<0,05$) и слабую связь с ХС ЛПНП ($r=0,22$, $p<0,05$), САД ($r=0,23$, $p<0,05$), ДАД ($r=0,16$, $p<0,05$).

В результате логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что повышение уровня цистатина С >0,93 мг/л увеличивает в 2,5 раза шанс утолщения КИМ (ОШ 2,505, $p=0,042$) и в 5 раз при увеличении цистатина С >1,38 мг/л (ОШ 4,718, $p=0,001$). При этом ассоциация с гомоцистеином была недостоверна ($p=0,058$) (табл. 3).

Прогнозируемая толщина КИМ также возрастала с увеличением концентрации цистатина С (рис. 3).

Данные логистической регрессии позволили нам провести ROC-анализ для определения способности цистатина С прогнозировать развитие субклинического атеросклероза у пациентов с СД. В результате ROC-анализ подтвердил диагностическую значимость цистатина С для КИМ (ROC AUC – 0,739). При уровне цистатина С 0,82 мг/л чувствительность и специфичность для утолщения КИМ составили 72 % и 52 % соответственно (рис. 4). Для оценки прогностической ценности результатов диагностического теста мы использовали отношение правдоподобия

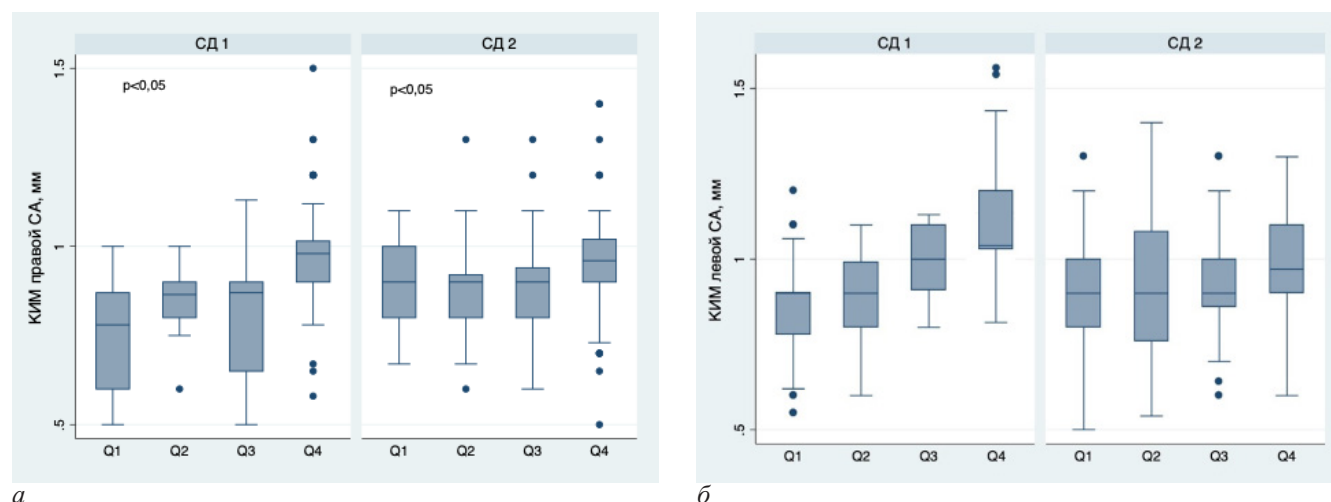


Рис. 2. Толщина КИМ правой (а) и левой (б) СА в зависимости от уровня цистатина С у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа
Fig.2. Intima-media thickness of left (a) and right (b) CA in patients with type 2 diabetes and type 1 diabetes

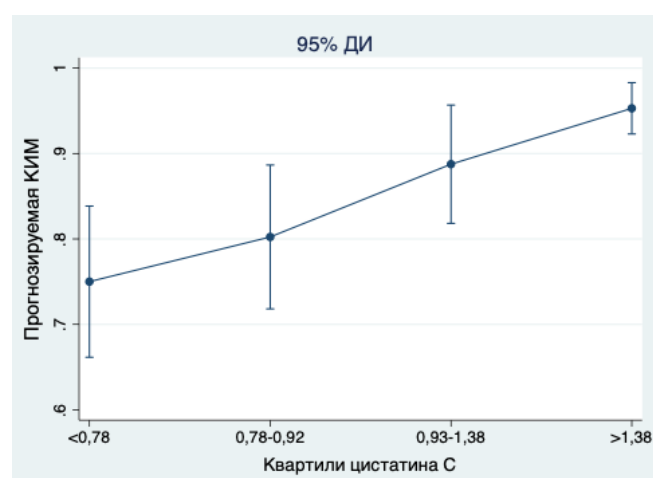


Рис. 3. Прогноз утолщения КИМ с увеличением уровня цистатина С

Fig. 3. Prediction of intima-media thickening depending on the level of cystatin C

(ОП) для вычисления вероятности наличия (или отсутствия) заболевания на основании положительного (ОП⁺) или отрицательного результата (ОП⁻) теста. При расчете показателей были получены следующие результаты: ОП⁺ = 1,5, ОП⁻ = 0,52, что подтверждает большую вероятность получения положительного результата теста у больного человека по сравнению со здоровым.

Данные многочисленных исследований позволяют позиционировать цистатин С как более точный и ранний, чем креатинин, маркер нарушения функций почек [6]. В когортном исследовании Cardiovascular Health Study [7] у 4637 пожилых пациентов установлено, что повышение концентрации цистатина С прямо связано с риском смерти от всех причин, тогда как не было обнаружено различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений и смерти в зависимости от уровня креатинина. Кроме того, показано, что повышенный уровень цистатина С является независимым предиктором не только сердечно-сосудистых осложнений и смерти от любых причин, но и новых случаев сердечной недостаточности и заболевания периферических артерий.

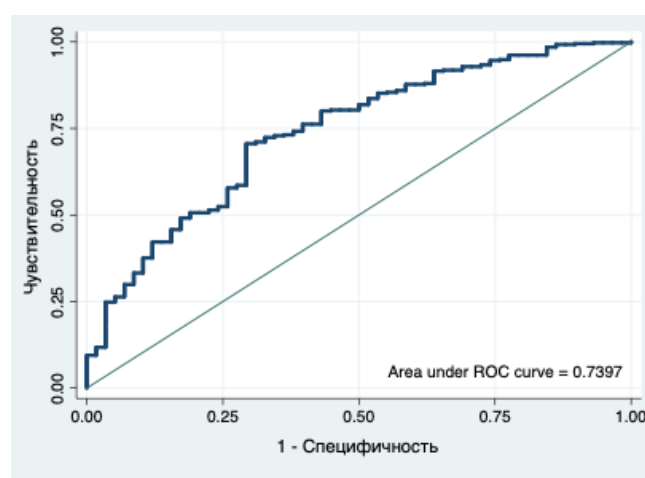


Рис. 4. ROC-анализ определения диагностической значимости цистатина С в прогнозировании каротидного атеросклероза

Fig. 4. ROC-analysis of the diagnostic significance of cystatin C in the prediction of carotid atherosclerosis

Общеизвестно, что наиболее распространенным вариантом структурных изменений артерий при ХБП является атеросклеротическое поражение сонных артерий. При этом результат исследования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в настоящее время является признанным маркером атеросклероза, частота и тяжесть которого при ХБП зависят от скорости клубочковой фильтрации [8]. На стадии снижения азотовыделительной функции почек практически у каждого 4-го пациента с дисфункцией почек регистрируются сосудистые осложнения [9, 10]. Предполагается, что более высокие уровни цистатина С служат предиктором атеросклероза сонных артерий [11]. Z. Xu et al. [12] показали, что у пациентов с церебральным инсультом и атеросклерозом сонных артерий достоверно повышен уровень цистатина С в плазме крови. Схожие данные были продемонстрированы и в нашей работе. У пациентов с СД толщина КИМ возрастала с увеличением уровня цистатина С, как в правой сонной артерии (СА) (от 0,80 [0,70;0,90] до 0,97 [0,90;1,02] мм), так и в левой СА (от 0,90 [0,80;0,94] до 0,92 [0,90;1,10] мм).

Известно, что и СД, и ХБП являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин, а пациенты с СД 2 и СД 1 типа относятся к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Несмотря на отличия в патогенезе обоих типов СД, у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа наблюдается сходный профиль атеросклеротических бляшек с увеличением размера некротического ядра и уменьшением размера фиброзной капсулы. Длительное воздействие гипергликемии в настоящее время признано основным фактором патогенеза атеросклероза при СД. Гипергликемия провоцирует большое количество изменений на клеточном уровне, потенциально ускоряющих атеросклеротический процесс. Исследования *in vivo* и *in vitro* выявили три основных механизма проатерогенного процесса [13]: 1) неферментативное гликозилирование белков и липидов; 2) оксидативный стресс; 3) активация протеинкиназы C с последующим изменением экспрессии фактора роста. Данные процессы еще больше усугубляются в условиях сниженной работы почек. В нашем исследовании, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа толщина КИМ возрастала с увеличением квартиля цистатина C ($p < 0,05$), что еще раз подтверждает схожесть механизмов формирования атеросклеротических бляшек у пациентов с СД и ХБП независимо от типа СД.

СД связывают с более чем 50 % смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых катастроф [14–16]. Пациенты с атеросклеротическим поражением сосудов находятся в постоянном риске ишемических событий. Понимание главных детерминантов возможного кардиоваскулярного события чрезвычайно важно для определения пациентов в группу высокого риска. В данной работе методом логистической регрессии цистатин C был определен фактором, ассоциированным с развитием атеросклероза у пациентов с СД и ХБП, а также показана диагностическая значимость цистатина C для КИМ (ROC AUC – 0,739). При уровне цистатина C 0,82 мг/л чувствительность и специфичность для утолщения КИМ составили 72 и 52 % соответственно.

Заключение

Таким образом, цистатин C может выступать не только как высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный выявлять ранние стадии ренальной дисфункции, но и являться дополнительным эффективным прогностическим маркером, связанным с прогрессированием атеросклеротического процесса у пациентов с СД и ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. García-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum // *Int J Nephrol*. 2011;(2011):975782. Doi: 10.4061/2011/975782.

2. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk // *Clin Chem*. 2009;55(11):1932–1943. Doi: 10.1373/clinchem.2009.128397.

3. Choudhary A, Basu S, Dey SK, Rout JK, Das RK, Dey RK. Association and prognostic value of serum Cystatin C, IL-18 and Uric acid in urological patients with acute kidney injury // *Clin Chim Acta*. 2018;(482):144–148. Doi: 10.1016/j.cca.2018.04.005.

4. Gu FF, Lü SZ, Chen YD, Zhou YJ, Song XT, Jin ZN, Liu H. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an *in vivo* study using intravascular ultrasound // *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(23):2820–2826.

5. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk // *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):251–261. Doi: 10.1007/s10741-011-9242-6.

6. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozerally I, Brunskill NJ, Gray LJ. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895. Doi: 10.1371/journal.pone.0192895.

7. Sukhova GK., Wang B., Libby P. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice // *Circulat Res*. 2005;(96):368–375. Doi: 10.1161/01.RES.0000155964.34150.F7

8. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, Colovic M. Biochemical markers of renal function // *Curr Med Chem*. 2016;23(19):2018–2040. Doi: 10.2174/0929867323666160115130241.

9. Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн*. 2019;(1):44–51. [Mironova SA, Yudina YUS, Ionov MV, Avdonina NG, Emel'yanov IV, Vasil'eva YU, Kitaeva NE, Zvartau EA, Konradi AO. Vzaimosvyaz' novykh markerov porazheniya pochetk i sostoyaniya sosudov u bol'nykh arterial'noj gipertenziej // *Ros. kardiolog. zhurn*. 2019;(1):44–51. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-44-51.

10. Курпатовский В. И., Орлова Е. В., Харламова Л. А. и др. Значимость динамического определения концентрации Цистатина C в крови как маркера риска перехода остро поврежденных почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии // *Эксперимент. и клин. урология*. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 20–29. [Kirpatovskij VI, Orlova EV, Harlamova LA, Golovanov SA, Drozhzheva VV, Frolova EV. Znachimost' dinamicheskogo opredeleniya koncentracii Cistatina S v krvi kak markera riska perekhoda ostrogo povrezhdeniya pochetk v khronicheskuyu pochechnuyu nedostatochnost' i effektivnosti nefroprotektivnoy terapii. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya 2021;14(4):20–29. (In Russ.)]. Doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29.

11. Kobayashi T, Yokokawa H, Fujibayashi K, Haniu T, Hisaoka T, Fukuda H, Naito T. Association between high cystatin C levels and carotid atherosclerosis // *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):174–181. Doi: 10.4330/wjc.v9.i2.174.

12. Xu Z, Leng C, Yang B, Wang H, Sun J, Liu Z, Yang L, Ge W, Zhu J. Serum cystatin C is associated with large cerebral artery stenosis in acute ischemic stroke // *Oncotarget*. 2017;22(8(40)):67181–67188. Doi: 10.18632/oncotarget.18061.

13. Bayrasheva VK, Babenko AYU, Dmitriev YuV, Baimramov AA, Chefu SG, Shatalov IS, Pchelin IYu, Ivanova AN, Grineva EN. A novel model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy in rats // *Translational Medicine*. 2016;3(4):44–55. (In Russ.). Doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55.

14. Zittermann A, Pilz S. *Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Update* // *Anticancer Res.* 2019;39(9):4627–4635. Doi: 10.21873/anticancerres.13643.

15. Latic N, Erben RG. *Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure* // *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. Doi: 10.3390/ijms21186483.

16. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, Mitsiopoulos G, Barlampa D, Drosos A, Patsouras A, Gravvanis N, Antoniou V, Litos A, Diamantis E. *Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update* // *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):266–274. Doi: 10.2174/1573403X1566619111123622.

Информация об авторах

Василькова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь, e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com.

Пчелин Иван Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ewan2008@bk.ru.

Мохорт Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь, e-mail: tatsianamokhort@gmail.com.

Authors information

Vasilkova Volha N. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 1 with courses of endocrinology and hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus, e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com.

Pchelin Ivan Yu. – PhD, Associate Professor, performing clinical work, Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ewan2008@bk.ru.

Mokhort Tatsiana V. – PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, e-mail: tatsianamokhort@gmail.com.

УДК 616.126.52
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-33-39

Д. И. КУЛИКОВ¹, Д. А. ЗВЕРЕВ^{2, 3}, Д. А. СТРЕЛКОВ²,
А. С. ПИЩУГИН²

Значение площади поясничной мышцы в качестве показателя неблагоприятных исходов после транскатетерного протезирования аортального клапана

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия
194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72, лит. А

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Калининград, Россия
238312, Россия, Калининградская область, Гурьевский р-н, пос. Родники, ш. Калининградское, д. 4
E-mail: dockulikov@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 15.06.22 г.; принята к печати 26.08.22 г.

Резюме

Введение. Хрупкость пациента, важнейшим компонентом которой является мышечная гипотрофия, имеет значение при определении тактики лечения сердечно-сосудистых заболеваний в связи со снижением физиологического резерва. Объективная оценка уровня дистрофических изменений общей мышечной массы возможна с помощью определения площади поперечного сечения поясничной мышцы (РМА). **Целью** исследования явился поиск взаимосвязи площади поясничной мышцы (РМА) с неблагоприятными исходами после транскатетерного протезирования аортального клапана (TAVI). **Материалы и методы.** В исследование включены 51 пациент с критическим симптоматическим аортальным стенозом и высокими факторами рисков по EuroScore II и STS. Исследование представляет собой ретроспективный, одноцентровый анализ взаимосвязи РМА по результатам предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии с неблагоприятными исходами после TAVI. РМА рассчитывалась как среднее значение площади левой и правой поясничных мышц. Измерения РМА затем были нормализованы по площади поверхности тела пациента (м²) и представлены как индекс поясничной мышцы (iРМА, см²/м²). **Результаты.** Средний возраст пациентов составил 78,2±9,3 года, из них 29 (56,9 %) женщин. Так как iРМА не имел нормального распределения, были проанализированы медианные значения: медиана iРМА для мужчин – 4,35 см²/м² и для женщин – 3,55 см²/м². В ходе проведенного нами исследования было установлено, что iРМА был ниже у пациентов с ранним неблагоприятным исходом (3,21±0,42 vs 5,47±0,43 см²/м²; p=0,017). Пациентам с низким iРМА (62,8 %) потребовалась более длительная госпитализация, также низкий iРМА можно считать предиктором более высоких затрат ресурсов клиники (p=0,056). **Заключение.** Наше исследование продемонстрировало, что iРМА, рассчитанный с помощью компьютерной томографии, является простым и объективным предиктором осложнений в раннем послеоперационном периоде и длительной госпитализации после TAVI и, как следствие, более высоких затрат ресурсов клиники.

Ключевые слова: хрупкость пациента, мышечная гипотрофия, площадь поперечного сечения поясничной мышцы (РМА), транскатетерное протезирование аортального клапана

Для цитирования: Куликов Д. И., Зверев Д. А., Стрелков Д. А., Пищугин А. С. Значение площади поясничной мышцы в качестве показателя неблагоприятных исходов после транскатетерного протезирования аортального клапана. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):33–39. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-33-39.

UDC 616.126.52
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-33-39

D. I. KULIKOV¹, D. A. ZVEREV^{2, 3}, D. A. STRELKOV²,
A. S. PISHCHUGIN²

Role of psoas muscle area as an indicator of adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation

¹ Saint-Petersburg city clinical hospital of Russian Scientific Academy, Saint Petersburg, Russia
72, Toreza str., Saint Petersburg, Russia, 194017

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

³ Kaliningrad Federal Cardiovascular Surgery Center, Kaliningrad, Russia
4, Kaliningrad Highway, Rodniki, Guryevsky district, Kaliningrad region, Russia, 238312
E-mail: dockulikov@rambler.ru

Received 15.06.22; accepted 26.08.22

Summary

Introduction. Patient frailty, having muscle hypotrophy as the main component, is important in determining the treatment tactics of cardiovascular diseases due to a decrease in the physiological reserve. An objective assessment of dystrophic changes

level in the total muscle mass is possible by measuring the cross-sectional area of the psoas muscle (PMA). *Aim* was to determine if the psoas muscle area (PMA) could predict adverse outcomes and to investigate its utility in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Materials and methods*. The study included 51 patients with critical symptomatic aortic stenosis and high risk factors according to EuroScore II and STS. The study is a retrospective, single-centre analysis of the association of PMA from preoperative multislice computed tomography with adverse outcomes after TAVI. PMA was calculated as the average area of the left and right psoas. PMA measurements were then normalized to the patient's body surface area (m^2) and showed as psoas muscle index (iPMA; cm^2/m^2). *Results*. The mean age of the patients was 78.2 ± 9.3 years, where 29 (56.9 %) were women. Since iPMA was not normally distributed, median values were analyzed: median iPMA for men $4.35 cm^2/m^2$ and for women $3.55 cm^2/m^2$. In our study, we found that iPMA was lower in patients with an early adverse outcome than in patients without an early adverse outcome (3.21 ± 0.42 vs $5.47 \pm 0.43 cm^2/m^2$; $p=0.017$). Patients with low iPMA (62.8 %) required long-term hospitalization, and low iPMA can be considered a predictor of higher hospital resource costs ($p=0.056$). *Conclusion*. Our study demonstrated that computed tomography-calculated iPMA is a simple and objective predictor of early postoperative complications and prolonged hospital stay after TAVI, and consequently higher hospital resource costs.

Keywords: patient frailty, muscular wasting, psoas muscle cross-sectional area (PMA), transcatheter aortic valve implantation

For citation: Kulikov D. I., Zverev D. A., Strelkov D. A., Pishchugin A. S. Role of psoas muscle area as an indicator of adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(3):33–39. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-33-39.

Введение

Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) – это вариант лечения критического стеноза аортального клапана у пациентов, которым было отказано в традиционном кардиохирургическом лечении из-за высоких рисков осложнений [1, 2]. Таким образом, большинство пациентов, которым выполняется TAVI, являются пожилыми и ослабленными. Предоперационная оценка риска осложнений и смертности у таких пациентов имеет решающее значение.

В последние годы растет интерес к хрупкости как предиктору исходов после TAVI у ослабленных пациентов, так как у данной категории пациентов хрупкость тесно связана с плохими конечными точками, такими как инвалидность, более длительная госпитализация и смертность [3–8]. Однако хрупкость достаточно трудно определить объективно, так как часто она оценивается на основе клинических суждений, субъективных оценок и опросников функциональных возможностей пациента [9, 10] в сочетании с оценкой рисков по шкале Общества торакальных хирургов (STS) [11].

Объективным количественным показателем слабости считается мышечная масса. Низкая масса скелетных мышц, определяемая площадью поперечного сечения мышц на компьютерной томографии (КТ), была связана с плохими результатами у различных групп пациентов, включая хирургических, онкологических и пожилых пациентов [12, 13]. В частности, площадь поперечного сечения поясничной мышцы (psoas muscle area, PMA) была подтверждена как суррогат общей мышечной массы [14, 15]. Так как КТ обычно выполняется перед TAVI для оценки анатомии корня аорты, характера кальциноза аортального клапана и сосудистого доступа, данное КТ-исследование можно легко использовать для расчета PMA с целью исследования его прогностической ценности для результатов TAVI. Измерение PMA с помощью КТ-изображений на уровне позвонков L3 или L4 поясничного отдела позвоночника становится все более популярным у исследователей, занимающихся вопросом оценки рисков осложнений у пациентов перед TAVI [16–20].

В настоящем исследовании мы изучали влияние PMA на протекание раннего и позднего послеопера-

ционных периодов у пациентов после TAVI, а именно – оценивали смертность в раннем и позднем периоде, осложнения в раннем периоде и длительность госпитализации.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова и представляет собой ретроспективный, одноцентровой анализ PMA по результатам предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

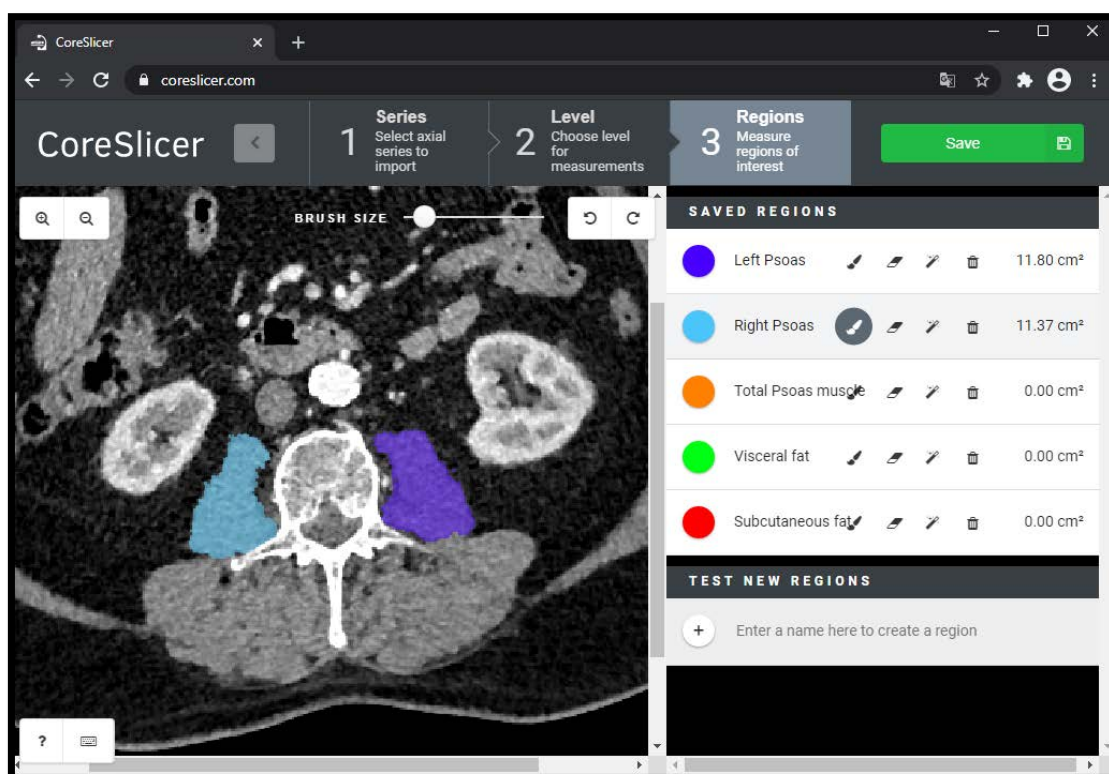
В группу исследования включены пациенты с критическим симптоматическим аортальным стенозом (площадь отверстия аортального клапана $\leq 1 cm^2$) и высокими факторами рисков по EuroScore II и STS, которым за период 2017–2019 гг. выполнено TAVI. Исходные клинические характеристики пациентов включали в себя возраст, пол, рост, вес, индекс массы тела, площадь поверхности тела, сопутствующую патологию, клинический и биохимический анализы крови, прогнозируемые риски осложнений TAVI.

Хирургический риск был рассчитан для каждого пациента с использованием шкалы STS и шкалы рисков при кардиальной хирургии EuroScore II.

Клинические точки исследования включали в себя ранний неблагоприятный исход (смертность в раннем послеоперационном периоде (1-й месяц), инсульт, инфаркт миокарда, значимые нарушения ритма и проводимости, осложнения сосудистого доступа), летальность в течение 1 года и использование ресурсов клиники (длительная госпитализация >7 дней или повторная госпитализация в течение 30 дней).

Статус пациентов в конце первого месяца после операции и через год узнавался во время визитов в клинику или по телефону.

PMA измеряли на изображениях КТ, выполненных перед операцией, с использованием веб-пакета программного обеспечения «CoreSlicer.com» (версия 1.0.0; Монреаль, Квебек, Канада), как показано на рисунке. Данные КТ были открыты в виде многоплоскостной реконструкции для определения оптимального среза тела L3 поясничного позвонка в сагиттальной плоско-



Измерение площади поясничной мышцы с помощью программного обеспечения «CoreSlicer.com»
Psoas muscle area measured by CoreSlicer.com software

сти с хорошо видимыми поперечными отростками. Показано, что на этом уровне среза площадь поясничных мышц оптимально коррелирует с общим объемом скелетной мускулатуры и хрупкостью пациента [19, 20]. Измерения проводили в полуавтоматическом режиме с ручным очерчиванием границ мышц «кистью» и установкой порога плотности от 30 до 150 ед. Хаунсфилда (HU) [21].

РМА рассчитывалась как среднее значение площади левой и правой поясничных мышц. Измерения РМА затем были нормализованы по площади поверхности тела пациента (m^2) и представлены как индекс поясничной мышцы (iPMA; cm^2/m^2). Наличие хрупкости определялось, если iPMA был меньше медианы.

База данных пациентов создана в программе «MS Excel». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения «IBM SPSS Statistics v.20.0».

Непрерывные переменные с нормальным распределением были выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, а непрерывные переменные без нормального распределения – как медиана (межквартильный размах). Категориальные переменные выражались в процентах. Категориальные переменные сравниваются между группами с помощью критерия хи-квадрат. Тест Колмогорова – Смирнова использовался для определения того, имеют ли непрерывные переменные нормальное распределение. Непрерывные переменные с нормальным распределением сравнивали между группами с помощью t-критерия Стьюдента и без нормального распределения – с помощью U-критерия Манна – Уитни. Корреляция между двумя переменными рассчитывалась с помощью теста корреляции Пирсона. Результаты оценивались

с доверительным интервалом 95 %, статистически значимым считалось $p < 0,05$.

План и дизайн исследования согласованы и одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова от 11 февраля 2019 г. (выписка № 37).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 51 пациент, которым была выполнена TAVI. Всем пациентам операция была выполнена феморальным доступом. Средний возраст составил $78,2 \pm 9,3$ года, из них 29 (56,9 %) женщин.

Другие клинко-демографические характеристики исследуемой когорты обобщены в табл. 1. Непрерывные переменные были выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, а категориальные переменные – как n (%).

Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались у половины пациентов (49 %). Смерть через 30 дней как ранний неблагоприятный исход наступила у 2 (3,9 %) пациентов; у 3 (5,9 %) был инсульт; у 7 (13,7 %) – сосудистые осложнения в месте доступа (гематома), потребовавшие дополнительного лечения; а у 13 (25,5 %) – значимые нарушения ритма и проводимости, потребовавшие повторной госпитализации для имплантации ПЭКС. Инфаркт миокарда у пациентов зарегистрирован не был. В среднем iPMA был ниже у пациентов с ранним неблагоприятным исходом, чем у пациентов без раннего неблагоприятного исхода ($3,21 \pm 0,42$ vs $5,47 \pm 0,43$ cm^2/m^2 ; $p = 0,017$) (табл. 2).

Так как iPMA не имел нормального распределения, были проанализированы медианные значения:

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики больных (n=51)

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients (n=51)

Параметр	Значение
Возраст, лет, n (%)	78,2±9,3
Пол, n (%): женский мужской	29 (56,9) 22 (43,1)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,13±6,25
Площадь поверхности тела, кг/м ²	1,84±0,21
Нарушение ритма и проводимости, n (%)	20 (39,2)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	7 (13,7)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	19 (37,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	23 (45,1)
Хроническая сердечная недостаточность ≥III функционального класса (NYHA), n (%)	38 (74,5)
Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%)	5 (9,8)
Сахарный диабет, n (%)	12 (23,5)
Хроническая болезнь почек ≥III стадии, n (%)	7 (13,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК), n (%)	17 (33,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	19 (37,3)
Онкологическое заболевание, n (%)	15 (29,4)
EuroSCORE II, баллы	7,15±2,98
STS SCORE, %	6,73±3,41

Таблица 2

Характеристика осложнений и их распределение в зависимости от iPMA

Table 2

Characteristics of complications and their distribution depending on iPMA

Осложнения	Число пациентов, n (%)			p-value
	абс. (n=51)	распределение осложнений в зависимости от iPMA		
		<медианы (n=25)	>медианы(n=26)	
Смерть в течение 1-го года(поздний п/о период), n (%)	7 (13,7)	4 (16)	3 (11,5)	0,651
Осложнения в раннем п/о периоде (30 дней), n (%)	25 (49)	16 (64)	8 (30,8)	0,017
Смерть в раннем п/о-периоде, n (%)	2 (3,9)	2 (8)	0	0,146
ОНМК, n (%)	3 (5,9)	2 (8)	1 (3,9)	0,538
Значимые нарушение ритма и проводимости, n (%)	13 (25,5)	7 (28)	5 (19,2)	0,471
Сосудистые осложнения доступа, n (%)	7 (13,7)	5 (20)	2 (7,7)	0,209
Длительная госпитализация (>7 дней), n (%)	32 (62,8)	19 (76)	13 (50)	0,056

медиана iPMA для мужчин – 4,35 см²/м² и для женщин – 3,55 см²/м².

В табл. 2 приведены ранние и поздние результаты на основе iPMA. В послеоперационном периоде общая летальность составила 9 человек. В течение 1-го года наблюдения умерли 7 (13,7 %) пациентов.

Хрупкость (выражающаяся как низкий iPMA, который меньше медианы) не была связана с годичной летальностью (16 % для пациентов с iPMA<медианы, по сравнению с 11,5 % для пациен-

тов с iPMA>медианы, p=0,651). Наконец, 32 (62,8 %) пациентам в нашей когорте исследования потребовались более длительная госпитализация и, как следствие, большее использование ресурсов клиники. Более низкий iPMA можно было считать предиктором более высоких затрат ресурсов (76 % для пациентов с iPMA<медианы, по сравнению с 50 % для пациентов с iPMA>медианы, p=0,056).

Хрупкость пациента определяется повышенной чувствительностью к стрессорным факторам из-за снижения физиологического резерва организма и его

функциональной способности, что, в свою очередь, приводит к длительной госпитализации и высокой смертности. Это связано с увеличением частоты послеоперационных осложнений при проведении хирургических операций [22].

В кардиохирургии для определения послеоперационных осложнений наиболее часто используются шкалы EuroScore и STS. Однако эти модели были разработаны для кардиохирургии и неполноценно отражают риски в группах пациентов высокого риска для TAVI. Хрупкость является важным параметром в определении осложнений и прогноза у пациентов после TAVI.

Несмотря на то, что существует множество тестов и шкал для оценки хрупкости, они не являются объективными методами. К тому же тесты, основанные на измерении повседневной активности и переносимости физических нагрузок, такие как тест на 5-минутную ходьбу, из-за ортопедических проблем у пожилых людей не могут выполняться адекватно [23]. В то же время исследователи из США [24] показали тесную взаимосвязь между повседневной активностью и скоростью ходьбы с годовой смертностью у 159 пациентов с TAVI. В качестве более точного и количественного определения хрупкости в последнее время стал активно изучаться и использоваться РМА.

Однако прогностическое значение общего объема скелетных мышц (SMA) и РМА в результатах TAVI остается спорным. Исследователи из Израиля [25] сообщили, что индекс скелетных мышц (SMI) не оказал значительного влияния на продолжительность госпитализации и смертность после TAVI, в то время как исследователи из Японии [26] обнаружили, что увеличение SMI было связано со значительным снижением длительности госпитализации. В канадском исследовании [27] уровень поздней смертности был выше у пациентов с саркопенией, определяемой низким SMI, однако кривые выживаемости Каплана – Мейера для групп с саркопенией и без были очень похожи через 1 год. На сегодняшний день существуют исследования, которые показали, что низкий РМА был связан с более высокой среднесрочной смертностью после TAVI у женщин, но не у мужчин [28, 29].

Исследователи, которые изучали ценность РМА в некардиальной хирургии, заметили, что низкий индексированный РМА был связан с плохими результатами в раннем послеоперационном периоде [30–33]. Осложнения в раннем послеоперационном периоде приводят к длительной госпитализации, к более высокому уровню использования ресурсов и увеличению вероятности повторной госпитализации. Это может иметь огромное значение для общественного здравоохранения.

Добавление измерения РМА к шкале STS или EuroScore может привести к улучшению прогнозирования рисков осложнений после TAVI. Помимо роли прогностического фактора риска осложнений, РМА потенциально может служить инструментом скрининга для выявления хрупких пациентов, которых можно было бы дополнительно корректировать по мышечной массе и силе перед хирургическим вмешательством.

Результаты данного исследования следует интерпретировать с осторожностью, поскольку исследование является ретроспективным, одноцентровым, с небольшой выборкой. К тому же мы проводили измерение РМА на уровне позвонка L3 поясничного отдела, который стал активно использоваться в последних исследованиях; в то время как в более поздних исследованиях для расчета РМА использовался уровень L4 [34]. Необходимо дальнейшее исследование этого вопроса, для подтверждения прогностической ценности РМА для результатов после TAVI.

Закключение

Наше исследование продемонстрировало, что iРМА, рассчитанный с помощью компьютерной томографии, является простым и объективным предиктором осложнений в раннем послеоперационном периоде и длительной госпитализации после TAVI, и как следствие, более высоких затрат ресурсов клиники. Необходимы дальнейшие исследования для проверки прогностической ценности iРМА в большей популяции пациентов и выяснения связи между iРМА и долгосрочными клиническими исходами TAVI.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery // *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–1607. Doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20961243.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–2198. Doi: 10.1056/NEJMoa1103510. Epub 2011 Jun 5. PMID: 21639811.
3. Ishii H, Tsutsumimoto K, Doi T, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, Shimada H. Effects of comorbid physical frailty and low muscle mass on incident disability in community-dwelling older adults: A 24-month follow-up longitudinal study // *Maturitas*. 2020;(139):57–63. Doi: 10.1016/j.maturitas.2020.04.018. PMID: 32747041.
4. Alqahtani BA, Alshehri MM, Elnaggar RK, Alsaad SM, Alsayer AA, Almadani N, Alhowimel A, Alqahtani M, Alenazi AM. Prevalence of Frailty in the Middle East: Systematic Review and Meta-Analysis // *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):108. Doi: 10.3390/healthcare10010108. PMID: 35052272; PMCID: PMC8775476.
5. Chou HH, Lai TJ, Yen CH, Chang PS, Pan JC, Lin PT. Sarcopenic Obesity Tendency and Nutritional Status Is Related to the Risk of Sarcopenia, Frailty, Depression and Quality of Life in Patients with Dementia // *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2492. Doi: 10.3390/ijerph19052492. PMID: 35270185; PMCID: PMC8908993.

6. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, Kirtane AJ, Kodali SK, Brown DL, Rihal CS, Xu K, Lei Y, Hawkey MC, Kim RJ, Alu MC, Leon MB, Mack MJ. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial) // *Am J Cardiol*. 2015;116(2):264–269. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.061. PMID: 25963221; PMCID: PMC4475494.
7. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Jüni P, Carrel T, Huber C, Gandon M, Bischoff S, Schoenenberger CM, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI) // *Eur Heart J*. 2013;34(9):684–692. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs304. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23008508.
8. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, Hawkey M, Maurer MS, Kirtane AJ, Kodali S, Moses JW, Leon MB, Smith CR, Williams M. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience // *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):974–981. Doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.011. PMID: 22995885; PMCID: PMC3717525.
9. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients // *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816–822; discussion 822–3. Doi: 10.1016/S1010-7940(99)00106-2. PMID: 10431864.
10. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario // *Circulation*. 1995;91(3):677–684. Doi: 10.1161/01.cir.91.3.677. PMID: 7828293.
11. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB Jr, Grover FL, Edwards FH; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models // *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1856–1864. Doi: 10.1016/S0003-4975(03)00179-6. PMID: 12822628.
12. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care // *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997–1006. Doi: 10.1139/H08-075. PMID: 18923576.
13. Brandt E, Tengberg LT, Bay-Nielsen M. Sarcopenia predicts 90-day mortality in elderly patients undergoing emergency abdominal surgery // *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(3):1155–1160. Doi: 10.1007/s00261-018-1870-z. PMID: 30600384.
14. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: Current Concepts and Imaging Implications // *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(3):W255–266. Doi: 10.2214/AJR.15.14635. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26102307.
15. Beetz NL, Geisel D, Maier C, Auer TA, Shnayien S, Malinka T, Neumann CCM, Pelzer U, Fehrenbach U. Influence of Baseline CT Body Composition Parameters on Survival in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma // *J Clin Med*. 2022;11(9):2356. Doi: 10.3390/jcm11092356. PMID: 35566483; PMCID: PMC9105849.
16. Mamane S, Mullie L, Piazza N, Martucci G, Morais J, Vigano A, Levental M, Nelson K, Lange R, Afilalo J. Psoas Muscle Area and All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Montreal-Munich Study // *Can J Cardiol*. 2016;32(2):177–182. Doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.002. PMID: 26821840.
17. Michel J, Pellegrini C, Rheude T, von Scheidt M, Trenkwalder T, Elhmidi Y, Mayr NP, Brecker S, Kasel AM, Kastrati A, Schunkert H, Husser O, Bleiziffer S, Hengstenberg C. The Clinical Impact of Psoas Muscle Cross-Sectional Area on Medium-Term Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation // *Heart Lung Circ*. 2020;29(6):904–913. Doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.095. Epub 2019 May 23. PMID: 31182269.
18. Garg L, Agrawal S, Pew T, Hanzel GS, Abbas AE, Gallagher MJ, Shannon FL, Hanson ID. Psoas Muscle Area as a Predictor of Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Implantation // *Am J Cardiol*. 2017;119(3):457–460. Doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.019. PMID: 27931723.
19. Nemec U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement // *Acad Radiol*. 2017;24(9):1154–1161. Doi: 10.1016/j.acra.2017.02.008. PMID: 28365235.
20. Gallone G, Depaoli A, D'Ascenzo F, Tore D, Allois L, Bruno F, Casale M, Atzeni F, De Lio G, Bocchino PP, Piroli F, Angelini F, Angelini A, Scudeler L, De Lio F, Andreis A, Salizzoni S, La Torre M, Conrotto F, Rinaldi M, Fonio P, De Ferrari GM. Impact of computed-tomography defined sarcopenia on outcomes of older adults undergoing transcatheter aortic valve implantation // *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022;16(3):207–214. Doi: 10.1016/j.jcct.2021.12.001. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34896066.
21. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography // *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(1):115–122. Doi: 10.1152/jappl.1998.85.1.115. PMID: 9655763.
22. Koh LY, Hwang NC. Frailty in Cardiac Surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):521–531. Doi: 10.1053/j.jvca.2018.02.032. PMID: 29580797.
23. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, Kappetein AP, Stepinska J, Kaden JJ, Naber CK, Acartürk E, Gohlke-Bärwolf C. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease // *Eur Heart J*. 2012;33(7):822–828, 828a, 828b. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr061. PMID: 21406443; PMCID: PMC3345545.
24. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, Hawkey M, Maurer MS, Kirtane AJ, Kodali S, Moses JW, Leon MB, Smith CR, Williams M. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience // *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):974–981. Doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.011. PMID: 22995885; PMCID: PMC3717525.
25. Nemec U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement // *Acad Radiol*. 2017;24(9):1154–1161. Doi: 10.1016/j.acra.2017.02.008. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365235.
26. Dahya V, Xiao J, Prado CM, Burroughs P, McGee D, Silva AC, Hurt JE, Mohamed SG, Noel T, Batchelor W. Computed tomography-derived skeletal muscle index: A novel predictor of frailty and hospital length of stay after transcatheter aortic valve replacement // *Am Heart J*. 2016;182:21–27. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.016. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27914496.
27. Mok M, Allende R, Leipsic J, Altisent OA, Del Trigo M, Campelo-Parada F, DeLarochellière R, Dumont E, Doyle D, Côté M, Freeman M, Webb J, Rodés-Cabau J. Prognostic Value

of Fat Mass and Skeletal Muscle Mass Determined by Computed Tomography in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation // *Am J Cardiol*. 2016;117(5):828–833. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.015. Epub 2015 Dec 13. PMID: 26754122.

28. Mamane S, Mullie L, Piazza N, Martucci G, Morais J, Vigano A, Levental M, Nelson K, Lange R, Afilalo J. Psoas Muscle Area and All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Montreal-Munich Study // *Can J Cardiol*. 2016;32(2):177–182. Doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.002. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26821840.

29. van Mourik MS, Janmaat YC, van Kesteren F, Vendrik J, Planken RN, Henstra MJ, Velu JF, Vlastra W, Zwinderman AH, Koch KT, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Henriques JPS, Lanting VR, Baan J Jr, Latour C, Lindeboom R, Vis MM. CT determined psoas muscle area predicts mortality in women undergoing transcatheter aortic valve implantation // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(4):E248–E254. Doi: 10.1002/ccd.27823. PMID: 30208263; PMCID: PMC6585699.

30. Meyer F, Valentini L. Disease-Related Malnutrition and Sarcopenia as Determinants of Clinical Outcome. *Visc Med*. 2019;35(5):282–291. Doi: 10.1159/000502867. PMID: 31768391; PMCID: PMC6873090.

31. Thurston B, Pena GN, Howell S, Cowled P, Fitridge R. Low total psoas area as scored in the clinic setting independently predicts midterm mortality after endovascular aneurysm repair in male patients // *J Vasc Surg*. 2018;67(2):460–467. Doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.085. PMID: 28843791.

32. Peng YC, Wu CH, Tien YW, Lu TP, Wang YH, Chen BB. Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy // *Eur Radiol*. 2021;31(4):2472–2481. Doi: 10.1007/s00330-020-07294-7. PMID: 32974690.

33. Liu YW, Lu CC, Chang CD, Lee KC, Chen HH, Yeh WS, Hu WH, Tsai KL, Yeh CH, Wee SY, Yin SM, Wang CC, Hung CH. Prognostic value of sarcopenia in patients with colorectal liver metastases undergoing hepatic resection // *SciRep*. 2020;10(1):6459. Doi: 10.1038/s41598-020-63644-x. PMID: 32296122; PMCID: PMC7160152.

34. Kleczynski P, Tokarek T, Dziewierz A, Sorysz D, Bagien-ski M, Rzeszutko L, Dudek D. Usefulness of Psoas Muscle Area and Volume and Frailty Scoring to Predict Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation // *Am J Cardiol*. 2018;122(1):135–140. Doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.020. PMID: 29703441.

Информация об авторах

Куликов Дмитрий Игоревич – врач РХМДиЛ, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dockulikov@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-5157-3755.

Зверев Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; зав. отделением РХМДиЛ, ФЦМБТ, г. Калининград, Россия, e-mail: dmitry_zverev@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-1447-3509.

Стрелков Дмитрий Алексеевич – младший научный сотрудник, врач РХМДиЛ, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dmitristrelkov111@gmail.com, ORCID 0000-0002-4273-5086.

Пишугин Александр Сергеевич – аспирант, врач РХМДиЛ, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pishuginalexander@gmail.com, ORCID 0000-0003-1540-5337.

Authors information

Kulikov Dmiitriy I. – X-ray surgeon, Saint-Petersburg city clinical hospital of Russian Scientific Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dockulikov@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-5157-3755.

Zverev Dmiitriy A. – Ph. D., Associate Professor at the Department of General Surgery, V. A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of X-ray Surgery, FCHMT, Kaliningrad, Russia, dmitry_zverev@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-1447-3509.

Strelkov Dmiitriy A. – Research Assistant, X-ray surgeon, V. A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dmitristrelkov111@gmail.com, ORCID 0000-0002-4273-5086.

Pishchugin Aleksandr S. – Postgraduate, X-ray surgeon, V. A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pishuginalexander@gmail.com, ORCID 0000-0003-1540-5337.

УДК 616.8-005

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-40-46

В. В. АНДРЕЕВ^{1, 2}, А. Ю. ПОДУНОВ¹, Д. С. ЛАПИН¹,
З. Л. ГИЛЯЕВА¹, Е. Н. НИКИФОРОВА¹, К. В. ГОЛИКОВ¹,
Д. И. РУДЕНКО^{1,2}, Е. Р. БАРАНЦЕВИЧ²

Оценка клинико-лабораторных показателей гемостаза у пациентов при церебральном инсульте в сочетании с коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе многопрофильного стационара в период перепрофилирования в инфекционный стационар

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

E-mail: nevro-fpo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.04.22 г.; принята к печати 24.06.22 г.

Резюме

Введение. Влияние COVID-19 на коагуляционный гемостаз у больных с церебральным инсультом при внебольничной пневмонии является актуальной проблемой. **Цель** – проанализировать особенности клинико-лабораторных показателей при церебральном инсульте в сочетании с внебольничной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** У 88 пациентов в возрасте 73,0 (12,3) года в острейшем периоде инсульта и с клиническими проявлениями внебольничной вирусной пневмонии проанализированы результаты инструментального и лабораторного обследования. В представленном исследовании 39,8 % (n=53) составляли мужчины и 60,2 % составляли женщины (n=35) с длительностью диагностированного инфекционного заболевания не более 7 дней. Проведено сопоставление клинических особенностей церебрального инсульта с результатами лабораторного тестирования системы гемостаза, липидного обмена, активности системной воспалительной реакции. Оценены выраженность поражения легочной ткани и исходы диагностированных изменений. **Результаты.** Все пациенты имели легкую или среднетяжелую тяжесть течения COVID-19. В 87,5 % (n=77) случаев был диагностирован ишемический инсульт с неуточненным (40,2 %, n=31), кардиоэмболическим (36,4 %, n=28), лакунарным (3,9 %, n=3) и атеротромботическим (19,5 %, n=15) подтипами. Локализация очаговой ишемии в бассейнах левой средней мозговой артерии (ЛСМА) выявлена у 45,6 % (n=35), в правой средней мозговой артерии (ПСМА) – у 41,6 % (n=32). Проявления геморрагического варианта инсульта отмечены у 12,5 % (n=11) с признаками паренхиматозного кровоизлияния – у 54,5 % (n=6), вентрикулярной геморрагии – у 27,3 % (n=3), субарахноидальные кровоизлияния отмечены у 18,2 % (n=2). Показатели свертывающей системы по количеству тромбоцитов соответствовали 251,3 (90,7); величина АЧТВ была в диапазоне 29,2 (26,7–33,0) (с); параметр МНО составлял 1,16 (1,05–1,25); величина протромбина (%) соответствовала значению 85,9 (23,4). **Заключение.** В острейшей стадии церебрального инсульта не наблюдается значимых нарушений коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. При сочетании церебрального инсульта и коронавирусной инфекции преобладает число случаев ишемического инсульта. По результатам лабораторного тестирования у пациентов при мозговом инсульте и внебольничной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, повышение маркеров системного воспаления превышает референсные значения.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, внебольничная пневмония, коагуляционный гемостаз, COVID-19

Для цитирования: Андреев В. В., Подунов А. Ю., Лапин Д. С., Гиляева З. Л., Никифорова Е. Н., Голиков К. В., Руденко Д. И., Баранцевич Е. Р. Оценка клинико-лабораторных показателей гемостаза у пациентов при церебральном инсульте в сочетании с коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе многопрофильного стационара в период перепрофилирования в инфекционный стационар. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21(3): 40–46. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-40-46.

V. V. ANDREEV^{1, 2}, A. Yu. PODUNOV¹, D. S. LAPIN¹,
Z. L. GILYAEVA¹, E. N. NIKIFOROVA¹, K. V. GOLIKOV¹,
D. I. RUDENKO^{1, 2}, E. R. BARANTSEVICH²

Evaluation of hemostasis clinical and laboratory indicators of patients with stroke and coronavirus infection (COVID-19) on the basis of a multidisciplinary hospital in the period of its conversion to an infectious diseases hospital

¹ City multi-specialty hospital № 2, Saint Petersburg, Russia

5, Uchebny per., Saint Petersburg, Russia, 194354

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: nevro-fpo@mail.ru

Received 12.04.22; accepted 24.06.22

Summary

Introduction. The COVID-19 impact on hemostasis of stroke survivors with community-acquired pneumonia is an urgent problem. The *aim* of the study is to analyze the features of clinical and laboratory parameters in cerebral stroke combined with community-acquired pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. **Materials and methods.** The instrumental and laboratory examination results of 88 patients aged 73.0 (12.3) years in the acute period of stroke with community-acquired viral pneumonia symptoms were analyzed. The present study included 39.8 % (n=53) male and 60.2 % female (n=35) with duration of diagnosed infectious disease less than 7 days. The symptoms of cerebral stroke were compared with the results of laboratory testing of the hemostasis system, lipid metabolism, and the activity of the systemic inflammatory response. The severity of lung tissue damage and the outcomes of the diagnosed changes were assessed. **Results.** All patients had mild or moderate COVID-19. In 87.5 % (n=77) cases unspecified (40.2 %, n=31), cardioembolic (36.4 %, n=28), lacunar (3.9 %, n=3) and atherothrombotic (19.5 %, n=15) ischemic stroke subtype was diagnosed. Focal ischemia lesion in the left middle cerebral artery (LMCA) territory was detected in 45.6 % (n=35), in the right middle cerebral artery (RMCA) territory in 41.6 % (n=32). Manifestations of hemorrhagic stroke were noted in 12.5 % (n=11) with signs of parenchymal hemorrhage in 54.5 % (n=6), ventricular hemorrhage in 27.3 % (n=3), subarachnoid hemorrhages were noted in 18.2 % (n=2). The indicators of the coagulation system in terms of the number of platelets corresponded to 251.3 (90.7); the APTT value was in the range of 29.2 (26.7–33.0) (s); the INR parameter was 1.16 (1.05–1.25); the value of prothrombin (%) corresponded to the value of 85.9 (23.4). **Conclusion.** We do not observe the great disorders of haemostasis in the most acute period of the stroke. When combined with COVID-19 the most common stroke is ischemic stroke. The stroke survivors with the community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 laboratory tests show that increase of inflammatory markers are above the reference range.

Keywords: acute cerebrovascular accident, community-acquired pneumonia, coagulation hemostasis, COVID-19

For citation: Andreev V. V., Podunov A. Yu., Lapin D. S., Gilyaeva Z. L., Nikiforova E. N., Golikov K. V., Rudenko D. I., Barantsevich E. R. Evaluation of hemostasis clinical and laboratory indicators of patients with stroke and coronavirus infection (COVID-19) on the basis of a multidisciplinary hospital in the period of its conversion to an infectious diseases hospital. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(3):40–46. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-40-46.

Введение

Во всем мире заболеваемость коронавирусной инфекцией остается актуальной проблемой. По данным на 1 октября 2021 г., в ВОЗ было зарегистрировано 233 503 524 подтвержденных случая COVID-19, включая 4 777 503 смертельных случая [1]. Первые случаи подобной инфекции официально зарегистрированы 31 декабря 2019 г. Министерство здравоохранения КНР сообщило о 44 случаях атипичной пневмонии в городе Ухань провинции Хубэй. Было установлено, что ее возникновение связано с новым коронавирусом SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом. 11 марта 2020 г. присвоено официальное название COVID-19 статуса пандемии. В России

первые два случая заражения COVID-19 выявлены 31 января 2020 г.

Актуальность возникновения цереброваскулярных заболеваний обусловлена значительным числом случаев инвалидизации и летальных исходов у таких больных [2–7]. Особенности течения и прогноза острых нарушений мозгового кровообращения при сопутствующей легочной патологии также представляют высокую актуальность ее изучения. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) обсуждаются различные механизмы влияния вирусного агента на нервную систему. Наиболее значимым считается лавинообразное нарастание концентрации провоспалительных цитокинов – «цитокиновый шторм». В результате чего повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, и возрастает риск развития

Гендерное распределение пациентов группы (n=88)

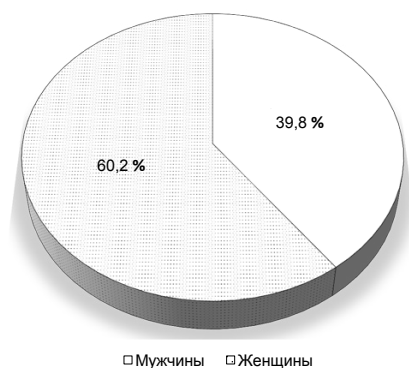


Рис. 1. Гендерное распределение пациентов, включенных в исследование

Fig. 1. Gender distribution of patients included in the study

синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Еще один значимый механизм связывают с возникающей *коагулопатией*, которая приводит к образованию венозных и артериальных тромбозов. Действие мощных прокоагулянтных факторов, таких как повреждение эндотелия сосудов, системное воспаление с формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек и выброс гистонов, приводит к формированию множественных внутрисосудистых агрегатов. Подобные нарушения гемостаза приводят не только к клинически и прогностически значимым тромбоцистическим осложнениям, но и играют важную роль в патогенезе прогрессирования инфекционного процесса, включая поражение легочной ткани [8]. Эндотелиальная дисфункция при SARS-CoV-2 запускает процесс внутрисосудистого воспаления и вторичное тромбообразование [9].

Цель работы – проанализировать особенности клинко-лабораторных показателей у пациентов с церебральным инсультом при внебольничной пневмонии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2». Группа наблюдаемых включала в себя пациентов отделения неврологии № 1 для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в период перепрофилирования стационара для лечения коронавирусной инфекции на протяжении 4 месяцев, в период с апреля по июль 2020 г., с ноября по февраль 2020–2021 гг. и в период с июня по июль 2021 г. В общей сложности за это время были пролечены более 1000 пациентов, из которых около 300 были с диагнозами «Церебральный инсульт» и «Внебольничная пневмония», вызванная вирусом SARS-CoV-2. Полученные данные были сопоставлены со среднепопуляционными показателями течения острых мозговых инсультов до пандемии. Нами проведен анализ 88 пациентов, которые были госпитализированы в стационар за первую волну пандемии. Все пациенты, которые были включены в исследование, получали полный объем лечения по основному заболеванию и по сопутствующей пато-

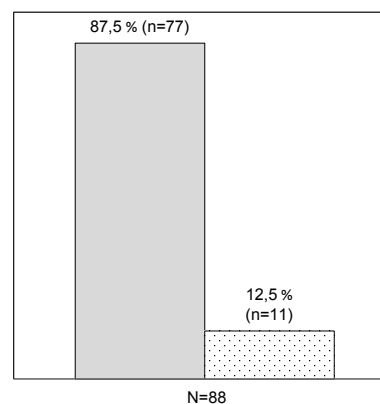


Рис. 2. Распределение пациентов по типу инсульта

Fig. 2. Distribution of patients by type of stroke

логии в соответствии с приказами и стандартами по нозологии, действующими на момент госпитализации. По диагностированному церебральному инсульту и внебольничной пневмонии – порядок оказания помощи больным с ОНМК и клинические рекомендации по проведению реперфузионного лечения при ишемическом инсульте [10]. А также временные клинические рекомендации по лечению новой коронавирусной инфекции (версия 1–7). Соответственно этими нормативным документам, каждый пациент, доставленный в приемное отделение стационара с церебральным инсультом, рассматривался как кандидат на реперфузионное лечение. Окончательное решение принималось дежурным неврологом.

Наиболее значимым критерием включения больных в исследование являлся подтвержденный диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (клинически и инструментально), независимо от типа (ишемический или геморрагический). Для достижения поставленной цели группа была сформирована с учетом сопутствующего заболевания – новая коронавирусная инфекция с клинко-лабораторным подтверждением. В исследование включены пациенты с признаками внебольничной пневмонии и любыми другими проявлениями. Обязательным подтверждением служило получение результатов лабораторного теста (ПЦР диагностика) и характерные признаки поражения легочной ткани при выполнении компьютерной томографии органов грудной полости. В ходе исследования сопоставлялись тяжесть течения инсульта по шкале NIHSS, патогенетические подтипы и локализация поражения по бассейнам кровоснабжения, особенности инструментальных и лабораторно-биохимических показателей, включая оценку системы гемостаза.

Для статистической обработки и описания числовых характеристик признаков использовались медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]) для негауссовских выборок, среднее и стандартное отклонение M(SD) для нормальных выборок. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок и критерий Манна – Уитни для независимых выборок в случае негауссовских выборок, а также, соответственно, парного и непарного критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В представленной выборке медиана возраста составляла 73,0 (12,3) года с преобладанием пациентов женского пола (рис. 1).

Изучение особенностей возникшего инсульта показало, что у большинства пациентов был диагностирован ишемический инсульт, в сравнении с геморрагическим, – 87,5 % (n=77) и 12,5 % (n=11) соответственно ($p<0,005$). Аналогичные данные приводятся в литературе [10]. Данные, полученные в нашем исследовании показаны на рис. 2.

Анализ подтипов ишемического инсульта по критериям TOAST (рис. 3) показывает доминирование пациентов с неуточненным подтипом (40,2 %, n=31). Случаи атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного подтипов составили 19,5 % (n=15); 36,4 % (n=28) и 3,9 % (n=3) соответственно.

При геморрагическом инсульте (рис. 4) отмечено вентрикулярное распространение у 27,3 % (n=3), внутримозговая локализация была выявлена у 54,5 % (n=6), частота случаев субарахноидального кровоизлияния составила 18,2 % (n=2).

В соответствии с особенностями локализации в различных бассейнах при ишемическом инсульте, установлено незначительное преобладание случаев ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) – 45,6 % (n=35). В аналогичной зоне кровоснабжения с противоположной стороны в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА) число случаев составляло 41,6 % (n=32) наблюдаемых. Подтвержденные случаи инсульта в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) отмечено у 13,0 % (n=10) (рис. 5).

Большинство наблюдаемых нами пациентов характеризовались первым и однократным эпизодом заболевания, повторные случаи выявлялись у 2,3 % (n=2) пациентов.

Тяжесть ОНМК в соответствии с общепринятыми требованиями производилась по шкале NIHSS и имела следующие особенности:

- менее 4 баллов – легкое течение – 28 %;
- от 5–20 – средние тяжелые-тяжелые – 47 %;
- более 21 – тяжелые – крайне тяжелые – 25 %.

Среднее значение тяжести инсульта представлено 13 баллами (1–36).

Степень нарушения жизнедеятельности по шкале Рэнкина (mRs) составляла 3,00 (2,00–5,00) с большим числом пациентов со значениями 3 и 2 балла.

Параметры общей тяжести поражения головного мозга по шкале комы Глазго при поступлении соответствовали значению 12,0 (4,0–15,0).

Всем пациентам проводилась инструментальная диагностика для определения характера церебральных изменений и степени поражения легочной ткани. Для этого применялась мультиспиральная компьютерная томография (СМКТ) головного мозга и органов грудной клетки. Установлено, что признаки пневмонии выявлялись у 87,55 % (n=77) наблюдаемых пациентов, и отсутствовали изменения у 12,5 % (n=11).

Данные показаны на рис. 6; 7.

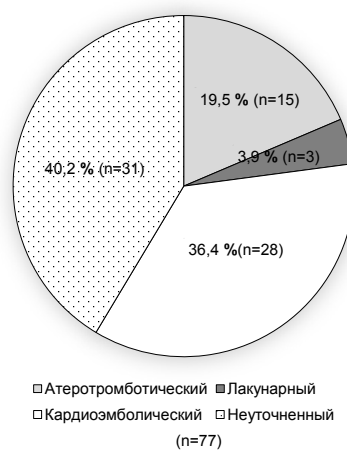


Рис. 3. Подтипы ишемического инсульта по классификации TOAST

Fig. 3. Subtypes of ischemic stroke according to the TOAST classification

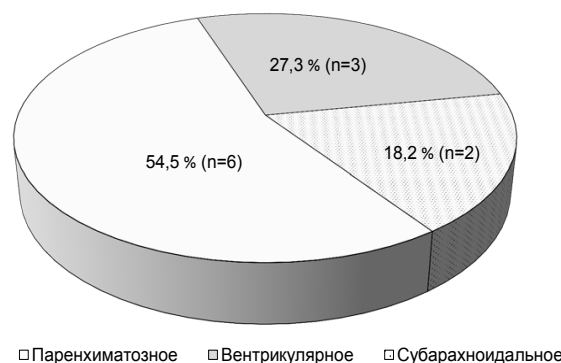


Рис. 4. Особенности выявления геморрагического инсульта

Fig. 4. Features of detecting hemorrhagic stroke

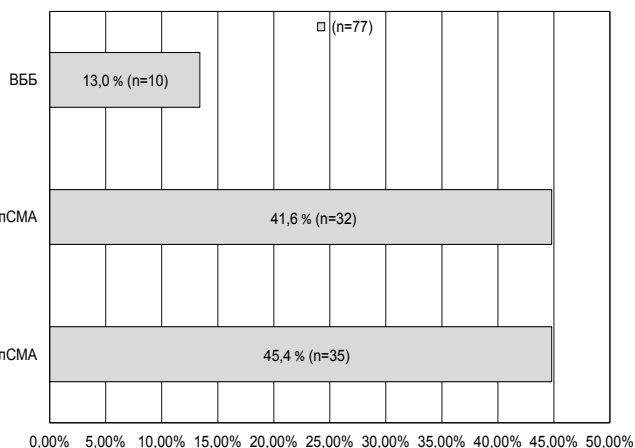


Рис. 5. Выявленные бассейны поражения при ишемическом инсульте

Fig. 5. Revealed ischemic stroke lesions

Выполненные лабораторные тесты отражали активность системных воспалительных изменений и факторы риска возникновения инсульта. Нами установлены следующие особенности: более значимое повышение концентрации С-реактивного белка – 11,1 (10,2). Кроме того, количественные показатели лейкоцитов составили 11,68 (5,37). Сходные особенности были установлены и для количества лимфоцитов – 10,40 (6,45–19,40).

Таблица 1

Тяжесть перенесенного инсульта

Table 1

Severity of stroke

Тяжесть течения ОНМК	Число баллов по NIHSS	%	n
Легкая	≤4	27,3	24
Средней тяжести	5–20	47,7	42
Тяжелая – крайне тяжелая	>25	25,0	22

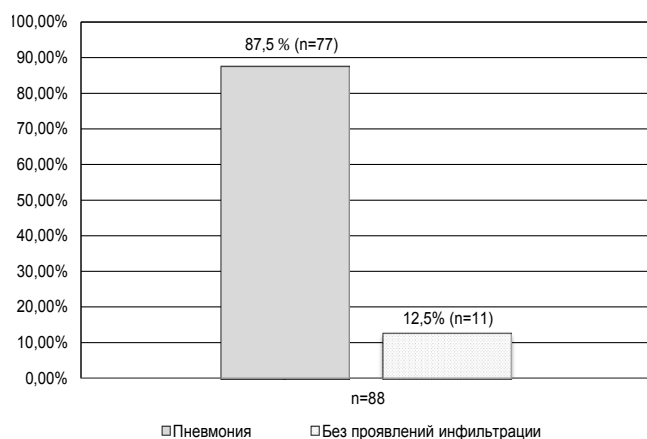


Рис. 6. Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки

Fig. 6. Results of the chest organs computed tomography

Группа наблюдаемых – КТ признаки пневмонии (n=77)

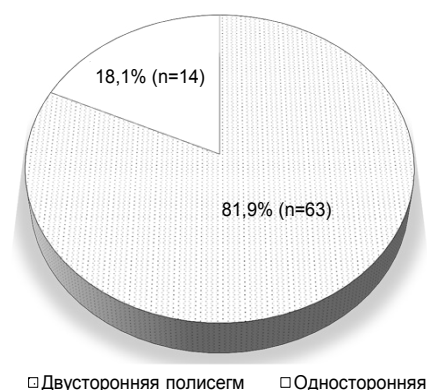


Рис. 7. Особенности выявленных изменений по результатам компьютерной томографии грудной клетки при выявлении признаков внебольничной пневмонии (по типу «матового стекла»)

Fig. 7. Features of changes revealed by the chest computed tomography when detecting signs of community-acquired pneumonia (like «ground glass»)

Таблица 2

Клинико-лабораторные маркеры воспаления, в том числе инфекционного характера

Table 2

Clinical and laboratory markers of inflammation, including those of an infectious nature

Оцениваемый показатель	Результат
СРБ max (0–5)	11,1 (10,2)
Эозинофилы, %, норма 1–5	0,100 (0,000–0,700)
Лейкоциты (4,0–9,0·10 ⁹ /л)	11,68 (5,37)
Лимфоциты, % (19–37)	10,40 (6,45–19,40)
АЛТ (0–55 ед./л)	21,5 (15,0–33,3)
АСТ (5–34 ед./л)	29,0 (19,3–53,0)
Глюкоза (3,9 – 5,5 ммоль/л)	7,30 (6,20–8,95)
Тропонин I (0,0 – 26,0)	73,0 (20,0–423,9)
Креатинин (50–98 мкмоль/л)	82,0 (69,5–119,0)

Клинико-лабораторные данные воспалительно-лейкоцитарных и биохимических изменений приведены в табл. 2.

Биохимические показатели, характеризующие функционирование внутренних органов, находились в диапазоне референсных значений. Несколько большее значение отмечено изменение уровня глюкозы крови натощак – 8,65 (6,85–10,45) ммоль/л. Изучение параметров свертывающей системы крови показало, что наблюдалось повышение количества тромбоцитов и протромбинового време-

ни. Международное нормализованное отношение (МНО) находилось в диапазоне 1,16 (1,05–1,25); 1,05 (1,00–1,19) (p=0,013). Повышение уровня протромбина составляло 92,7 (24,1). Данные приведены в табл. 3.

Оценивая липидный обмен мы установили, что все показатели находились в умеренном диапазоне дислипидемии с повышением коэффициента атерогенности до 3,82 (1,69) (табл. 4).

Анализ исходов из числа госпитализированных в перепрофилированный стационар из общего чис-

Таблица 3

Тромбоцитарные и коагуляционные показатели

Table 3

Platelet and Coagulation parameters

Оцениваемый показатель	Результат
Тромбоциты (180–400)	251,3 (90,7)
АЧТВ (25,4–36,9 с)	29,2 (26,7–33,0)
МНО (0,85–1,2)	1,16 (1,05–1,25)
Протромбин, %	85,9 (23,4)
Протромбиновое время (9,4–12,5 с)	12,8 (11,9–13,9)

Таблица 4

Показатели липидного обмена

Table 4

Lipid metabolism parameters

Оцениваемый показатель	Результат
Холестерин общий, ммоль/л (3,2–4,8)	4,50 (1,42)
ЛПОНП, ммоль/л (0,26–1,04)	0,640 (0,262)
Триглицериды, ммоль/л (0,41–1,8)	1,402 (0,576)
ЛПНП, ммоль/л: мужчины: 2,25–4,82 женщины: 1,92–4,51	2,64 (1,30)
ЛПВП, ммоль/л: мужчины: 0,7–1,73 женщины: 0,86–2,28	0,957 (0,439)
Коэффициент атерогенности (КА) 2,2–3,5	3,82 (1,69)

Таблица 5

Соматическое обследование пациентов

Table 5

Somatic examination of patients

Оцениваемый показатель	Полученные данные
САД, мм рт. ст.	130 (110–140)
ДАД, мм рт. ст.	75,0 (70,0–80,0)
ЧДД, в 1 мин	19,87 (2,47)
SpO ₂ , %	93,41 (3,38)
Температура тела, °C	37,1 (36,7–37,3)

ла пациентов 167 человек было следующим. Число летальных исходов составило 39,5 % (n=66). При ишемическом инсульте летальность – 40,6 % (54 человека). При геморрагическом инсульте – 42,8 % (12 человек). Оценка по шкале Ривермид из числа выписанных пациентов имела следующие распределение:

- меньше 1 балла – 20 %;
- от 2–4 баллов – 14 %;
- от 5–9 баллов – 20 %;
- более 9 баллов – 46 %.

Данные объективного осмотра и соматического статуса оценивались на момент поступления и подробно приведены в табл. 5.

Представленные данные показывают актуальность работы на момент госпитализации пациентов, что соответствует острейшему периоду инсульта. Несмотря на то, что у большинства пациентов имелись признаки распространенного поражения легочной ткани, значимые изменения коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза не выявлялись. Мы также обратили внимание на большую частоту летальных исходов при возникновении мозгового инсульта. Это позволяет предположить, что прогрессирование системных нарушений функционирования внутренних органов, включая активирование свертывающей системы, запускается в более поздних сроках течения инфекционного и церебрального сосудистого процесса.

Выводы

1. В острой стадии церебрального инсульта не наблюдается значимых нарушений коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

2. При сочетании церебрального инсульта и коронавирусной инфекции преобладает число случаев ишемического инсульта.

3. По результатам лабораторного тестирования у пациентов при мозговом инсульте и внебольничной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, повышение маркеров системного воспаления превышает референсные значения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. <https://covid19.who.int>.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. – М., 2001. – С. 328. [Gusev EI, Skvortsova VI. Cerebral ischemia. Moscow, 2001:328. (In Russ.)].
3. Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы: рук. для врачей. Т. 1 / под ред. Н. Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – С. 232–303. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA et al. Circulatory disorders in the brain and spinal cord // Diseases of the nervous system. A guide for doctors. Vol. 1 / eds by NN. Yakhno. Moscow, Medicine, 2005:232–303. (In Russ.)].
4. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 288. [Stroke: diagnosis, treatment and prevention / eds by ZA Suslina, MA. Piradova. Moscow, MEDpress-inform, 2008:288. (In Russ.)].
5. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Яхно Н. Н. и др. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. – М., 2001. – С. 192. [Shevchenko OP, Praskurnichy EA, Yakhno NN. and other Arterial hypertension and cerebral stroke. Moscow, 2001:192. (In Russ.)].
6. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke // Stroke. 2007;(38):1655–1711.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc Dis. 2008;(25):457–507.
8. Галстян Г. М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645–657. [Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19 // Pulmonology. 2020;30(5): 645–657. (In Russ.)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
9. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) / Н. Н. Петрищев, О. В. Халепю, Ю. А. Вавиленкова, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 90–98. [Petrishchev NN, Khalepo OV, Vavilenkova YuA, Vlasov TD. COVID-19 and vascular disorders (literature review) // Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(3):90–98. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
10. Федин А. И., Бадалян К. Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8(2). – С. 95–100. [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke // Journal of Neurology and

Psychiatry. SS. Korsakov. 2019;119(8(2)):95–100. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro201911908295

Информация об авторах

Андреев Владислав Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 6277-8960, ORCID: 0000-0003-2578-5783, e-mail: nevro-fpo@mail.ru.

Подунов Александр Юрьевич – невролог отделения неврологии № 1 (для больных с ОНМК), ГМПБ № 2 (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: alex-9308@mail.ru.

Лапин Даниил Сергеевич – невролог отделения неврологии № 1 (для больных с ОНМК), ГМПБ № 2 (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: daniil_061990@mail.ru.

Гилыева Зарема Лачиновна – невролог отделения неврологии № 1 (для больных с ОНМК), ГМПБ № 2 (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: zarema-l@mail.ru.

Никифорова Екатерина Николаевна – невролог отделения неврологии № 1 (для больных с ОНМК), ГМПБ № 2 (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: kate_nikki@mail.ru.

Голиков Константин Вячеславович – невролог, зав. отделением неврологии № 1 (для больных с ОНМК), ГМПБ № 2 (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: dr_golikov@mail.ru.

Руденко Дмитрий Игоревич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); зам. главного врача, ГМПБ № 2 (Санкт-Петербург, Россия), e-mail: dmrud_h2@mail.ru.

Баранцевич Евгений Робертович – профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 9715-2844, ORCID: 0000-0003-3804-3877, Author ID: 268933, e-mail: professorerb@mail.ru.

Authors information

Andreev Vladislav V. – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of neurology and manual medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, eLibrary SPIN: 6277-8960, ORCID: 0000-0003-2578-5783, e-mail: nevro-fpo@mail.ru.

Podunov Alexander Y. – neurologist of the Department of Neurology № 1 (for patients with cerebrovascular accidents) St. Petersburg GBUZ GMPB № 2, 194354, St. Petersburg, Uchebny per., 5; e-mail: alex-9308@mail.ru

Lapin Daniil S. – neurologist of the Department of Neurology № 1 (for patients with cerebrovascular accidents), City multi-specialty hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), e-mail: daniil_061990@mail.ru.

Gilyeva Zarema L. – neurologist of the Department of Neurology № 1 (for patients with cerebrovascular accidents), City multi-specialty hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), e-mail: zarema-l@mail.ru.

Nikiforova Ekaterina N. – neurologist of the Department of Neurology № 1 (for patients with cerebrovascular accidents), City multi-specialty hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), e-mail: kate_nikki@mail.ru.

Golikov Konstantin V. – neurologist, head of the department of neurology № 1 (for patients with cerebrovascular accidents), City multi-specialty hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), e-mail: dr_golikov@mail.ru.

Rudenko Dmitry I. – PhD, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); deputy head physician, City multi-specialty hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), e-mail: dmrud_h2@mail.ru.

Barantsevich Evgenii R. – Dr. Sci. (med.), Professor, Head of the Department of neurology and manual medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, eLibrary SPIN: 9715-2844, ORCID: 0000-0003-3804-3877, Author ID: 268933, e-mail: professorerb@mail.ru.

УДК 616-08-035; 616-035.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55

А. А. КОРШУНОВА, А. Н. КУЛИКОВ, Ю. П. КОВАЛЬЧУК,
М. И. КАДИНСКАЯ, С. В. ЛАПИН, В. М. ТЕПЛОВ,
О. В. СТАНЕВИЧ, Е. А. БАКИН

Тромботические и геморрагические события у больных, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (опыт одного центра)

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: aftotrof@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.07.22 г.; принята к печати 26.08.22 г.

Резюме

Введение. Важным патогенетическим фактором возникновения осложнений при новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 является ковид-ассоциированная коагулопатия, а назначение антикоагулянтов рассматривается в качестве одного из основополагающих компонентов терапии. **Целью** исследования стал поиск оптимального режима антикоагулянтной терапии у больных НКИ тяжелого течения. **Материалы и методы.** Исследование носит ретроспективный характер, включило в себя анализ историй болезни 947 больных с подтвержденной НКИ. Выполнен анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера с целью оценки влияния того или иного режима антикоагулянтной терапии на возникновение следующих событий: тромбоз, кровотечение, летальный исход. Для исключения влияния кофакторов применен метод псевдорандомизации («propensity score matching» – PSM) с последующим повторным построением кривых Каплана – Мейера. **Результаты.** Среди 947 пациентов с тяжелой НКИ COVID-19 было верифицировано 27 тромботических событий у 24 пациентов и 44 геморрагических инцидента у 38 больных. День наступления события вне зависимости от выбора точки отсчета (начало заболевания или 1-й день госпитализации) и его характера (тромбоз или кровотечения) не имел статистических различий ($p=0,33$ и $p=0,12$ соответственно). Режим антикоагулянтной терапии статистически значимо не влиял на развитие тромбоза, кровотечения или летального исхода, в том числе и после применения метода PSM. **Заключение.** Назначение лечебных доз антикоагулянтов у больных тяжелой НКИ COVID-19 не дает преимуществ перед использованием профилактических доз в отношении риска тромбозов, кровотечений и летального исхода.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ковид, ковид-ассоциированная коагулопатия, тромбоз, кровотечение, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Коршунова А. А., Куликов А. Н., Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Лапин С. В., Теплов В. М., Станевич О. В., Бакин Е. А. Тромботические и геморрагические события у больных, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (опыт одного центра). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):47–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55.

UDC 616-08-035; 616-035.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55

A. A. KORSHUNOVA, A. N. KULIKOV, Y. P. KOVALCHUK,
M. I. KADINSKAYA, S. V. LAPIN, V. M. TEPOV,
O. V. STANEVICH, E. A. BAKIN

Thrombotic and hemorrhagic events in patients with a new coronavirus infection COVID-19 (experience of one center)

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

Received 07.07.22; accepted 26.08.22

Summary

Introduction. COVID-associated coagulopathy is an important pathogenetic factor in the development of new coronavirus infection (NCI) complications. Therefore the use of anticoagulants is considered as one of the fundamental components of

the therapy of NCI. The *aim* of the study was to find the optimal anticoagulant therapy regimen in patients with severe NCI. *Materials and methods.* The study is retrospective and included an analysis of 947 cases of confirmed NCI. A survival analysis was performed with the construction of Kaplan-Meier curves in order to assess the effect of a particular anticoagulant therapy regimen on the occurrence of thrombosis, bleeding, and death. In order to exclude the influence of cofounders due to the retrospective nature of the study, the pseudorandomization method («propensity score matching») was used, followed by the re-construction of Kaplan-Meier curves. *Results.* Among 947 patients with severe COVID-19, 27 thrombotic events were verified in 24 patients and 44 hemorrhagic incidents in 38 patients. The day of the event, regardless of the choice of the starting point (the onset of the disease or the 1st day of hospitalization) and its nature (thrombosis or bleeding), had no statistical differences ($p=0.33$ and $p=0.12$, respectively). The use of a particular anticoagulant therapy regimen did not significantly affect the development of thrombosis, bleeding or death, including the use of the propensity score matching method. *Conclusion.* Thus, using therapeutic doses of anticoagulants in COVID-19 patients does not give advantages over the use of preventive doses concerning the risk of thrombosis, bleeding and death.

Keywords: novel coronavirus infection, covid, covid-associated coagulopathy, thrombosis, bleeding, endothelial dysfunction

For citation: Korshunova A. A., Kulikov A. N., Kovalchuk Y. P., Kadinskaya M. I., Lapin S. V., Teplov V. M., Stanevich O. V., Bakin E. A. Thrombotic and hemorrhagic events in patients with a new coronavirus infection COVID-19 (experience of one center). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(3):47–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 является заболеванием инфекционной этиологии, возбудителем которого служит оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, проникающий в клетки организма через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), обильно локализованные во многих тканях организма, в том числе в легочной ткани и эндотелии сосудов [1]. Важным патогенетическим фактором возникновения осложнений при тяжелых формах НКИ COVID-19 является ковид-ассоциированная коагулопатия [2]. Таким образом, назначение антикоагулянтов стало рассматриваться в качестве одного из основополагающих компонентов терапии НКИ [3]. Между тем не существует единого мнения по поводу категорий пациентов, которым такое лечение действительно показано, а также единых подходов к выбору и дозированию применяемого антикоагулянта [4–6]. Задачами исследования стал поиск оптимального режима антикоагулянтной терапии у больных НКИ тяжелого течения.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование носит ретроспективный характер, основано на анализе историй болезни 947 больных (467 женщин (49,31 %) и 480 мужчин (50,68 %), средний возраст – $60,52 \pm 14,4$ лет), госпитализированных в Центр для лечения больных с НКИ COVID-19 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с ноября 2020 г. по март 2021 г.

Дизайн исследования предполагал анализ частоты и характера тромботических и геморрагических событий в данной популяции обследуемых, сравнение эффективности и безопасности двух режимов антикоагулянтной терапии (профилактические и лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов). Антикоагулянтную терапию у подавляющего числа пациентов проводили низкомолекулярным гепарином Эноксапарин, профилактические дозы составляли 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, лечебные дозы – 1 мг/кг/сутки подкожно 2 раза в сутки.

В качестве критериев эффективности антикоагулянтной терапии рассматривались следующие конеч-

ные точки: факт тромботического события и летальный исход, в качестве критерия безопасности – факт геморрагического события.

Всем 947 пациентам было проведено клиническое и лабораторное обследование, включающее в себя развернутый клинический анализ крови, скрининг коагуляционного гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген), Д-димер, стандартные биохимические тесты (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), фракции билирубина, общий белок, калий, натрий, креатинин, мочевины, глюкоза), воспалительные маркеры (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин).

Для уточнения степени распространенности поражения легочной ткани выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки (КТОГК) (всем при поступлении в стационар, в дальнейшем – при ухудшении состояния или подозрении на развитие осложнений НКИ). При наличии у пациента нескольких протоколов КТ ОГК во время госпитализации учитывался результат с наибольшим процентом поражения легочной ткани.

В процессе статистического анализа учитывали следующие данные: наличие коморбидности (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и ее осложнения, фибрилляция предсердий, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, активное онкологическое заболевание), факт и характер проводимой антицитотоксической и антикоагулянтной терапии, факт и режим применения антиагрегантов.

Средний возраст обследованных пациентов составил $60,5 \pm 14,4$ года, индекс массы тела – $29,1 \pm 5,5$ кг/м², 55,2 % пациентов были мужского пола. Средняя длительность госпитализации составила $12,7 \pm 6,5$ дня. Сопутствующая патология в данной когорте была представлена следующим образом: 14,4 % пациентов страдали тем или иным типом (1 или 2) сахарного диабета, 52,5 % – гипертонической болезнью,

Таблица 1

Медианы наступления тромботических и геморрагических событий у больных COVID-19 с начала болезни и 1-го дня госпитализации

Table 1

Median onset of thrombotic and hemorrhagic events in COVID-19 patients from the onset of the disease and the first day of hospitalization

	Тромбозы	Кровотечения	p
День наступления события	16 [12; 21]	19 [13; 23,75]	0,3339
День наступления события*	8 [6; 11,5]	10 [6; 16]	0,1204

* – точка отсчета – начало госпитализации.

ишемической болезнью сердца – 14,4 %, 8,0 % – фибрилляцией предсердий, 3,5 % – бронхиальной астмой, 11,3 % – хронической обструктивной болезнью легких, 6,9 % – онкологическим заболеванием в активной стадии.

Среднетяжелая форма течения НКИ COVID-19 обнаружена у 64,7 % обследованных, тяжелая – у 30,5 %, крайне тяжелое течение – у 4,6 %.

Подавляющее большинство (77,3 %) получали антицитокиновую терапию в виде глюкокортикостероидов (ГКС) парентерально, у 10,5 % к ГКС были добавлены ингибиторы интерлейкина-6 (Тоцилизумаб, Олокизумаб), у 9,9 % – ингибиторы янус-киназ (Барицитиниб, Руксолитиниб, Тофацитиниб), 2,1 % обследованных получили все три группы антицитокиновых препаратов.

В качестве антикоагулянтной терапии применялся низкомолекулярный гепарин Эноксапарин, как минимум, в профилактических дозах (0,5 мг/кг 1–2 раза/сутки, 43,2 % пациентов), при наличии показаний и у больных тяжелого и крайне тяжелого течения – лечебные дозы (1 мг/кг/сутки подкожно 2 раза/сутки).

Наличие тромботического или геморрагического события во время госпитализации устанавливалось на основании клинических критериев при наличии лабораторного или инструментального подтверждения.

Для статистических расчетов использовалась программа «StatPlus Pro Build 7.6.1.0», а также пакет «RStudio» на базе языка «R»: при сравнении эффективности и безопасности двух режимов антикоагулянтной терапии (профилактические или лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов) был выполнен анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера. В качестве первичной конечной точки рассматривали летальный исход, в качестве вторичных – тромбоз и кровотечение.

Важно отметить, что анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера был выполнен на ретроспективной выборке, и назначение антикоагулянтной терапии не было рандомизировано, что не исключало влияния кофакторов. С целью нивелирования этих факторов был применен метод «propensity score matching» (PSM), или псевдорандомизации.

В качестве переменных-ковариат были выбраны возраст, индекс массы тела (ИМТ), день болезни на момент госпитализации, уровни Д-димера, АПТВ,

ПТИ, ПТВ, МНО, фибриногена, ЛДГ, прокальцитонина, СРБ, тромбоцитов, ферритина. Для каждого наблюдения (тромбоз, кровотечение, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, выписка, летальный исход) был рассчитан индекс соответствия. Далее выполнена проверка баланса распределения значений индекса соответствия и переменных-ковариат между группами сравнения, были рассчитаны меры эффекта воздействия факторов на основании метода «взвешивания», оценена эффективность мер устранения дисбаланса ковариат. Таким образом, из общей выборки выделены 453 пациента тяжелого течения (с дыхательной недостаточностью), которые были разделены на две группы: 146 больных получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов, 307 – полные дозы низкомолекулярных гепаринов. При этом больные с тромбозами и кровотечениями, диагностированными при поступлении, в группы не включались.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе медицинских карт 947 больных зарегистрировано 27 тромботических эпизодов (событий) у 24 (2,5 %) пациентов, у 3 из них – повторные тромбозы. Все тромботические эпизоды отмечались только у больных с тяжелой формой COVID-19.

Структура тромботических событий была следующей:

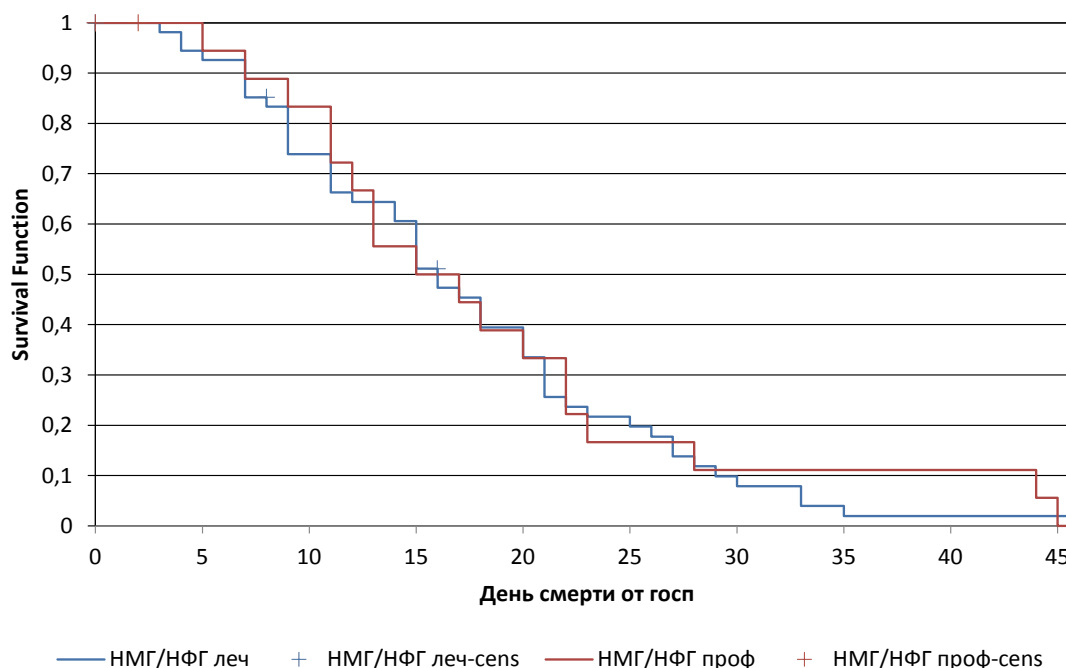
- тромбозы поверхностных вен (6 событий);
- тромбозы глубоких вен (7 событий);
- тромбоз эмболии и тромбозы легочных артерий (10 событий);
- инфаркт миокарда 1-го типа (1 событие);
- тромбы в камерах сердца (2 события);
- артериальный тромбоз (1 событие).

Преобладающим типом тромботических событий стали венозные тромбозы и эмболии. Однако в большей части случаев наличия тромбов в легочных артериях (9 из 10) потенциальный источник эмболии идентифицирован не был, что допускает возможность пульмонального тромбоза *in situ*.

Различные варианты кровотечений в изучаемой популяции отмечены в 44 случаях, все они встречались у пациентов с тяжелым течением НКИ COVID-19 (38 больных, или 4,0 % от всех больных), у некоторых пациентов возникали повторные кровотечения (6 пациентов).

Структура геморрагических событий (n=44) была следующей:

Survival Function



здесь и далее Survival function – функция выживаемости; «день смерти от госп» – день летального исхода, отсчитанный от 1-го дня госпитализации; НМГ/НФГ леч – лечебная доза антикоагулянта; НМГ/НФГ леч-cens – цензурированные данные по пациентам, получившим лечебную дозу антикоагулянтов; НМГ/НФГ проф – профилактическая доза антикоагулянта; НМГ/НФГ проф-cens – цензурированные данные по пациентам, получившим профилактическую дозу антикоагулянтов

Рис. 1. График кривой выживаемости в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенный по методу Каплана – Мейера

Fig. 1. The survival curve depending on the anticoagulant therapy, constructed by the Kaplan – Meyer method

Таблица 2

Медиана выживаемости в зависимости от характера применяемой антикоагулянтной терапии

Table 2

Median survival rate depending on the nature of anticoagulant therapy

Группа	Медиана	LCL (95 %)	UCL (95 %)	Q1	Q3
Все (n=947)	16,0000	14,0000	20,0000	22,0000	11,0000
Лечебные дозы антикоагулянтов (n=538)	16,0000	14,0000	20,0000	22,0000	9,0000
Профилактические дозы антикоагулянтов (n=409)	15,0000	12,0000	22,0000	22,0000	11,0000

Примечание: здесь и далее LCL (95 %) – lower control limit – нижняя контрольная граница; UCL (95 %) – upper control limit – верхняя контрольная граница; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль.

- гематомы различных локализаций (21 событие);
- желудочно-кишечные кровотечения (9 событий);
- носовое кровотечение (7 событий);
- забрюшинное кровотечение (1 событие);
- гемоторакс (1 событие);
- легочное кровотечение (2 события);
- макрогематурия (3 события).

Таким образом, наиболее часто встречающимися вариантами геморрагических событий были гематомы мягких тканей различных локализаций (21 эпизод) и желудочно-кишечные кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (10 эпизодов), в том числе кровотечения из дивертикулов на фоне обострения дивертикулеза толстой кишки.

Сопоставляя частоту наступления тромботических и геморрагических событий, можно прийти к

выводу о том, что последние в процессе лечения возникали едва ли не чаще, чем первые ($p=0,07$). При сравнительном анализе тромботических или геморрагических эпизодов не выявлено различий во времени их возникновения (табл. 1).

С учетом достаточно высокой частоты кровотечений, важно было решить вопрос о наиболее эффективном и безопасном режиме лечения антикоагулянтами. Для этого был выполнен анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера. При этом за исходную точку был взят 1-й день госпитализации.

Не было обнаружено статистических различий в выживаемости между больными исследуемых групп в зависимости от назначения профилактической или лечебной дозы низкомолекулярного гепарина (рис. 1; табл. 2; 3).

Таблица 3

Сравнение кривых выживаемости

Table 3

Comparison of survival curves

Критерий	χ^2	df	p
Логранговый	0,0864	1	0,7689
Гехана – Бреслоу – Вилкоксона	0,0635	1	0,8010
Tarone – Ware	0,0606	1	0,8056

Примечание: здесь и далее Df – degrees of freedom – уровни свободы.

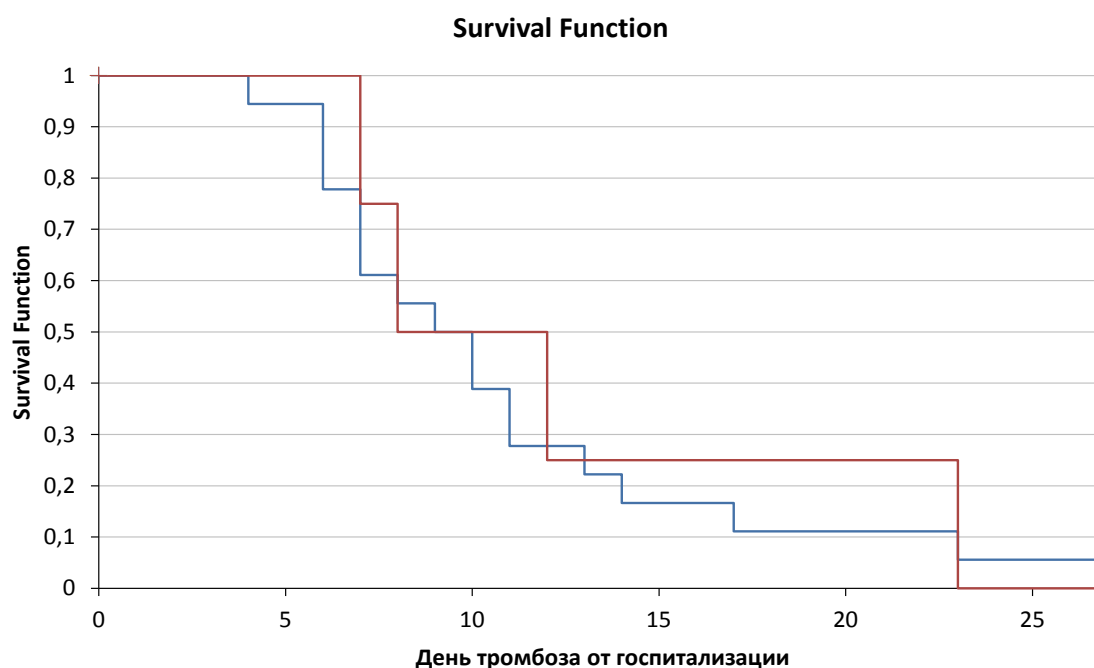


Рис. 2. График кривой развития тромбозов в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенный по методу Каплана – Мейера

Fig. 2. The graph of the thrombosis development curve depending on the nature of anticoagulant therapy used, constructed by the Kaplan – Meyer method

Таблица 4

Медиана дня развития тромботического события в зависимости от характера применяемой антикоагулянтной терапии

Table 4

Median day of thrombotic event development depending on anticoagulant therapy

Группа	Медиана	LCL (95 %)	UCL (95 %)	Q1	Q3
Все (n=947)	9,0000	7,0000	12,0000	13,0000	7,0000
Лечебные дозы антикоагулянтов (n=538)	9,0000	7,0000	11,0000	13,0000	7,0000
Профилактические дозы антикоагулянтов (n=409)	8,0000	7,0000	23,0000	12,0000	7,0000

Вероятность развития тромботического события также была одинаковой при применении как профилактических, так и лечебных доз антикоагулянтов (рис. 2; табл. 4; 5).

При анализе истории кровотечений ситуация была схожей, хотя на более поздних сроках заболевания (с 30-го дня) наблюдалась тенденция к увеличению риска кровотечений в случае применения лечебных доз антикоагулянтов (рис. 3; табл. 6; 7).

С целью имитации рандомизированного клинического исследования и нивелирования влияния

переменных-ковариат нами был применен метод псевдорандомизации, после чего полученные выборки были вновь проанализированы по выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера. Как видно из рис. 4, даже после удаления кофакторов статистически значимой разницы во влиянии на исход при назначении того или иного типа антикоагулянтной терапии выявлено не было, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению летальности при использовании профилактических доз (табл. 8; рис. 4).

Таблица 5

Сравнение кривых выживаемости по тромботическому событию

Table 5

Comparison of survival curves for a thrombotic event

Критерий	χ^2	df	p-value
Логранговый	0,1231	1	0,7257
Гехана – Бреслоу – Вилкоксона	0,1981	1	0,6563
Tarone – Ware	0,2627	1	0,6083

Survival Function

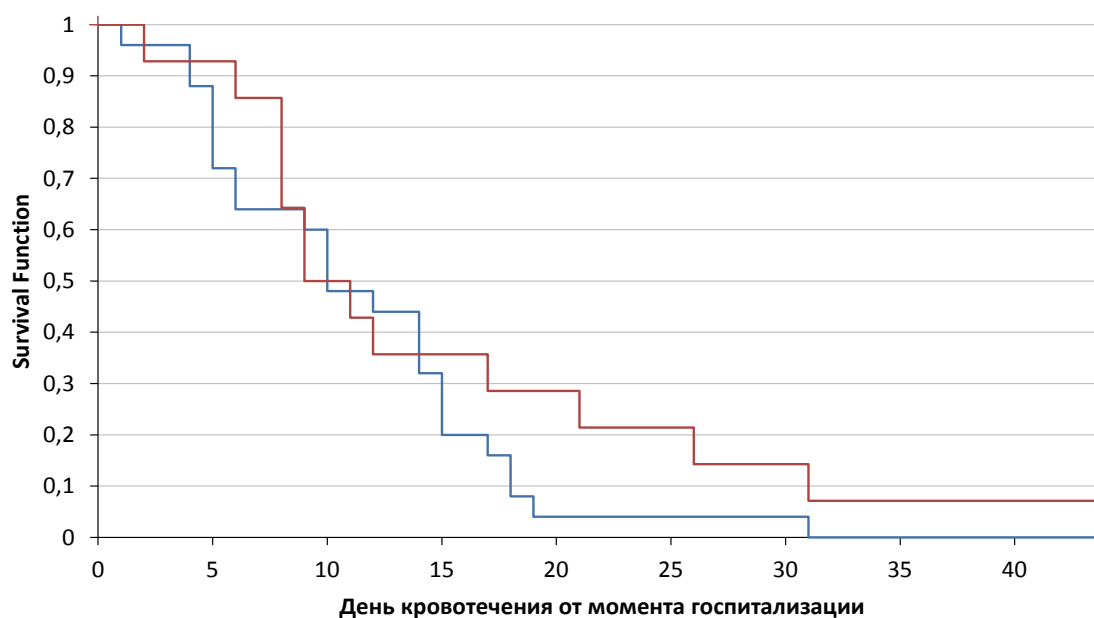


Рис. 3. График кривой развития кровотечений в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенный по методу Каплана – Мейера

Fig. 3. The bleeding development curve depending on chosen anticoagulant therapy, constructed by the Kaplan – Meyer method

Таблица 6

Медиана дня развития геморрагического события в зависимости от характера применяемой антикоагулянтной терапии

Table 6

Median day of bleeding event depending on chosen anticoagulant therapy

Группа	Медиана	LCL (95 %)	UCL (95 %)	Q1	Q3
Все (n=947)	10,0000	8,0000	14,0000	17,0000	6,0000
Лечебные дозы антикоагулянтов (n=538)	10,0000	6,0000	15,0000	15,0000	5,0000
Профилактические дозы антикоагулянтов (n=409)	9,0000	8,0000	21,0000	21,0000	8,0000

Таблица 7

Сравнение кривых выживаемости по геморрагическому событию

Table 7

Comparison of survival curves for a bleeding event

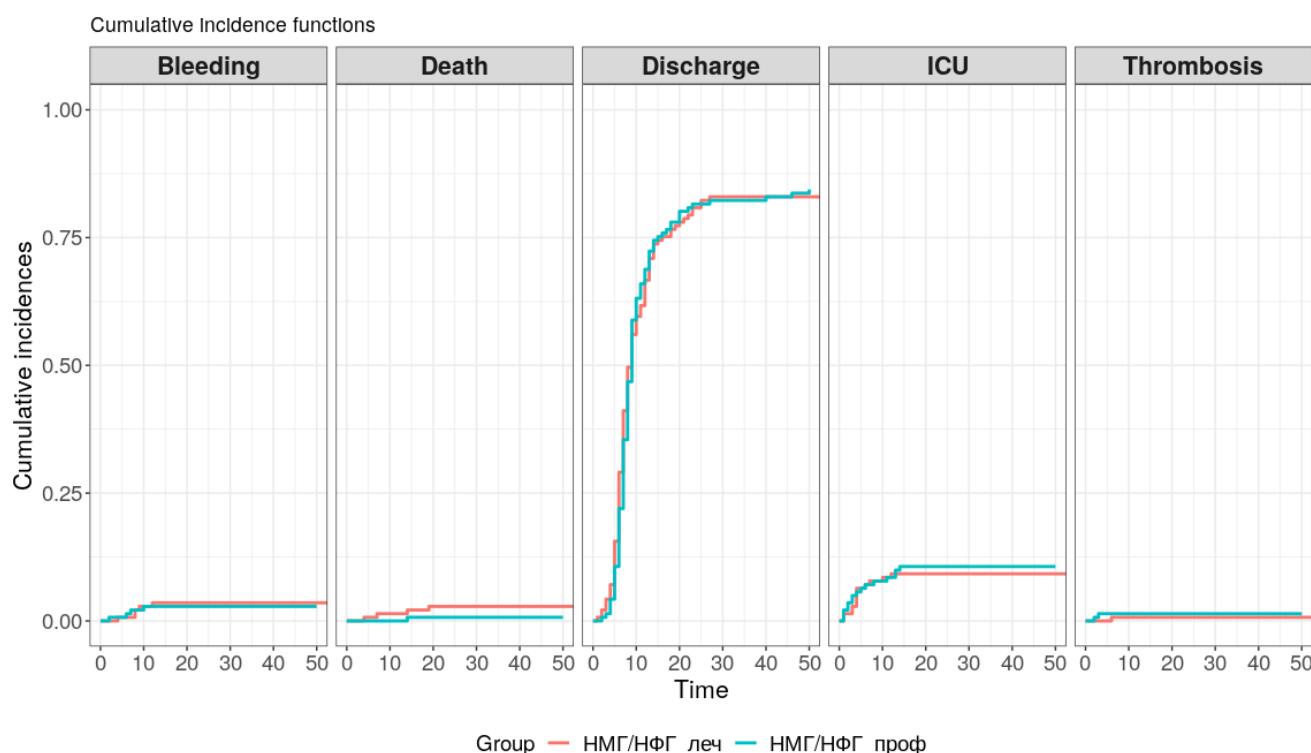
Критерий	Test Statistic	df	p-value
Логранговый	1,2874	1	0,2565
Гехана – Бреслоу – Вилкоксона	0,7302	1	0,3928
Tarone – Ware	0,4863	1	0,4856

Сравнение кривых выживаемости после применения метода псевдорандомизации

Table 8

Comparison of survival curves after the application of the propensity score matching method

Конечная точка	χ^2	p-value	df
Кровотечение	0,107621	0,742869	1
Летальный исход	1,811764	0,178297	1
Выписка	0,003167	0,95512	1
Перевод в реанимацию	0,159783	0,689357	1
Тромбоз	0,340435	0,559578	1



Cumulative incidences – совокупная частота; НМГ/НФГ леч – лечебная доза антикоагулянта; НМГ/НФГ проф – профилактическая доза антикоагулянта; Time – время, в днях; Bleeding – кровотечение; Death – летальный исход; Discharge – выписка из стационара; ICU – перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии; Thrombosis – тромбоз

Рис. 4. Кривые выживаемости в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенные по методу Каплана – Мейера после применения метода псевдорандомизации

Fig. 4. Survival curves depending on chosen anticoagulant therapy, constructed by the Kaplan-Meier method after applying the pseudorandomization method

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, впервые зарегистрированная в конце 2019 г. и распространившаяся в формате пандемии в 2020–2022 гг., поставила перед системой здравоохранения сложную задачу: в кратчайшие сроки разработать этиотропные и патогенетические варианты лечения данной инфекции, найти способы профилактики самой инфекции и наиболее часто встречающихся ковид-ассоциированных осложнений.

Одной из существенных возможностей воздействия на патогенез инфекции стала антикоагулянтная терапия, которая, уже по данным первых небольших исследований, была эффективным средством снижения летальности, что сделало ее стандартом лечения [7]. Между тем проблема кровотечений у больных

тяжелой НКИ COVID-19, по нашему мнению, актуализирована недостаточно. Это следует из сопоставимой частоты тромботических и геморрагических событий на фоне проводимой антикоагулянтной терапии у больных обследованной нами выборки «второй волны» COVID-19. Становится очевидной необходимость взвешенного подхода к назначению антитромботических средств у этой категории пациентов.

Клинические рекомендации по антитромботической терапии у больных с НКИ COVID-19 во время пандемии претерпели множество поправок и изменений. Если в первой половине 2020 г. типичной рекомендацией было использование профилактических (почти гомеопатических) доз нефракционированного

гепарина подкожно, то уже к концу 2020 г. большинство согласительных документов рассматривало применение низкомолекулярных гепаринов и допускало повышение их доз до промежуточных, а иногда и лечебных, у больных с НКИ тяжелого течения при наличии факторов риска (сахарный диабет, тромбозы в анамнезе).

В конце 2020 г. в рамках мультиплатформенного рандомизированного многоцентрового клинического исследования Remap-Cap, ATTACC и ACTIV-4a [8] были сделаны выводы о неэффективности использования лечебных доз антикоагулянтов у больных с НКИ COVID-19 с дыхательной недостаточностью, однако данная стратегия была признана оптимальной у больных, у которых дыхательная недостаточность еще не развилась.

По нашим данным, тромботические и геморрагические события были верифицированы только у больных с тяжелой формой НКИ COVID-19, т. е. с уже имеющейся дыхательной недостаточностью. При этом использование высоких (лечебных) доз низкомолекулярных гепаринов не влияло на исходы: тромбозы, кровотечения и летальные исходы одинаково часто наблюдались и у тех пациентов, которые получали профилактические дозы. Таким образом, госпитализированным больным с НКИ с дыхательной недостаточностью достаточно применения профилактических доз антикоагулянтов в случае, если у них нет других показаний для назначения лечебных доз (например, фибрилляция предсердий, верифицированные тромбозы и тромбоэмболии). Возможность назначения лечебных доз сохраняется у нетяжелых больных НКИ без признаков ДН или ОРДС, что может препятствовать развитию этих осложнений, если рассматривать таковые как следствие эндотелиальной дисфункции [9], однако вопрос безопасности такого подхода требует дальнейшего изучения.

Заключение

В рамках ретроспективного исследования, проведенного на базе Центра по лечению больных с НКИ COVID-19 клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова было обнаружено, что назначение лечебных доз НМГ у больных НКИ COVID-19 с дыхательной недостаточностью не дает преимуществ перед использованием профилактических доз НМГ в отношении риска тромбозов, кровотечений и летального исхода.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive care medicine*. 2020; 46(6):1089–1098. Doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
2. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(9):2103–2109. Doi: 10.1111/jth.14975

3. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2020;(26). Doi: 10.1177/1076029620938149.

4. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 coagulopathy: current knowledge and guidelines on anticoagulation // *Heart & Lung*. 2021;50(2):357–360. Doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011.

5. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, Schünemann HJ. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis // *Blood advances*. 2022;6(2):664–671. Doi: 10.1182/bloodadvances.2022007561.

6. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, Levy JH. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2138–2144. Doi: 10.1111/jth.15004.

7. Rosovsky RP, Sanfilippo KM, Wang TF, Rajan SK, Shah S, Martin KA, Baumann Kreuziger L. Anticoagulation practice patterns in COVID-19: a global survey // *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020;4(6):969–983. Doi: 10.1002/rth2.12414.

8. Remap-Cap Investigators, ACTIV-4a Investigators, & Attacc Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 // *The New England journal of medicine*. 2021. Doi: 10.1101/2021.03.10.21252749.

9. Bonaventura A, Vecchiè A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(5):319–329. Doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.

Информация об авторах

Коршунова Александра Александровна – зам. главного врача клиники по клинико-экспертной работе – врач-терапевт управления клиники, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aftotrof@yandex.ru.

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, зав. кафедрой функциональной диагностики, зам. главного врача клиники по медицинской части (терапии), ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Ковальчук Юрий Павлович – канд. мед. наук, зам. главного врача клиники по лабораторной диагностике, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yuriikowalchuk@yandex.ru.

Кадинская Маргарита Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru.

Теплов Вадим Михайлович, д-р мед. наук, доцент, руководитель отдела скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vadteplov@mail.ru.

Станевич Оксана Владимировна – врач-инфекционист клиники, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: oksana.stanevich@gmail.com.

Бакин Евгений Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: evgeny.bakin.bio@gmail.com.

Authors information

Korshunova Alexandra A. – Deputy Chief Physician of the clinic for Clinical and Expert Work – General Practitioner of the Department of the Clinic of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aftotrof@yandex.ru.

Kulikov Alexander N. – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Deputy Chief Physician of the clinic for the Medical part (therapy) of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Kovalchuk Yuri P. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician of the Clinic for Laboratory Diagnostics of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yuriikowalchuk@yandex.ru.

Kadinskaya Margarita I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Lapin Sergey V. – Candidate of Medical Sciences., Head of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sv-lapin@mail.ru.

Teplov Vadim M. – MD, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Institute of Surgery and Emergency Medicine of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vadteplov@mail.ru.

Stanevich Oksana V. – infectious diseases doctor of the clinic of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: oksana.stanevich@gmail.com.

Bakin Evgeny A. – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher at the R. M. Gorbacheva Research Institute of DOGIT of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: evgeny.bakin.bio@gmail.com.

УДК 616-002.1 : 616-005 : 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63

А. А. ФЕДОРОВИЧ^{1, 2}, Д. С. МАРКОВ³,
М. В. МАЛИШЕВСКИЙ³, О. И. ЮДАКОВ⁴,
А. Ю. ГОРШКОВ¹, А. В. БАЛДИН⁵, Д. М. ЖУК⁵,
А. Ю. СПАСЕНОВ⁵, А. И. КОРОЛЕВ¹, А. В. КОПТЕЛОВ⁶,
О. М. ДРАПКИНА¹

Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже предплечья в острую фазу COVID-19 по данным лазерной доплеровской флоуметрии

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 науки «Государственный научный центр Российской Федерации „Институт медико-биологических проблем“ Российской академии наук», Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

³ Министерство здравоохранения Тульской области, г. Тула, Россия
300045, Россия, г. Тула, ул. Оборонная, д. 114-г

⁴ Государственное учреждение здравоохранения «Шекинская районная больница», г. Шекино, Россия
301247, Россия, Тульская область, г. Шекино, ул. Болдина, д. 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия
105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова», Москва, Россия
123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2/44
E-mail: faa-micro@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.07.22 г.; принята к печати 26.08.22 г.

Резюме

Цель – изучить функциональное состояние микрососудов кожи предплечья в острую фазу COVID-19 методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Материалы и методы.** В исследование вошли 53 пациента средней степени тяжести. Всем пациентам в течение 1-х суток госпитализации проводили ЛДФ с амплитудно-частотным фурье-анализом колебаний тканевой перфузии портативным прибором ЛДФ с дистанционной передачей данных по Bluetooth-протоколу. Группу сравнения (ГС) составили 28 здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту и полу. **Результаты.** У пациентов в острую фазу COVID-19 относительно ГС отмечается снижение амплитуды эндотелиальных вазомоций (Аэ) – 0,0149 и 0,0198 пф ($p < 0,00005$), увеличение амплитуды миогенных вазомоций (Ам) – 0,078 и 0,061 пф ($p < 0,01$), увеличение амплитуды пульсовых колебаний кровотока – 1,38 и 1,18 пф ($p < 0,01$) и увеличение респираторно-связанных колебаний кровотока – 0,48 и 0,29 пф ($p < 0,000001$) соответственно. **Заключение.** Системный воспалительный процесс в острую фазу COVID-19 на уровне микрососудистого русла кожи характеризуется: 1) вазомоторной дисфункцией микрососудистого эндотелия; 2) снижением перфузионной эффективности эндотелиального механизма регуляции; 3) снижением базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров; 4) увеличением притока артериальной крови к капиллярному руслу; 5) нарушением оттока крови от микроциркуляторного русла с развитием веноулярного полнокровия.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Федорович А. А., Марков Д. С., Малишевский М. В., Юдаков О. И., Горшков А. Ю., Балдин А. В., Жук Д. М., Спасенов А. Ю., Королев А. И., Коптелов А. В., Драпкина О. М. Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже предплечья в острую фазу COVID-19 по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):56–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63.

A. A. FEDOROVICH^{1, 2}, D. S. MARKOV³,
M. V. MALISHEVSKY³, O. Yu. YUDAKOV⁴,
A. Yu. GORSHKOV¹, A. V. BALDIN⁵, D. M. ZHUK⁵,
A. Yu. SPASENOV⁵, A. I. KOROLEV¹, A. V. KOPTELOV⁶,
O. M. DRAPKINA¹

Microcirculatory disorders in the forearm skin in the acute phase of COVID-19 according to laser Doppler flowmetry

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia
10/3, Petroverigskiy str., 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

³ Ministry of Health of the Tula Region, Tula, Russia

114-g, Oboronnaia str., Tula, Russia, 300045

⁴ Shchekinskaya District Hospital, Tula Region, Shchekino, Russia

1, Boldina str., Tula Region, Shchekino, Russia, 301247

⁵ Moscow State Technical University N. E. Bauman, Moscow, Russia

5, 2nd Baumanskaya str., Moscow, Russia, 105005

⁶ State budgetary healthcare institution City Clinical Hospital 67 named L. A. Vorokhobova, Moscow, Russia

Salama Adilya str., 2/44, Moscow, Russia, 123423

E-mail: faa-micro@yandex.ru

Received 02.07.22; accepted 26.08.22

Summary

Aim – to study the functional state of the microvessels of the forearm skin in the acute phase of COVID-19 using the LDF method. **Materials and methods.** The study included 53 patients of moderate COVID-19. During the first day of hospitalization, all patients underwent LDF with amplitude-frequency Fourier analysis of tissue perfusion fluctuations using a portable LDF device with remote data transmission via Bluetooth protocol. The comparison group (CG) consisted of 28 healthy subjects matched in age and gender. **Results.** Patients in the acute phase of COVID-19, relative to CG, are noticed a decrease in the amplitude of endothelial vasomotions (Ae) – 0.0149 and 0.0198 PU ($p < 0.00005$), an increase in the amplitude of myogenic vasomotions (Am) – 0.078 and 0.061 PU ($p < 0.01$), an increase in the amplitude of blood flow pulse oscillations – 1.38 and 1.18 PU ($p < 0.01$) and an increase in respiratory related blood flow oscillations – 0.48 and 0.29 PU ($p < 0.000001$) respectively. **Conclusion.** The systemic inflammatory process in the acute phase of COVID-19 at the level of the skin microvasculature is characterized by: 1) vasomotor dysfunction of the endothelium; 2) a decrease of the perfusion efficiency of the endothelial regulation mechanism; 3) a decrease of the basal tone of smooth muscle cells of precapillary arterioles and capillary sphincters; 4) an increase of arterial blood flow to the capillary bed; 5) violation of the blood outflow from the microvasculature with the development of venular plethora.

Keywords: COVID-19, microcirculation, laser Doppler flowmetry, endothelial dysfunction

For citation: Fedorovich A. A., Markov D. S., Malishevsky M. V., Yudakov O. Yu., Gorshkov A. Yu., Baldin A. V., Zhuk D. M., Spasenov A. Yu., Korolev A. I., Koptelov A. V., Drapkina O. M. Microcirculatory disorders in the forearm skin in the acute phase of COVID-19 according to laser Doppler flowmetry. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(3):56–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63.

Введение

В самом начале развития пандемии COVID-19 патология воспринималась как острое вирусное поражение респираторной системы. Однако дальнейшие исследования показали, что новая вирусная инфекция носит мультисистемный характер поражения, вовлекая в патологический процесс практически все органы и системы. Полиорганность обусловлена вовлечением в патологический процесс всего сосудистого русла на уровне микрососудов [1, 2], развитием эндотелиита, микротромбоза и последующим нарушением трофического обеспечения тканей организма [3, 4].

Несмотря на широкую распространенность патологии и большой арсенал методов для неинвазивного исследования микроциркуляторного русла у человека, работы по исследованию микроциркуляции в острый период COVID-19 носят единичный характер. По данным видеокапилляроскопии, в области капилляров ногтевого ложа в острый период отмечается высокая распространенность отложений гемосидерина, как результат микрокровоизлияний и (или) диapedеза, микротромбозы и сладж-феномен с развитием перикапиллярного отека, увеличение размеров и извитости капилляров на фоне уменьшения

Таблица 1

Характеристика пациентов при поступлении в стационар

Table 1

Characteristics of patients during hospitalization

Показатель		Значение
Возраст, лет		58 [50; 62]
Пол (м/ж)		27/26
Рост, см		170 [165; 176]
Вес, кг		77 [65; 90]
ИМТ, кг/м ²		25,71 [23,76; 29,39]
САД, мм рт. ст.		125 [120; 135]
ДАД, мм рт. ст.		80 [79; 90]
ЧСС, уд./мин		89 [78; 106]
Температура крови, °С		37,8 [37,3; 38,2]
Сатурация, %		94 [92; 95]
КТ, %	0, n (%)	14 (26)
	<25, n (%)	11 (21)
	25–50, n (%)	18 (34)
	50–75, n (%)	6 (11)
	>75, n (%)	4 (8)

количества функционирующих [5, 6]. По мере прогрессирования патологии и увеличения тяжести состояния, степень перикапиллярного (интерстициального) отека увеличивается [7]. Другие исследователи отмечают в области глазного дна увеличение диаметров и артериол, и венул [8]. По данным темнопольной микроскопии, в подъязычной области в острый период отмечаются истончение гликокаликса, уменьшение количества капилляров и более крупных микрососудов, замедление скорости кровотока, увеличение количества лейкоцитов и микроагрегатов [9, 10]. По данным лезер-спеклконтрастной визуализации отмечается снижение эндотелийзависимой и эндотелий-независимой дилатации микрососудов кожи в острый период, которая сохраняется и через 3 месяца после выздоровления [11]. Снижение тепловой (эндотелийзависимой) вазодилатации микрососудов кожи отмечается и по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [12]. Другие исследователи [13] на основе результатов фотоплетизмографии отмечают снижение функции эндотелия при постокклюзионной реактивной гиперемии.

Цель исследования – изучить функциональное состояние микрососудов кожи предплечья в острую фазу COVID-19 методом ЛДФ с амплитудно-частотным фурье-анализом колебаний тканевой перфузии портативным прибором ЛДФ с дистанционной передачей данных.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 53 пациента (группа COVID), которые в период с 25 июля по 30 августа 2021 г. были госпитализированы в специализированный стационар (ГУЗ «Щекинская районная больница», Тульская обл., Россия) по поводу острого течения коронавирусной инфекции COVID-19. Все включен-

ные в исследование пациенты при поступлении имели среднюю степень тяжести состояния. Исследование было одобрено местным этическим комитетом и Министерством здравоохранения Тульской области.

Характеристика пациентов приведена в табл. 1. В строках «КТ» указано число пациентов с различной площадью поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении в стационар.

Пять (9,4 %) пациентов имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), 24 (45,3 %) – артериальную гипертензию (АГ), 3 (5,7 %) – сахарный диабет (СД), и 11 (20,8 %) пациентов имели сочетание АГ и СД. Всем пациентам проводили исследование микроциркуляции и лабораторные методы исследования в течение первых 24 ч пребывания в стационаре. Данные лабораторных методов исследования приведены в табл. 2.

Исследование микроциркуляции проводили в палате в положении лежа на кровати. Портативный лазерный анализатор «ЛАЗМА-ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), который имеет беспроводной канал передачи данных по Bluetooth протоколу, располагали на наружной поверхности предплечья (рис. 1).

Регистрацию кожной перфузии осуществляли на протяжении 10 мин. Оценивали средний уровень кожной перфузии (М). Амплитудно-частотный анализ проводили с использованием математического аппарата фурье-преобразования. Усредненную по времени амплитуду вазомоций оценивали по максимальным значениям (A_i) в соответствующем (стандартном) частотном диапазоне для эндотелиального (Аэ) – 0,0095–0,02 Гц, нейрогенного (Ан) – 0,021–0,052 Гц, миогенного (Ам) – 0,052–0,145 Гц, веноулярного (Ав) – 0,145–0,6 Гц и кардиального (Ас) – 0,6–2,0 Гц звеньев модуляции кровотока. Значение М и A_i оценивали в

Данные лабораторных методов исследования

Table 2

Data of laboratory research methods

Показатель	Значение
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,6]
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,3; 5,9]
Креатинин, мкмоль/л	88 [80; 108]
АЛТ, ед./л	30,3 [22,3; 48,8]
АСТ, ед./л	38,3 [26,6; 56,9]
СРБ, мг/л	34,3 [17,6; 115,9]
Фибриноген, г/л	4,8 [4,3; 5,4]
АЧТВ, с	34 [30; 38]
МНО, ед.	0,92 [0,88; 1,01]
Лейкоциты, 10^9 /л	6,6 [4,2; 9,8]
Тромбоциты, 10^9 /л	187 [157; 271]
Эритроциты, 10^{12} /л	4,43 [4,23; 4,85]
Гемоглобин, г/л	128 [116; 139]
Гематокрит, %	38 [34; 39]

условных перфузионных единицах (п. ф.). Дополнительно оценивали функциональный вклад каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле: $A_i/M \cdot 100\%$, где A_i – амплитуда вазомоторного регуляторного механизма; M – средний уровень тканевой перфузии.

Группу сравнения (ГС) составили 28 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (м/ж – 15/13, возраст 53 ± 6 лет), которые прошли комплексное исследование сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции до пандемии COVID-19 в 2018–2019 гг.

Статистическую обработку выполняли с помощью программы «SPSS Statistics 17.0» (StatSoft Inc., США). Для оценки вида распределения признака использовали критерий Шапиро – Уилка. Полученные данные были представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Связи считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты ЛДФ приведены на рис. 2; 3. На рис. 2 показаны данные уровня тканевой перфузии и пассивных механизмов модуляции микрокровотока (пульсовой и веноулярный), которые определяют объемное кровенаполнение микрососудистого русла.

Из полученных данных видно, что уровень тканевой перфузии между группами достоверно не различается. На этом фоне в группе COVID отмечается увеличение амплитуды пульсовых колебаний (A_c), что



Рис. 1. Портативный прибор ЛДФ

Fig. 1. Portable LDF device

можно расценивать как увеличение притока артериальной крови к обменным микрососудам, но их перфузионная эффективность (A_c/M) от группы контроля не отличается. Параллельно этому отмечается увеличение амплитуды респираторно-связанных колебаний кровотока (A_v), которые свидетельствуют о степени кровенаполнения посткапиллярного/веноулярного отдела микрососудистого русла. У пациентов с COVID выше не только степень кровенаполнения (веноулярная гиперемия), но и уровень перфузионного вклада данного механизма. Очевиден дисбаланс между притоком и оттоком крови от капиллярного русла – притекает больше, оттекает меньше, что ведет к увеличению A_v . Если взять расчетный параметр A_c/A_v как суррогатный показатель артериоло-веноулярного градиента давления, то в группе сравнения он составляет 3,66, а в группе COVID достоверно ниже – 2,43 ($p=0,0043$), что позволяет предполагать более высокий уровень давления в посткапиллярном/веноулярном звене микрососудистого русла в данной группе.

На рис. 3 приведены результаты оценки функциональной активности основных тонусформирующих механизмов, которые модулируют притекающий к капиллярам объем артериальной крови до оптимальных для транскapиллярного обмена значений.

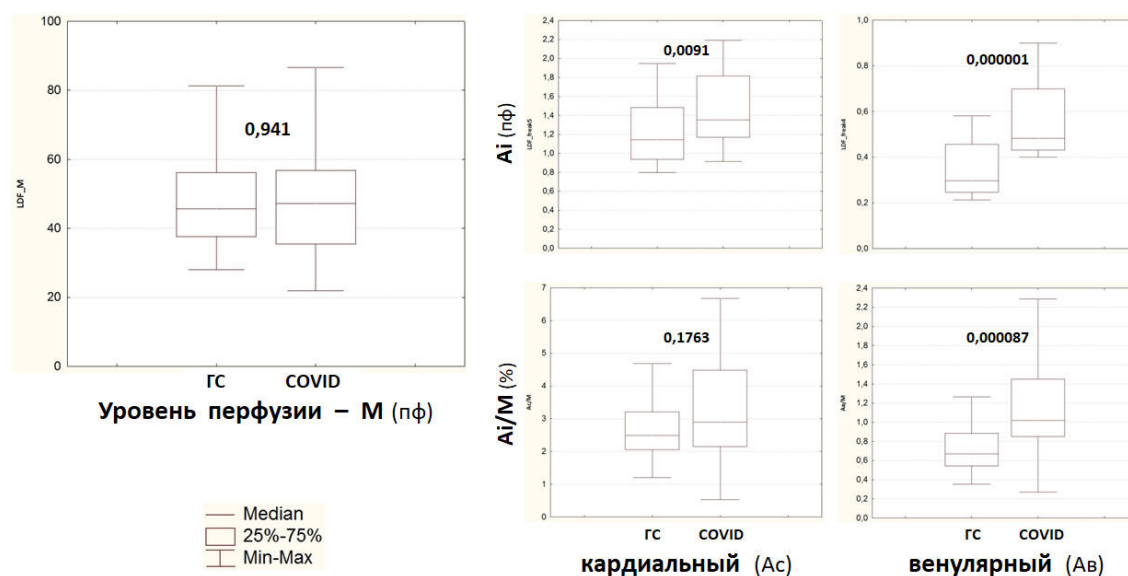


Рис. 2. Уровень базальной перфузии и функциональная активность пульсового и респираторно-обусловленного механизмов модуляции микрокровотока

Fig. 2. The level of basal perfusion and the functional activity of the pulse and respiratory mechanisms of microcirculation modulation

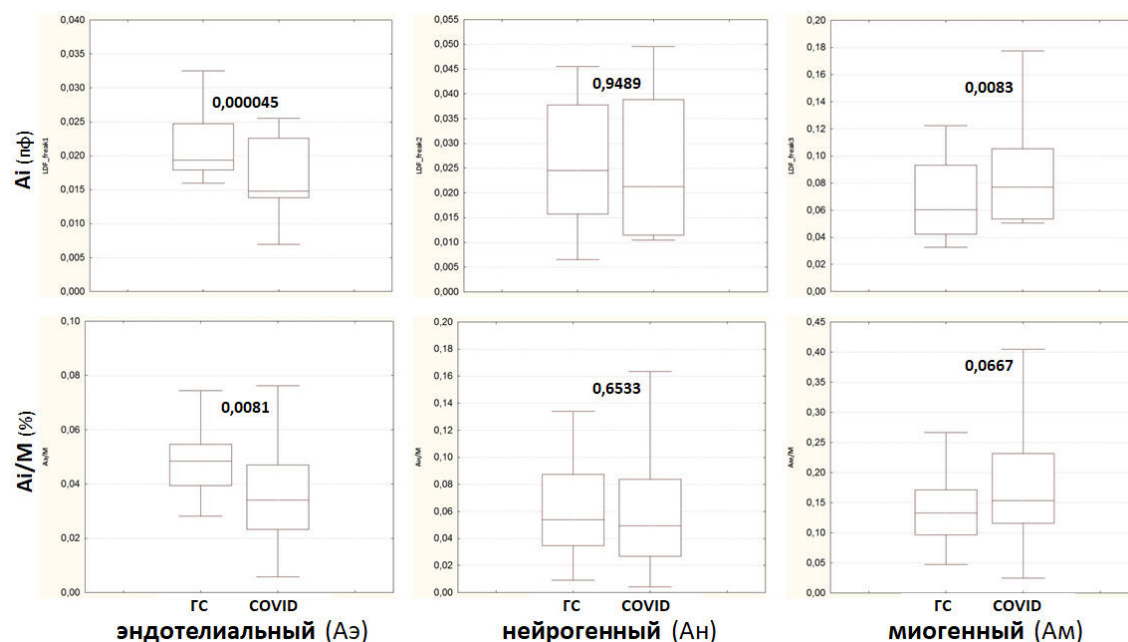


Рис. 3. Функциональная активность тонус-формирующих механизмов модуляции тканевой перфузии

Fig. 3. Functional activity of tone-forming mechanisms for modulating tissue perfusion

Из полученных данных видно, что у больных COVID в острую фазу заболевания имеет место разнонаправленное состояние тонусформирующих механизмов. Амплитуда эндотелиальных вазомотий (Аэ) достоверно ниже, чем в группе контроля, что указывает на вазомоторную дисфункцию микрососудистого эндотелия, которую можно характеризовать как повышение тонуса эндотелиального механизма регуляции [14]. Снижается не только сосудодвигательная функция, но и перфузионная эффективность эндотелиального механизма (Аэ/М). Нейрогенный механизм не продемонстрировал никаких различий ни по вазомоторной активности (Ан), ни по перфузионной эффективности (Ан/М). На этом фоне амплитуда миогенных вазомотий (Ам), которые отражают базальный тонус гладкомышечных клеток микро-

сосудов и капиллярных сфинктеров, у пациентов с COVID достоверно выше, чем у здоровых испытуемых. Базальный тонус гладкомышечных клеток ниже, степень раскрытия капиллярных сфинктеров выше, но увеличение перфузионной эффективности миогенного механизма (Ам/М) достоверных различий не достигает ($p=0,0667$).

Нарушение функции микрососудистого эндотелия можно объяснить повреждающим действием различных агентов системного воспалительного процесса. имеют поражение легочной ткани различной степени выраженности 76 % пациентов, которое сопровождается умеренным снижением уровня сатурации крови. У подавляющего числа пациентов отмечается гипертермия, повышение уровня фибриногена, СРБ, АЛТ и АСТ. Мы провели анализ взаимосвязи актив-

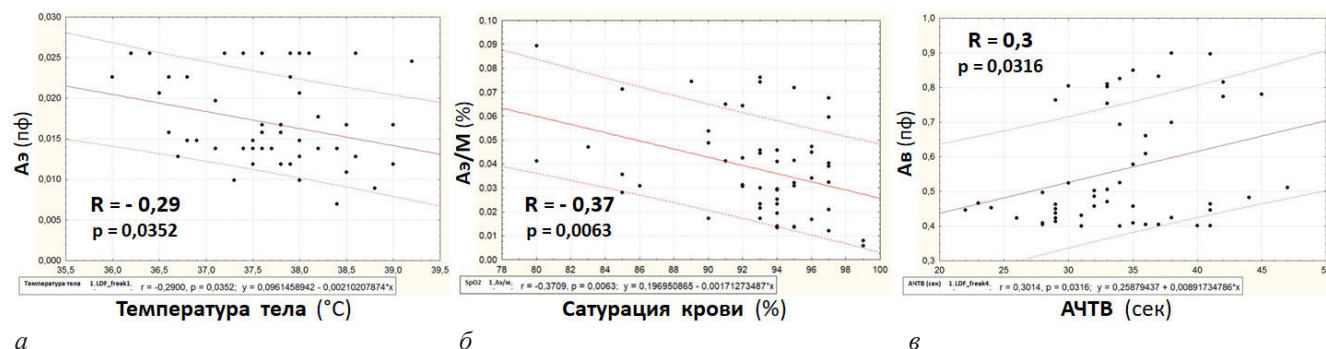


Рис. 4. Взаимосвязь параметров ЛДФ с клиническими показателями: а – взаимосвязь амплитуды эндотелиальных вазомоций (A_e) с температурой тела; б – взаимосвязь перфузионной эффективности эндотелиального механизма регуляции (A_e/M) с уровнем насыщения крови кислородом; в – взаимосвязь амплитуды респираторно-обусловленных колебаний кровотока (A_v) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)

Fig. 4. LDF parameters and clinical parameters relationship: а – amplitude of endothelial vasomotions (A_e) and body temperature relationship; б – perfusion efficiency of the endothelial regulatory mechanism (A_e/M) and the level of blood oxygen saturation relationship; в – amplitude of respiratory fluctuations in blood flow (A_v) and activated partial thromboplastin time (APTT) relationship

ности микрососудистого эндотелия с различными лабораторными показателями, но ни с одним из них достоверных взаимосвязей выявить не удалось. Вазомоторная активность микрососудистого эндотелия (A_e) имеет слабую, но достоверную корреляционную взаимосвязь только с температурой тела, которую можно считать интегральным показателем активности воспалительного процесса (рис. 4, а). Чем выше температура тела, тем выше эндотелиальный тонус и ниже вазомоторная регуляция со стороны микрососудистого эндотелия. Учитывая результаты работы С. Е. Thorn et al. [15], в которой показана взаимосвязь эндотелиальных вазомоций с потреблением кислорода тканями, мы проанализировали возможные взаимосвязи с поражением легочной ткани и сатурацией крови. Ни вазомоторная функция (A_e), ни перфузионная эффективность эндотелия (A_e/M) достоверных взаимосвязей с площадью поражения легочной ткани не показали. Более интересными получились результаты с уровнем насыщения крови кислородом: A_e достоверной взаимосвязи не продемонстрировал ($r = -0,16$; $p = 0,2541$), а вот показатель перфузионной эффективности имеет отрицательную корреляционную зависимость (рис. 4, б). Из данной взаимосвязи следует, что чем выше насыщение крови кислородом, тем ниже перфузионная эффективность эндотелиального механизма регуляции, и наоборот. Можно сделать предположение, что воспалительное повреждение эндотелия микрососудов нарушает трансэндотелиальную диффузию в ткани кислорода, который остается в системном кровотоке.

Повреждение эндотелиального гликокаликса [9, 10] и самих эндотелиоцитов приводит не только к нарушению диффузии газов, но и к повышению проницаемости для воды, крупномолекулярных веществ и форменных элементов крови с развитием тканевого отека [5–7]. Выявленное снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров может являться следствием тканевой гипоксии, но достоверной взаимосвязи между A_m и A_m/M и уровнем насыщения крови кислородом мы не выявили. Кроме кислородного статуса тканей, на тонус гладкомышечных клеток могут оказывать влияние как циркулирующие, так и локальные воспалительные цитокины (воспали-

тельная гиперемия). Взаимосвязи между активностью миогенного механизма регуляции не выявлено ни с одним из лабораторных показателей (табл. 2). Снижение миогенного тонуса приводит к дилатации артериолярного звена микрососудистого русла [8], и, как следствие, мы отмечаем увеличение амплитуды пульсовых колебаний микрокровотока.

Увеличение амплитуды респираторно-обусловленных колебаний кровотока можно объяснить воспалительными реакциями в веноулярном отделе микрососудистого русла с замедлением кровотока, развитием веноулярного полнокровия и расширением венул [8]. Нарушение веноулярной гемодинамики многофакторно – сдвиги фильтрационно-реабсорбционного равновесия, увеличение количества лейкоцитов и микроагрегатов [9, 10], развитие сладж-феномена и микротромбозов. Анализ показал, что A_v имеет слабую положительную взаимосвязь только с АЧТВ (рис. 4).

Заключение

Результаты пилотного исследования функционального состояния микрососудистого русла кожи предплечья методом ЛДФ с амплитудно-частотным фурье-анализом у больных в острую фазу COVID-19 показали, что у пациентов средней степени тяжести в 1-е сутки госпитализации отмечается:

- 1) вазомоторная дисфункция микрососудистого эндотелия;
- 2) снижение перфузионной эффективности эндотелиального механизма регуляции;
- 3) снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров;
- 4) увеличение притока артериальной крови к микроциркуляторному руслу;
- 5) нарушение оттока крови от капиллярного русла с развитием веноулярного полнокровия.

Ограничение исследования

Функциональное состояние микрососудов кожи сопоставляется с группой сравнения, которая сопоставима с анализируемой группой пациентов только по полу и возрасту, но не по наличию сопутствующих заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19: первые впечатления // *Арх. патологии.* – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 5–15. [Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus COVID-19 infection. First impressions // *Archive of pathology.* 2020;82(5):5–15. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/patol2020820515
2. Chen W, Pan JY. Anatomical and pathological observation and analysis of SARS and COVID-19: microthrombosis is the main cause of death // *Biol Proced Online.* 2021;23(1):4. Doi: 10.1186/s12575-021-00142-y
3. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски / И. З. Чхаидзе, Д. А. Лиюзов, Н. Н. Петрищев, Д. А. Ниаури // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 4–13. [Chkhaidze IZ, Lioznov DA, Petrishchev NN, Niauri DA. Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(4):4–13. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.
4. Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022;21(2):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.
5. Natalello G, DeLuca G, Gigante L, Campochiaro C, DeLorenzis E, Verardi L. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement // *Microvascular Research.* 2021;(133):104071. Doi: 10.1016/j.mvr.2020.104071
6. Karahan S, Aydin K, Cetinkaya A, Sirakaya A. Nailfold videocapillaroscopy in patients with COVID-19-associated pneumonia in intensive care units // *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(04):455–460. Doi: 10.29271/jcpsp.2022.04.455
7. Ладожская-Гапеев Е. Е., Храпов К. Н., Петрищев Н. Н. и др. Нарушение микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 52–61. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Petrishchev NN, Polushin YuS, Shlyk IV. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 and development of bacterial sepsis // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(4):52–61. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61
8. Invernizzi A, Schiuma M, Parulli S, Torre A, Zicarelli F, Colombo V. et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19 // *Scientific Reports.* 2021;(11):19373. Doi: 10.1038/s41598-021-98873-1
9. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse PhR, Fobker M. et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTYC study // *Angiogenesis.* 2021;(24):145–157. Doi: 10.1007/s10456-020-09753-7
10. Favaron E, Ince C, Hilty M, Ergin B, Van der Zee P, Uz Z. et al. Capillary leukocytes, microaggregates, and the response to hypoxemia in the microcirculation of coronavirus disease 2019 patients // *Critical Care Medicine* 2021;49(4):661–670. Doi: 10.1097/CCM.0000000000004862.

11. Tehrani S, Gille-Johnson P. Microvascular dysfunction in patients with critical COVID-19, a pilot study. *Shock.* 2021;56(6):964–968. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001803

12. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, Muccillo F, Castro-Faria-Neto HC, Estato V, Tibrica E. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis // *Microvascular Research.* 2021;(134):104119. Doi: 10.1016/j.mvr.2020.104119.

13. Mejia-Renteria H, Travieso A, Sagir A, Martinez-Gomez E, Carrascosa-Granada A, Toya T. et al. In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19 // *Int. J. Cardiology* 2021;(345):153–155. Doi: 10.1016/j.ijcard.2021.10.140.

14. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // *Регионарное 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.* 2022;21(2):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

15. Thorn CE, Kyte H, Slaff DW, Shore AC. An association between vasomotion and oxygen extraction // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(2):H442–449. Doi: 10.1152/ajpheart.01316.2010

Информация об авторах

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения НМИЦ 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.

Марков Дмитрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, Министр здравоохранения Тульской области, г. Тула, Россия, e-mail: Dmitriy.Markov@tularegion.ru, ORCID: 0000-0002-5690-4629.

Малишевский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, зам. министра здравоохранения Тульской области, г. Тула, Россия, e-mail: mihail.malishevskiy@tularegion.ru, ORCID: 0000-0003-0378-6697.

Юдаков Олег Игоревич – зам. главного врача по лечебной работе, Шекинская районная больница, г. Шекино, Россия, e-mail: Vrach71schekino@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2172-9373.

Горшков Александр Юрьевич – канд. т. мед. наук, руководитель Лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, e-mail: auygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Балдин Александр Викторович – д-р техн. наук, профессор кафедры систем обработки информации и управления факультета информатики и систем управления, Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана, Москва, Россия, e-mail: bal@bmstu.ru, ORCID: 0000-0001-5313-7519.

Жук Дмитрий Михайлович – канд. техн. наук, доцент кафедры систем автоматизации проектирования факультета робототехники и комплексной автоматизации, Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана, Москва, Россия, e-mail: zhuk@bmstu.ru, ORCID: 0000-0002-8213-0102.

Спасенов Алексей Юрьевич – младший научный сотрудник Лаборатории вибродиагностики, Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана, Москва, Россия, e-mail: a.spasenov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7492-7966.

Королев Андрей Игоревич – младший научный сотрудник Лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения НМИЦ терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Коптелов Александр Викторович – канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог, городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия, e-mail: akoptelov@list.ru, ORCID: 0000-0001-8277-0065.

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

Authors information:

Fedorovich Andrey A. – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher laboratory of microcirculation and regional circulation 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), e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Markov Dmitry S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Minister of Health of the Tula Region, e-mail: Dmitriy.Markov@tularegion.ru, ORCID: 0000-0002-5690-4629.

Malichevsky Michail V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Minister of Health of the Tula Region, e-mail: mihail.malishevskiy@tularegion.ru, ORCID: 0000-0003-0378-6697.

Yudakov Oleg Yu. – Head of the Department of the Shchekino Regional Hospital, e-mail: anisochkin68@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2172-9373.

Gorshkov Alexander Yu. – Candidate of Medical Sciences, Head of the laboratory of microcirculation and regional circulation National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Baldin Alexandr V. – Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Information Processing and Control Systems, Faculty of Informatics and Control Systems, Moscow State Technical University N. E. Bauman, e-mail: bal@bmstu.ru, ORCID: 0000-0001-5313-7519.

Zhuk Dmitry M. – Candidate of Technical Sciences, associate Professor of the Department of Design Automation Systems, Faculty of Robotics and Integrated Automation, Moscow State Technical University N. E. Bauman, e-mail: zhuk@bmstu.ru, ORCID: 0000-0002-8213-0102.

Spasenov Alexey Yu. – Junior researcher Vibrodiagnostics Laboratory Moscow State Technical University N. E. Bauman, e-mail: a.spasenov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7492-7966.

Korolev Andrei I. – Junior researcher laboratory of microcirculation and regional circulation National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Koptelov Alexandr V. – Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist-Resuscitator of the City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobov of the Moscow Health Department, e-mail: akoptelov@list.ru, ORCID: 0000-0001-8277-0065.

Drapkina Oksana M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician 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, e-mail: drapkina@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-64-71

Н. С. ЩЕРБАК¹, Г. Ю. ЮКИНА¹, А. Г. ГУРБО²,
Е. Г. СУХОРИУКОВА¹, А. Г. САРГСЯН¹,
В. В. ТОМСОН¹, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2}

Морфофункциональное состояние микроглии и нейронов гиппокампа у возрастных крыс после анестезии хлоралгидратом

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: ShcherbakNS@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.07.22 г.; принята к печати 19.08.22 г.

Резюме

Введение. Успешность транслирования результатов фундаментальных исследований в клиническую практику определяется достаточно большим количеством составляющих, включая возраст экспериментальных животных и использованный наркоз. В качестве анестетика в доклинических исследованиях достаточно часто применяют хлоралгидрат, при этом его воздействие на морфофункциональные характеристики гиппокампа у возрастных животных остается неизученным, что может приводить к существенному искажению и неправильной трактовке полученных результатов. **Цель** – морфофункциональная оценка состояния нейронов и микроглии в слоях CA1, CA2, CA3 и CA4 полей гиппокампа при анестезии хлоралгидратом у возрастных крыс. **Материалы и методы.** Самцам крыс Вистар в возрасте 24 месяцев вводили хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг. В ранний (2 суток) период после анестезии хлоралгидратом методами гистологического, иммуногистохимического и морфометрического анализа качественно и количественно оценивали морфофункциональное состояние нейронов и реакцию микроглии в краевом, пирамидном и молекулярном слоях полей CA1, CA2, CA3 и CA4 гиппокампа. **Результаты.** Показано, что через 48 ч после анестезии хлоралгидратом у 24-месячных крыс Вистар изменения морфофункционального состояния пирамидного слоя гиппокампа характеризовались значимыми снижением количества нейронов в полях CA1 и CA3 с двумя ядрышками на 42 и 54 % соответственно и уменьшением ширины слоя полей CA1 и CA3 и CA4 на 27, 29 и 21 % соответственно, при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ($P < 0,05$). Реакция микроглии во всех слоях полей CA1, CA2, CA3 и CA4 гиппокампа выражалась трансформацией клеточного тела и отростков Iba-1-позитивных микроглиоцитов и значимым увеличением экспрессии белка Iba-1, по сравнению с таковым у животных без применения хлоралгидрата ($P < 0,05$). **Заключение.** Однократное применение хлоралгидрата в дозе, необходимой для достижения наркоза у возрастных крыс Вистар без модельного хирургического вмешательства приводит к морфофункциональным изменениям нейронов в наиболее уязвимых полях гиппокампа с одновременной активацией микроглии во всех полях, это обстоятельство необходимо учитывать при проведении поисковых фундаментальных работ и доклинических исследований.

Ключевые слова: хлоралгидрат, крысы, гиппокамп, Iba-1, старение

Для цитирования: Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Гурбо А. Г., Сухорукова Е. Г., Саргсян А. Г., Томсон В. В., Галагудза М. М. Морфофункциональное состояние микроглии и нейронов гиппокампа у возрастных крыс после анестезии хлоралгидратом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3): 64–71. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-64-71.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-64-71

N. S. SHCHERBAK¹, G. Yu. YUKINA¹, A. G. GURBO²,
E. G. SUKHORUKOVA¹, A. G. SARGSIAN¹,
V. V. THOMSON¹, M. M. GALAGUDZA^{1, 2}

Morphofunctional state of microglia and hippocampal neurons in aged rats after anesthesia with chloral hydrate

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

E-mail: ShcherbakNS@yandex.ru

Received 01.07.22; accepted 19.08.22

Summary

Introduction. Successful translating of the fundamental research results into clinical practice is determined by a sufficiently large number of components, including the age of experimental animals and the anesthesia used. Chloral hydrate is often used as

an anesthetic in preclinical studies, while its effect on the morphofunctional characteristics of the hippocampus in aged animals remains unexplored, which can lead to significant distortion and incorrect interpretation of the obtain results. *Objective* – morphofunctional assessment of the neurons and microglia in the layers of CA1, CA2, CA3 and CA4 fields of the hippocampus in aged rats anesthetized with chloral hydrate. *Materials and methods*. Male Wistar rats at the age of 24 months were anesthetized with chloral hydrate (400 mg/kg). In the early (2 days) period after chloral hydrate anesthesia, the morphofunctional state of neurons and the reaction of microglia were qualitatively and quantitatively assessed by histological, immunohistochemical, and morphometric analysis in the marginal, pyramidal, and molecular layers of fields CA1, CA2, CA3, and CA4 of the hippocampus. *Results*. 48 hours after 24-month-old Wistar rats were anesthetized with chloral hydrate, changes in the morphofunctional state of the pyramidal layer of the hippocampus were shown to be characterized by a significant decrease in the number of neurons in fields CA1 and CA3 with two nucleoli by 42 and 54 %, respectively, and a decrease in the width of the layer of fields CA1 and CA3 and CA4 by 27, 29 and 21 %, respectively, compared with similar indicators in the control group ($P < 0.05$). In all layers of fields CA1, CA2, CA3 and CA4 of hippocampus, microglia reacted by the transformation of Iba-1-positive microglial cells body and processes and a significant increase of the Iba-1 protein expression compared to the animals without administration of chloral hydrate ($P < 0.05$). *Conclusions*. A single chloral hydrate dose administration necessary to anesthetized the aged Wistar rats without model surgery leads to morphofunctional changes in neurons in the most vulnerable fields of the hippocampus with simultaneous activation of microglia in all fields. This circumstance must be taken into account when conducting basic research and preclinical studies.

Keywords: chloral hydrate, rats, hippocampus, Iba-1, aging

For citation: Shcherbak N. S., Yukina G. Yu., Gurbo A. G., Sukhorukova E. G., Sargsian A. G., Thomson V. V., Galagudza M. M. Morphofunctional state of microglia and hippocampal neurons in aged rats after anesthesia with chloral hydrate. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(3):64–71. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-64-71.

Введение

Анестезия при физиологическом старении представляет серьезную проблему клинической и фундаментальной медицины, которая обусловлена увеличением продолжительности жизни и, как следствие, ростом потребности в хирургических вмешательствах людей пожилого возраста, неизученностью особенностей резервных реакций на стресс, противоречивостью данных о потребности в дозе анестетиков в зависимости от лекарственной группы при старении [1]. Известно, что послеоперационное снижение когнитивных функций гораздо чаще встречается у пожилых людей, и это связано с более высокой заболеваемостью и смертностью, что ставит под сомнение преимущества хирургического вмешательства под общим наркозом в этой когорте пациентов [2]. Механизм, способствующий развитию послеоперационной когнитивной дисфункции, остается неизученным. Снижение когнитивных резервов, наличие хронических заболеваний, измененные метаболические реакции, стрессовое воздействие общей анестезии – все эти факторы могут быть ответственны за развивающееся состояние в стареющем мозге [2, 3]. Существует гипотеза, что послеоперационная когнитивная дисфункция при старении обусловлена воспалительным компонентом патогенеза [3].

Структурой головного мозга, играющей центральную роль во всех когнитивных процессах, является гиппокамп. Согласно классическому описанию цитоархитектоники гиппокампа, выделяют четыре поля – CA1, CA2, CA3 и CA4 [4]. При изучении гиппокампа исследователи фокусируют свое внимание преимущественно на поле CA1, что, вероятно, обусловлено функциональной ответственностью, наибольшей уязвимостью к ишемии и морфологическим строением этого поля [5–7]. К настоящему времени практически не установлена ответственность за физиологические функции поля CA2, предполагается вовлеченность нейронов этой области в развитие эпилептических повреждений [8]. В ряде экспериментальных исследований поле CA4 рассматривают как продолжение

поля CA3 или в составе зубчатой извилины (*gyrus dentatus*) [9]. Эти обстоятельства приводят к тому, что морфофункциональные изменения в полях CA2, CA3 и CA4 гиппокампа остаются неизученными, что осложняет анализ, сопоставление и сравнение полученных результатов, не позволяет рассматривать реакцию гиппокампа как целой структуры на ишемическое или нейропротективное воздействие, стресс.

При проведении экспериментальных исследований на грызунах в качестве анестезирующего агента активно используется хлоралгидрат, что во многом определено его метаболизмом, дешевизной и необходимостью наличия для организации в России лицензионного разрешения на использование барбитуратов и опиатов для анестезии лабораторных животных [10]. При старении нормальный баланс между про- и противовоспалительными медиаторами может смещаться в сторону провоспалительного состояния, и изменяется активность микроглии как компонента «нейроваскулярной единицы» гематоэнцефалического барьера [11]. При этом влияние хлоралгидрата на реакцию микроглии в различных полях гиппокампа у старых крыс остается неизученным, что не позволяет определить фундаментальные физиологические реакции организма при старении в ответ на применение данного анестетика. Это обстоятельство может приводить к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов в эксперименте, что в дальнейшем затрудняет их транслирование в клиническую практику.

Учитывая вышеизложенные факты, **цель** работы заключалась в морфофункциональной оценке состояния нейронов и микроглии в слоях CA1, CA2, CA3 и CA4 полей гиппокампа при анестезии хлоралгидратом у возрастных крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на самцах крыс Вистар в возрасте 24 месяцев (ФГУП ПЛЖ «Рапполово», Россия). Все эксперименты выполняли в соответствии с принципами Европейской конвенции

(Страсбург, 1986 г.), и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996) и с требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» и были одобрены Биоэтической комиссией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (протокол № 18–5, 2018 г.).

Моделирование общей анестезии. Животные случайным выбором были распределены на две экспериментальные группы. Животных группы «ХГ» (n=7) наркотизировали путем введения хлоралгидрата (*Sigma-Aldrich*, США) в дозе 400 мг/кг внутривенно. Животным группы «Контроль» (n=7) внутривенно вводили физиологический раствор в объеме, эквивалентном объему раствора хлоралгидрата. Проводили неинвазивную регистрацию параметров гемодинамики у всех животных до введения физиологического раствора или хлоралгидрата, а также через 25 мин после введения соответствующих растворов. Через 48 ч учитывали летальность, у выживших животных оценивали неврологический статус и тестировали по ряду поведенческих тестов [12]. Далее животных из каждой группы повторно наркотизировали, извлекали головной мозг и для лучшей сохранности биоматериала и повышения выявляемости белков при последующем проведении иммуногистохимического исследования фиксировали его в цинк-этанол-формальдегиде не менее 24 ч [13, 14]. Для получения сопоставимых результатов от всех животных образцы обрабатывали параллельно и в одинаковых условиях.

Морфологическое исследование. Головной мозг нарезают на сегменты, далее образцы обезживали в серии этанола и заливали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике. Готовили фронтальные срезы толщиной 5 мкм, соответствующие стереотаксическому атласу головного мозга крысы (брегма – $3,4 \pm 0,2$ мм), которые окрашивали крезиловым фиолетовым, гематоксилином Майера и эозином («Био Витрум», Россия) [15].

Иммуногистохимический метод для выявления микроглиоцитов подробно описан нами ранее [16]. В качестве маркера микроглии использовали первичные поликлональные козы антигены к антигену Iba-1 (ab107159; *AbCam*, Великобритания). Гистологические срезы после депарафинирования, регидратации и теплового демаскирования в цитратном буфере pH 6,1 (*Aligent Technologies*, США) инкубировали с первичными антителами к Iba-1 в разведении 1:2000 в течение 45 мин при комнатной температуре. Для связывания первичных антител применяли набор реагентов R.T.U. VECTASTAIN Universal Quick Kit Catalog № PK-7800 (USA). Визуализацию продукта реакции проводили при помощи хромогена DAB+ (*Diagnostic BioSystems*, Netherlands). Препараты докрашивали гематоксилином Майера (*Bio-Optica*, Италия).

Морфометрический анализ гистологических препаратов. При помощи световой микроскопии и про-

граммного обеспечения «ImageScope M» (компания «СМА» («Системы для Микроскопии и Анализа»), Москва, Россия) изучали оба полушария головного мозга. На нескольких срезах головного мозга при увеличении $\times 400$ (об. 40, ок. 10) подсчитывали число морфологически неизменных пирамидных нейронов и Iba-1-позитивных ядросодержащих микроглиоцитов в краевом слое или слое полиморфных клеток (*stratum oriens*), пирамидном слое (*stratum pyramidale*) и молекулярном слое (*stratum moleculare*) полей CA2, CA3 и CA4 гиппокампа. Учитывали только те нейроны, в срезе которых отмечалось одно или более ядрышек. Полученные показатели пересчитывали на 1 мм для пирамидного слоя и на 1 мм^2 для краевого и молекулярного слоев. В полях CA1, CA2, CA3 и CA4 вычисляли процентное содержание пирамидных нейронов с двумя и более ядрышками, определяли толщину пирамидного слоя во всех полях гиппокампа.

Анализ экспрессии белка Iba-1 в микроглиоцитах проводили на основании измерения оптической плотности продукта реакции, которую осуществляли на морфометрической установке, состоящей из светового микроскопа Axio Scope A1 (*Carl Zeiss*, Германия), цифровой камеры Baumer CX05e (*Baumer Optronic*, Германия), компьютера IBM PC с программным обеспечением «ВидеоТест-Морфология» («ВидеоТест», Россия). Результаты анализа выражали в относительных единицах (отн. ед.) оптической плотности. В каждом анализируемом слое полей CA2, CA3 и CA4 гиппокампа проводили измерение оптической плотности Iba-1-позитивных структур. При каждом измерении вычитали оптическую плотность фона.

Методы статистического анализа. Результаты обрабатывали статистически с использованием программ «Statistica 7.0» (*Stat.Soft for Windows, Inc.*) и «Microsoft Excel 2003» с вычислением среднего арифметического и его стандартной ошибки. После проверки распределения на нормальность значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. Различия учитывали как значимые при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех крыс в возрасте 24 месяцев при морфологическом исследовании области гиппокампа на изучаемом уровне брегмы четко определялись поля CA1, CA2, CA3 и CA4 по характерной структуре и цитоархитектонике слоев, свойственной для головного мозга крысы. У животных группы «Контроль» средняя плотность морфологически неизменных нейронов в пирамидном слое полей CA2, CA3 и CA4 составляла 154 ± 12 , 162 ± 10 и 110 ± 14 клеток на 1 мм длины слоя соответственно. Для поля CA1 этот показатель был показан нами ранее и составлял 263 ± 14 [5]. В пирамидном слое изученных полей у животных группы «Контроль» наблюдались единичные нейроны с морфологическими изменениями в виде гиперхромности, сморщивания клетки, отсутствия ядра. У животных группы «ХГ» через 48 ч после анестезии хлоралгидратом в пирамидном слое полей CA3 и CA4 встречались сморщенные и неправильной

Таблица 1

Число морфологически неизмененных нейронов с двумя ядрышками в пирамидном слое CA1, CA2, CA3 и CA4 полей гиппокампа у 24-месячных крыс Вистар в норме и после анестезии хлоралгидратом ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ на протяжении 1 мм на срезе)

Table 1

The number of morphologically unchanged neurons with two nucleoli in the pyramidal layer of CA1, CA2, CA3 and CA4 hippocampal fields in intact 24-month-old Wistar rats and the anesthetized with chloral hydrate ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ for 1 mm on a slice)

Экспериментальная группа	Поля гиппокампа			
	CA1	CA2	CA3	CA4
Контроль	50±9	22±5	39±9	32±8
ХГ	29±6*	19±6	18±7*	30±9

Здесь и далее * – по сравнению с показателем в группе «Контроль» при $P < 0,05$.

формы нейроны, отмечался перичеселлюлярный отек. При этом в пирамидном слое поля CA2 такие изменения были минимальны и не отличались от группы «Контроль». Количество морфологически неизмененных пирамидных нейронов в полях CA2, CA3 и CA4 у животных группы «ХГ» незначимо уменьшалось – на 6, 14 и 11 % соответственно, по сравнению с таковым в группе «Контроль». Ранее нами было показано, что аналогичный показатель для поля CA1 гиппокампа понижался на 11 % и также значимо не отличался от значений в контрольной группе ($P > 0,05$) [5]. Остается неясным, почему при негативных воздействиях определенные нейроны умирают, тогда как непосредственно соседние нейроны остаются неповрежденными. Можно предположить, что внутренние различия между клетками, как на генетическом, так и на эпигенетическом уровне, определяют уязвимость, однако природа этих различий неизвестна. Анестезия хлоралгидратом применяется традиционно и широко при проведении экспериментальных исследований на крысах различного возраста и не приводит к значимой гибели нейронов гиппокампа. Проведение модельных хирургических вмешательств на мелких лабораторных животных с использованием общей анестезии сопровождается морфофункциональными перестройками структур головного мозга и когнитивной дисфункцией [17, 18]. В то же время существуют исследования [19], показывающие положительные эффекты, анестетиков на когнитивные функции у старых крыс. Результаты нашего предыдущего исследования [12] по изучению гемодинамики, неврологического статуса и летальности показали, что введение хлоралгидрата через 25 мин приводит к снижению систолического артериального давления на 46,8 % ($P < 0,05$), учащению частоты сердечных сокращений на 16,4 % ($P < 0,05$); через 48 ч – к 43 % летальности, увеличению до 2,9 (min 1 – max 4) коэффициента неврологического дефицита, подавлению двигательной активности и повышению уровня эмоциональной напряженности в тесте «открытое поле», по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Гиппокамп, подвергшийся действию общего анестетика в дозе, необходимой для достижения наркоза, по-видимому, не страдает от существенной общей потери клеток или синапсов, когнитивные нарушения, вероятно, связаны с

другими нейробиологическими изменениями, которые могут включать изменения в передаче сигналов, кодировании информации и пластических, электрофизиологических или нейрохимических свойствах нейронов или глии.

В качестве критерия функционального состояния нейронов пирамидного слоя гиппокампа оценивали число ядрышек в их ядре. В образцах головного мозга крыс группы «Контроль» нейроны пирамидного слоя полей CA1, CA2, CA3 и CA4 с двумя ядрышками составляли 19, 14, 24 и 32 % соответственно от общего числа (табл. 1). Через 48 ч после применения хлоралгидрата в группе «ХГ» в полях CA1 и CA3 выявлялось достоверное снижение числа нейронов с двумя ядрышками на 42 и 54 % соответственно, при сравнении с таковым в группе «Контроль» ($P < 0,05$) (табл. 1).

Ядрышко представляет собой высокофункциональную внутриядерную органеллу, в которой, помимо сборки рибосом, координируются многочисленные процессы, такие как транскрипция, репарация и репликация ДНК, клеточный цикл и апоптоз. Кроме того, ядрышко является ключевым центром в ощущении клеточного стресса и претерпевает серьезные структурные и композиционные изменения в ответ на клеточные возмущения [20]. Число ядрышек в ядре нейронов свидетельствует об уровне экспрессии рРНК и белков [21]. Старение и применение препаратов с различным механизмом действия может существенным образом влиять на число ядрышек [22]. Полученные нами результаты по уменьшению числа ядрышек в нейронах поля CA1 и CA3 гиппокампа и результаты нашего предыдущего исследования по изучению когнитивной дисфункции у крыс после анестезии хлоралгидратом [12] согласуются с результатами исследования на крысах по изучению влияния анестезии севофлураном [17]. Кроме того, известно, что активация экспрессии белков в клетках головного мозга лежит в основе механизма действия препаратов, улучшающих память и обучаемость [22].

Ширина пирамидного слоя полей CA1, CA2, CA3 и CA4 в группе «Контроль» приведена в табл. 2. Применение анестезии хлоралгидратом в группе «ХГ» способствовало значимому уменьшению ширины пирамидного слоя полей CA1, CA3 и CA4 на 27, 29 и 21 % соответственно, при сравнении с аналогичным

Таблица 2

Ширина пирамидного слоя CA1, CA2, CA3 и CA4 полей гиппокампа у 24-месячных крыс Вистар в норме и после анестезии хлоралгидратом, мкм

Table 2

The width of the pyramidal layer of CA1, CA2, CA3 and CA4 hippocampal fields in intact 24-month-old Wistar rats and the anesthetized with chloral hydrate, microns

Экспериментальная группа	Поля гиппокампа			
	CA1	CA2	CA3	CA4
Контроль	147±8	170±15	241±18	248±15
ХГ	107±12*	167±12	171±15*	196±18*

показателем в группе «Контроль» ($P<0,05$) (табл. 2). Изменение ширины пирамидного слоя может объясняться наблюдаемым незначительным уменьшением числа нейронов, а также их размеров за счет объемов цитоплазмы и ядра в результате снижения рибосомно-белкового синтеза, подтвержденного уменьшением числа ядершек.

Показанное нами ранее снижение систолического артериального давления при применении хлоралгидрата у старых крыс позволяет предположить не только токсическое действие анестетика, но и ишемическое повреждение нейронов гиппокампа [12]. Однако существует мнение, что глубокая анестезия снижает метаболизм и, следовательно, потребность в кислороде, что может ослабить эти изменения вследствие ишемии [23]. При применении ингаляционных анестетиков у крыс более значимые морфофункциональные изменения отмечаются в полях CA1, CA3 и CA4 гиппокампа [17, 24]. Известно, что нейроны полей CA1 и CA3 гиппокампа являются наиболее чувствительными к неблагоприятным факторам, таким как ишемия и нейротоксины, в частности, к высокому уровню кортизола [25]. Известно, что уровень кортизола в сыворотке крыс повышается в ответ на стресс и понижается в старости [26]. Можно предположить, что совокупное вредное воздействие возраста, стресса и анестетика, по-видимому, намного превосходит защитный потенциал этих областей. К тому же необходимо учитывать роль и других процессов, в частности, нейровоспаления, влияющего на морфофункциональное состояние нейронов гиппокампа и, вероятно, приводящее, в итоге, к развитию когнитивной дисфункции при применении общих анестетиков. Когнитивная дисфункция после наркотизации хлоралгидратом может быть обусловлена переходом из одного функционального состояния в другое как нейронов гиппокампа, так и одного из компонентов «нейроваскулярной единицы», в частности, микроглиоцитов.

Под активацией или реакцией микроглии в ответ на воздействия различной природы понимают изменение числа клеток, морфологические преобразования формы тела и отростков микроглиоцитов, изменение интенсивности экспрессии белков [27]. В качестве молекулярного маркера для анализа функционального состояния микроглии используют специфически экспрессирующийся во всех микроглиоцитах кальций-связывающий белок Iba-1 (ionized calcium-binding adapter molecule-1) [28].

У животных группы «Контроль» в краевом, пирамидном и молекулярном слоях полей CA2, CA3 и CA4 гиппокампа выявлялись типичные Iba-1-позитивные клетки микроглии с овально-звездчатой формой клеточного тела и ветвящимися отростками, средняя плотность которых составляла для поля CA2 128 ± 14 , 37 ± 6 и 115 ± 14 , для поля CA3 – 141 ± 11 , 45 ± 5 и 158 ± 16 и для поля CA4 – 138 ± 12 , 42 ± 7 и 124 ± 14 соответственно. Для поля CA1 аналогичный показатель составил 133 ± 12 , 40 ± 5 и 118 ± 14 и был изучен нами ранее [5]. В пирамидном слое всех полей гиппокампа микроглиоциты располагались между нейронами. В молекулярном слое всех полей наблюдались микроглиоциты со сложным ветвлением отростков, и в поле CA3 гиппокампа отмечалось значимое увеличение плотности микроглиоцитов на 34, 37 и 27 % соответственно, по сравнению с аналогичным показателем для молекулярного слоя в полях CA1, CA2 и CA4 ($P<0,05$). Известно, что с возрастом изменяется нейроглиальное соотношение, увеличивается число глиальных клеток, что обусловлено их нарастающим участием в компенсаторных процессах. Полученные различия для молекулярного слоя могут объясняться влиянием возраста как такового на активацию микроглии в зависимости от поля, поскольку предыдущие исследования также показывали, что старение связано с активацией микроглии в поле CA3 гиппокампа [29]. Кроме того, можно предположить, что наблюдаемая активация микроглии может быть ассоциирована с развитием возрастных нейродегенеративных процессов. Уровень иммунореактивности к Iba-1 в образцах животных группы «Контроль» в структурах краевого, пирамидного и молекулярного слоев составил для поля CA2 $0,34\pm0,01$, $0,32\pm0,02$ и $0,35\pm0,01$, для поля CA3 – $0,35\pm0,02$, $0,33\pm0,03$ и $0,37\pm0,02$ и для поля CA4 – $0,34\pm0,02$, $0,34\pm0,03$ и $0,37\pm0,02$ отн. ед. соответственно. При этом значимых различий по данному показателю обнаружено не было ($P>0,05$), как в пределах каждого поля, так и между всеми полями гиппокампа. Отсутствие различий в уровне иммунореактивности к Iba-1 в слоях поля CA1 гиппокампа у животных контрольной группы также было показано нами ранее [5]. В исследовании на 24-месячных песчанках монгольских различий в уровне иммунореактивности к Iba-1 в структурах слоев поля CA1 гиппокампа также не было отмечено [6].

Применение хлоралгидрата у 24-месячных крыс через 48 ч сопровождалось морфологическими изменениями микроглиоцитов, которые проявлялись в

виде увеличения клеточного тела, нарастания сложности разветвленности и толщины отростков во всех проанализированных слоях полей СА2, СА3 и СА4 по сравнению с группой «Контроль». Число Iba-1-позитивных клеток в группе «ХГ» в краевом, пирамидном и молекулярном слоях составляло для поля СА2 134 ± 12 , 33 ± 8 и 121 ± 15 , для поля СА3 – 154 ± 16 , 48 ± 6 и 162 ± 14 и для поля СА4 – 138 ± 15 , 46 ± 7 и 128 ± 14 соответственно и значимо не отличалось от значений в группе «Контроль» ($P > 0,05$). При этом применение хлоралгидрата приводило к увеличению уровня иммунореактивности к Iba-1 в проанализированных слоях полей СА2, СА3 и СА4 гиппокампа. Так, данный показатель у животных группы «ХГ» в микроглиоцитах краевого, пирамидного и молекулярного слоев был значимо выше на 21, 21 и 20 % для поля СА2 ($P < 0,05$), на 28, 26 и 21 % для поля СА3 ($P < 0,05$) и на 26 ($P < 0,01$), 22 и 21 % для поля СА4 ($P < 0,05$) соответственно, по сравнению с аналогичными показателями в группе «Контроль». Для слоев поля СА1 повышение этого показателя составило 26, 24 и 17 %, по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$) [5]. Примечательно, что во всех проанализированных слоях полей гиппокампа, пирамидный слой которых подвергся морфофункциональным изменениям различной степени при применении хлоралгидрата, отмечалось увеличение уровня иммунореактивности к Iba-1. Ранние морфофункциональные последствия анестезии хлоралгидратом у возрастных крыс затрагивают нейроны полей СА1 и СА3 и активируют микроглиоциты во всех полях гиппокампа. Вероятно, наблюдаемая закономерность обусловлена тем, что изменение сложной сети гиппокампа путем воздействия анестетиком может трансформировать функциональную динамику системы в целом. Существует гипотеза, что воздействие общих анестетиков приводит к значительному изменению физиологического состояния всего гиппокампа, сопровождающегося модификацией функционирования, в частности, развитием нейровоспаления, которое может быть причиной формирования когнитивной дисфункции [30]. Критически важную роль в процессах внимания и памяти играет относительно синхронный тета-ритм, который формируется в результате суммирования токов упорядоченной структуры гиппокампа [31]. Можно предположить, что общий функциональный эффект активированной микроглии вследствие применения общих анестетиков обеспечивается за счет всей активированной микроглии гиппокампа в целом. Сегодня биологическая роль цитоплазматического белка Iba-1 определяется его активным участием в процессах фагоцитоза и обеспечении миграции клеток, роль ядерного белка не установлена [32]. Различные типы активации микроглии в гиппокампе показаны в ряде экспериментальных исследований, в которых проводили хирургическое моделирование ишемии головного мозга или кишечника под анестезией изофлураном, севофлураном и пропофолом [23, 30, 33]. При этом исследований без модельных хирургических вмешательств, направленных на изучение влияния общих анестетиков у экспериментальных животных различных видов и возрастов, практически

не существует. Кроме того, необходимо учитывать, что влияние физиологического старения и особенностей хирургического вмешательства на функциональное состояние микроглии могут существенно варьировать в зависимости от области головного мозга. Также известно, что нейроны полей гиппокампа существенно отличаются по наличию эфферентных и афферентных связей, что обуславливает их конкретную функциональную ответственность за физиологические функции. Эти обстоятельства затрудняют проведение систематического анализа фундаментальных исследований для определения ключевого звена патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции, как в эксперименте, так и в клинической практике. К тому же необходимо выяснить, влияет ли применение общих анестетиков на активацию микроглии напрямую, или этот эффект является индикатором других адаптивно-приспособительных реакций организма.

Заключение

Основываясь на полученных результатах, можно сделать выводы о том, что хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг у 24-месячных крыс Вистар через 48 ч после применения приводит:

1) к изменению морфофункционального состояния пирамидного слоя полей СА1, СА3 и СА4 гиппокампа, характеризующимся значимым снижением числа ядрышек в нейронах и уменьшением ширины слоя полей без значимой потери морфологически неизмененных нейронов;

2) к активации микроглии во всех слоях полей СА1, СА2, СА3 и СА4 гиппокампа, которая выражается в морфологическом изменении клеточных тел и отростков микроглиоцитов и увеличении в них экспрессии белка Iba-1 без изменения числа клеток.

Таким образом, результаты проведенной работы показывают, что однократное применение хлоралгидрата в дозе, необходимой для достижения наркоза у возрастных крыс Вистар, сопровождается морфофункциональными изменениями нейронов в наиболее уязвимых областях гиппокампа с одновременной активацией микроглии всего гиппокампа. Эти результаты необходимо учитывать при проведении как поисковых фундаментальных исследований, так и доклинических работ по оценке эффективности разрабатываемых препаратов и методов.

Финансирование работы / Financing

Работа выполнена в рамках темы государственного задания. / The work was carried out within the framework of the topic of the state task.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Куклин В. Н. Возрастные изменения физиологии систем кровообращения и дыхания и особенности анестезиологического обеспечения пациентам старше 60 лет // *Вестн. интенсив. терапии им. А. И. Салтанова*. – 2019. –

- № 4. – С. 47–57. Doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-47-57. [Kuklin VN. Age-related changes in physiology of blood circulation, breath and appropriate anaesthetic considerations in patients older than 60 years. Review // *Annals of Critical Care*. 2019;(4):47–57. (In Russ.)]. Doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-47-57.
2. Strom C, Rasmussen LS. Challenges in anaesthesia for elderly // *Singapore Dent J*. 2014;(35):23–29. Doi: 10.1016/j.sdj.2014.11.003.
3. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fradakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction // *Lancet*. 1998;(251):857–861. Doi: 10.1016/S0140-6736(97)07382-0.
4. El Falougy H, Kubikova E, Benuska J. The microscopical structure of the hippocampus in the rat // *Bratisl Lek Listy*. 2008;109(3):106–110.
5. Shcherbak NS, Yukina GYu, Gurbo AG, Sukhorukova EG, Sargsian AG, Barantsevich ER, Thomson VV, Galagudza MM. Reaction of Microglia and Neurons of the Hippocampal CA1 Field to Chloral Hydrate in Old Rats // *Advances in Gerontology*. 2021;11(4):341–345. Doi: 10.1134/S2079057021040123.
6. Choi J, Lee CH, Hwang IK. et al. Age-related changes in ionized calcium-binding adapter molecule 1 immunoreactivity and protein level in the gerbil hippocampal CA1 region // *J. Vet. Med. Sci*. 2007;69(11):1131–1136. Doi: 10.1292/jvms.69.1131.
7. Takeda A, Takada S, Nakamura M, Suzuki M, Tamano H, Ando M, Oku N. Transient increase in Zn²⁺ in hippocampal CA1 pyramidal neurons causes reversible memory deficit // *PLoS One*. 2011;6(12):e28615. Doi: 10.1371/journal.pone.0028615.
8. Leranath C, Ribak CE. Calcium-binding proteins are concentrated in the CA2 field of the monkey hippocampus: a possible key to this region's resistance to epileptic damage // *Exp Brain Res*. 1991;85(1):129–136. Doi: 10.1007/BF00229993.
9. Slomianka L, Drenth T, Cavegn N, Menges D, Lazic SE, Phalanndwa M, Chimimba CT, Amrein I. The hippocampus of the eastern rock sengi: cytoarchitecture, markers of neuronal function, principal cell numbers, and adult neurogenesis // *Front Neuroanat*. 2013;29(7):34. Doi: 10.3389/fnana.2013.00034.
10. Vachon P, Faubert S, Blais D, Comtois A, Bienvenu JG. A pathophysiological study of abdominal organs following intraperitoneal injections of chloral hydrate in rats: comparison between two anaesthesia protocols // *Lab Anim*. 2000;34(1):84–90. Doi: 10.1258/002367700780578082.
11. Erdő F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review // *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017;37(1):4–24. Doi: 10.1177/0271678X16679420.
12. Щербак Н. С., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Влияние хлоралгидрата на показатели гемодинамики и поведенческие реакции у старых крыс // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2019. – Т. 105, № 7. – С. 913–922. [Shcherbak NS, Kuz'menko NV, Pliss MG. Vliyaniye khloralgidrata na pokazateli gemodinamiki i povedencheskiye reaksii u starykh kryss. *Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova*. 2019;105(7):913–922. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S0869813919070094.
13. Коржевский Д. Э., Григорьев И. П., Отеллин В. А. Применение обезживающих фиксаторов, содержащих соли цинка, в нейрогистологических исследованиях // *Морфология*. – 2006. – Т. 129, № 1. – С. 85–86. [Korzhevskii DE, Grigor'ev IP, Otellin VA. Use of zinc-containing dehydrating fixatives for neurohistological studies // *Morfologiya*. 2006;129(1): 85–86. (In Russ.)].
14. Grigorev I. P., Korzhhevskii D. E. Current technologies for fixation of biological material for immunohistochemical analysis (review) // *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(2): 156–165. Doi: 10.17691/stm2018.10.2.19.
15. Paxinos G, Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. New-York, Academic Press, 1998.
16. Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс / Н. С. Щербак, Г. Ю. Юкина, Е. Г. Сухорукова, В. В. Томсон // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – № 19 (2). – С. 59–66. [Shcherbak NS, Yukina GYu, Sukhorukova YeG, Tomson VV. Vliyaniye ishemicheskogo postkonditsionirovaniya na reaktsiyu mikrogl'ii neokorteksa pri global'noy ishemii golovnogo mozga u kryss // *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2020;19(2):59–66. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66.
17. Юкина Г. Ю., Белозерцева И. В., Полушин Ю. С. и др. Структурно-функциональная перестройка нейронов гиппокампа после операции под анестезией севофлураном (экспериментальное исследование) // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 65–72. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-65-72. [Yukina GYu, Belozertseva IV, Polushin YUS. Tomson VV, Polushin AYU, Yanishevskiy SN, Krivov VO. Strukturno-funktsional'naya perestroyka neyronov gippokampa posle operatsii pod anesteziyey sevofluranom (eksperimental'noye issledovaniye) // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2017;14(6):65–72. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-65-72.
18. Bianchi SL, Tran T, Liu CL, Lin S, Li Y, Keller JM, Eckenhoﬀ RG, Eckenhoﬀ MF. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics // *Neurobiol Aging*. 2008;29(7):1002–1010. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.009.
19. Callaway JK, Jones NC, Royse AG, Royse CF. Sevoflurane anesthesia does not impair acquisition learning or memory in the Morris water maze in young adult and aged rats // *Anesthesiology*. 2012;(117):1091–1101. Doi: 10.1097/ALN.0b013e31826cb228.
20. Scott DD, Oeffinger M. Nucleolin and nucleophosmin: nucleolar proteins with multiple functions in DNA repair // *Biochemistry and Cell Biology*. 2016;94(5):419–432. Doi: 10.1139/bcb-2016-0068.
21. Berciano MT, Villagrà NT, Pena E, Navascués J, Casafont I, Lafarga M. Structural and functional compartmentalization of the cell nucleus in supraoptic neurons // *Microscopy Research and Technique*. 2002;(56):132–142. Doi: 10.1002/jemt.10013.
22. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders // *Drugs*. 2010;70(3):287–312. Doi: 10.2165/11319230-000000000-00000.
23. Tasbihgou SR, Netkova M, Kalmar AF, Doorduyn J, Struys MMRF, Schoemaker RG, Absalom AR. Brain changes due to hypoxia during light anaesthesia can be prevented by deepening anaesthesia: a study in rats // *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0193062. Doi: 10.1371/journal.pone.0193062.
24. Бокерия О. Л., Бакурадзе Е. Д., Дзидзигури Д. В. и др. Морфофункциональные изменения в гиппокампе крыс при проведении ложной операции с галотановым наркозом в сочетании с биорезонансным воздействием // *Традиционная мед.* – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 4–7. [Bokeriya OL, Bakuradze YeD, Dzidziguri DV, Modebadze IR, Gotovskiy MYU, Bokeriya LA. Morfofunktsional'nyye izmeneniya v gippokampe kryss pri provedenii lozhnoy operatsii s galotanovym narkozom v sochetanii s biorezonansnym vozdeystviyem // *Traditsionnaya meditsina*. 2011;24(1):4–7. (In Russ.)].

25. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories // *Nat Rev Neurosci* 2002; (3):453–462. Doi: 10.1038/nrn849.

26. Sapolsky R. *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death*. MIT Press, Cambridge, 1992.

27. Béchade C, Cantaut-Belarif Y, Bessis A. Microglial control of neuronal activity // *Front Cell Neurosci*. 2013; (7):32. Doi: 10.3389/fncel.2013.00032.

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

29. Frank MG, Barrientos RM, Watkins LR, Maier SF. Aging sensitizes rapidly isolated hippocampal microglia to LPS ex vivo // *Journal of Neuroimmunology*. 2010; (226):181–184. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.022.

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

31. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes // *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(6):407–420. Doi: 10.1038/nrn3241.

32. Ohsawa K, Imai Y, Kanazawa HK, Sasaki Y, Kohsakaet S. Involvement of Iba1 in membrane ruffling and phagocytosis of macrophages/microglia // *J. Cell Sci*. 2000; (113):3073–3084. Doi: 10.1242/jcs.113.17.3073.

33. Hovens IB, van Leeuwen BL, Nyakas C, Heineman E, van der Zee EA, Schoemaker RG. Postoperative cognitive dysfunction and microglial activation in associated brain regions in old rats. *Neurobiol // Learn. Mem*. 2015; (118):74–79. Doi: 10.1016/j.nlm.2014.11.009.

Информация об авторах

Шербак Наталия Сергеевна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Института биомедицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru.

Юкина Галина Юрьевна – канд. биол. наук, зав. научной лабораторией патоморфологии Научно-клинического центра патоморфологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pipson@inbox.ru.

Гурбо Анна Геннадьевна – лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины,

НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rusak.92.92@mail.ru.

Сухорукова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научной лаборатории патоморфологии Научно-клинического центра патоморфологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: len48@inbox.ru.

Саргсян Ангелина Гагиковна – студентка VI курса Лечебного факультета, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sargsyanangelina@yahoo.com.

Томсон Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nic.spb@mail.ru.

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, НМИЦ им. В. А. Алмазова, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Authors information

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

Yukina Galina Yu. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pipson@inbox.ru.

Gurbo Anna G. – laborant-researcher of the laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: rusak.92.92@mail.ru.

Sukhorukova Elena. G. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: len48@inbox.ru

Sargsian Angelina G. – 6-year student of the Faculty of Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sargsyanangelina@yahoo.com.

Thomson Vladimir V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nic.spb@mail.ru.

Galagudza Mikhail M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Experimental Medicine of the Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.

УДК 616.24-005.7

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-72-81

А. А. КАРПОВ^{1, 2}, Д. Д. ВАУЛИНА¹, А. М. МИХАЙЛОВА¹,
С. С. СМЕРНОВ^{1, 3}, Л. А. ШИЛЕНКО^{1, 3}, Н. А. АНИКИН¹,
З. И. ЧЕПУРНОЙ^{1, 3}, А. В. ВОРОТИЛОВ¹, А. Г. СТАФЕЕВА¹,
Н. С. БУНЕНКОВ^{1, 3}, Д. Ю. ИВКИН², М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 3}

Исследование антифибротического действия ингибиторов JAK для профилактики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ 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: Karpov_AA@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 19.07.22 г.; принята к печати 19.08.22 г.

Резюме

Введение. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является одним из наиболее тяжелых осложнений тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Фиброзное ремоделирование сосудов малого круга кровообращения на фоне ХТЭЛГ приводит к необратимому увеличению жесткости сосудистой стенки и снижению эффективности лечения ХТЭЛГ. Участие янус-киназы (JAK) в регуляции процессов воспаления и фиброза в сосудистой стенке и легочной ткани позволяет предположить возможную эффективность ингибиторов JAK 1,2 (иJAK) в лечении ХТЭЛГ. **Цель** – исследование антифибротического действия иJAK для профилактики и лечения ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** Исследование проводили на крысах-самцах стока Wistar. Моделирование ХТЭЛГ выполняли путем многократной эмболизации сосудистого русла частично биodeградируемыми микросферами из альгината натрия. Через 2 недели после последнего введения микросфер было начато применение иJAK в низких, средних и высоких дозах. Для оценки эффективности применяемой субстанции были использованы тредмил-тест, эхокардиографическое исследование, катетеризация сердца с манометрией правого желудочка (ПЖ), гистологическое исследование легких. **Результаты.** Было продемонстрировано значимое снижение толерантности к физической нагрузке во всех точках наблюдения животных, перенесших эмболизацию сосудистого русла, по сравнению со здоровыми животными. Отмечалось значимое повышение среднего давления в ПЖ в группе плацебо ($15,5 \pm 7,7$ мм рт. ст.) и группе применения низких доз иJAK ($13,4 \pm 6,4$ мм рт. ст.), по сравнению со здоровыми животными ($9,4 \pm 2,2$ мм рт. ст.). Индекс гипертрофии сосудистой стенки ветвей легочной артерии был значимо ниже в группе применения средней дозы иJAK, по сравнению с группой плацебо ($54,9 \pm 19,0$ и $68,9 \pm 23,1$ % соответственно). **Заключение.** Таким образом, подавление асептического воспаления и опосредованного им фиброза с помощью иJAK приводит к снижению выраженности ремоделирования малого круга кровообращения в экспериментальной модели ХТЭЛГ. Этот подход может быть использован в комплексном лечении и профилактике ХТЭЛГ.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, альгинат натрия, микросферы, экспериментальная модель, крыса, ХТЭЛГ, фиброзное ремоделирование, янус-киназа

Для цитирования: Карпов А. А., Ваулина Д. Д., Михайлова А. М., Смирнов С. С., Шиленко Л. А., Аникин Н. А., Чепурной З. И., Воротилов А. В., Стафеева А. Г., Буненков Н. С., Ивкин Д. Ю., Галагудза М. М. Исследование антифибротического действия ингибиторов JAK для профилактики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):72–81. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-72-81.

A. A. KARPOV^{1, 2}, D. D. VAULINA¹, A. M. MIKHAILOVA¹,
S. S. SMIRNOV^{1, 3}, L. A. SHILENKO^{1, 3}, N. A. ANIKIN¹,
Z. I. CHEPURNOY^{1, 3}, A. V. VOROTILOV¹, A. G. STAFEEVA¹,
N. S. BUNENKOV^{1, 3}, D. Yu. IVKIN², M. M. GALAGUDZA^{1, 3}

Study of the JAK inhibitors antifibrotic activity for the prevention and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

³ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

14, Professor Popov str. 14, Saint Petersburg, Russia, 197376

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru

Received 19.07.22; accepted 19.08.22

Summary

Introduction. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the most common complication of pulmonary thromboembolism (PE). Fibrous remodeling of the pulmonary circulation vessels against the background of CTEPH leads to an irreversible increase of the vessel wall stiffness and the ineffectiveness of CTEPH treatment. The involvement of Janus kinase (JAK) in the regulation of vascular wall and lung tissue inflammation and fibrosis allows for the possible effectiveness of JAK 1,2 inhibitors (iJAK) in the course of CTEPH. **Purpose** – to study the antifibrotic effect of iJAK for the prevention and treatment of CTEPH. **Materials and methods.** The study was conducted on male Wistar rats. Modeling of CTEPH was performed by sequential embolization of the vascular bed with partially biodegradable sodium alginate microspheres. 2 weeks after the last administration of the microspheres, low, medium and high doses of iJAK were initiated. To assess the effectiveness of the substance, the following tests were used: treadmill test, echocardiography, cardiac catheterization with right ventricular (RV) manometry, histological examination of the lungs. **Results.** Animals undergone vascular embolization demonstrated decreased exercise tolerance at all observation points compared to healthy animals. The placebo group, in contrast with the group getting treatment and iJAK, was found to have an increased mean RV pressure compared to healthy animals. There was an increase in mean RV pressure in the placebo group (15.5 ± 7.7 mmHg) and in the low dose and iJAK group (13.4 ± 6.4 mmHg) compared with healthy animals (9.4 ± 2.2 mmHg). Vascular hypertrophy of the pulmonary artery branches was lower in group getting average dosages and iJAK compared with the placebo group (54.9 ± 19.0 and 68.9 ± 23.1 %, respectively). Thus, the suppression by iJAK of aseptic inflammation and following fibrosis leads to the decreasing of severity of pulmonary circulation remodeling in the experimental model of CTEPH. This approach can be used in the comprehensive bypass and prevention of CTEPH.

Keywords: pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sodium alginate, microspheres, experimental model, rat, CTEPH, fibrous remodeling, Janus kinase

For citation: Karpov A. A., Vaulina D. D., Mikhailova A. M., Smirnov S. S., Shilenko L. A., Anikin N. A., Chepurnoy Z. I., Vorotilov A. V., Stafeeva A. G., Bunenkov N. S., Ivkin D. Yu., Galagudza M. M. Study of the JAK inhibitors antifibrotic activity for the prevention and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(3):72–81. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-72-81.

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по распространенности занимает 3-е место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит учесть, что риск венозных тромбоэмболий у пациентов моложе 45 лет варьируется в диапазоне 1,0–1,5 на 1000 человек в год и увеличивается почти в 2 раза с каждым десятилетием, а значит, лечение этой категории больных ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения [1]. У 4–9 % пациентов с острой ТЭЛА течение заболевания осложняется развитием хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), которая ассоциирована с крайне высокой летальностью [2]. Пятилетняя выживаемость больных с ХТЭЛГ, получающих только терапию пероральными антикоагулянтами, при уровне среднего

давления в легочной артерии (ЛА) более 30 мм рт. ст. не превышает 10 % [3].

В настоящее время у пациентов с высоким риском развития ХТЭЛГ рекомендуется наблюдение и прием оральных антикоагулянтов в течение не менее 3 месяцев. В случае сохранения легочной гипертензии, методами дальнейшего лечения являются тромбэндартерэктомия, баллонная ангиопластика ЛА или специфическая терапия с использованием современных вазодилататоров малого круга кровообращения (МКК). Активное воздействие на процесс ремоделирования сосудистого русла на ранних этапах после ТЭЛА способно снизить риск развития ХТЭЛГ.

Фиброзное ремоделирование сосудов МКК на фоне легочной гипертензии и воспаление после ТЭЛА приводит к необратимому увеличению

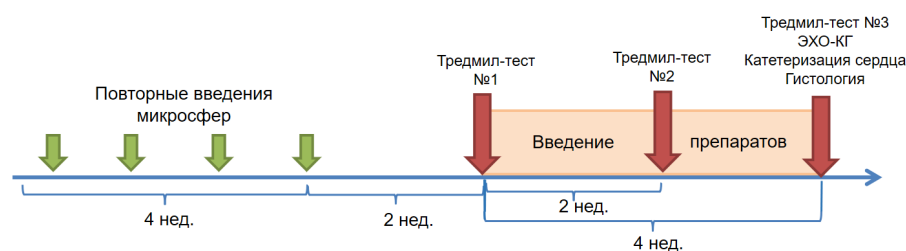


Рис. 1. Схема дизайна исследования

Fig. 1. Scheme of the study design

жесткости сосудистой стенки и снижению эффективности вазодилатирующей терапии и хирургического лечения ХТЭЛГ.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что JAK-STAT-сигнальный путь является важным каскадом, опосредующим эффекты широкого спектра цитокинов, таких как TGF- β [4, 5], тромбоцитарного фактора роста (PDGF) [6], интерлейкина (ИЛ) 6 [7], гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (G-CSF) [8]. Блокирование эффектов этих цитокинов приводит к снижению синтеза коллагена, подавлению пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, эндотелиоцитов, противовоспалительному эффекту. При этом с активацией транскрипции сигнального пути JAK-STAT связывают патогенез ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Так, в настоящее время подтверждена эффективность применения ингибиторов JAK (иJAK) в лечении таких иммуопосредованных заболеваний, как ревматоидный артрит, псориаз, ряд воспалительных заболеваний кишечника и реакции «трансплантат против хозяина» [9, 10]. Аналогов применения данного класса препаратов для профилактики развития и лечения ХТЭЛГ в настоящее время нет, однако участие JAK/STAT-сигнального пути в регуляции процессов воспаления и фиброза в сосудистой стенке и легочной ткани позволяет предположить его возможную эффективность в лечении ХТЭЛГ, а также других форм легочной гипертензии [11, 12].

Целью работы стало исследование антифибротического действия ингибитора JAK 1,2 для профилактики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Материалы и методы исследования

Все эксперименты были проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья, 8-е изд., 2011 г.). Процедуры с животными были рассмотрены и утверждены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО «СПХФУ» МЗ РФ (протокол бэк СПХФУ Rats-02.2019-5 от 12 февраля 2019 г.).

Животные. В работе были использованы крысы-самцы стока Wistar конвенциональной категории массой 225 ± 28 г. Все животные содержались в стандартизированных условиях вивария барьерного типа, имели доступ к полнорационному гранулированному корму и воде *ad libitum*.

Эмболизирующие частицы. В качестве эмболизирующих частиц в исследовании были использованы

частично биodeградируемые микросферы (МС), полученные из ультрачистого альгината натрия (*Sigma-Aldrich*, США) с помощью электростатического инкапсулятора В-390 (*Buchi*, Швейцария) [13, 14]. В качестве стабилизирующего агента использовали 2 %-й раствор хлорида бария. Целевой размер МС – 180 ± 30 мкм. Все микросферы производились в стерильных условиях.

Расчет дозы ингибитора JAK. В качестве ингибитора JAK 1,2 был использован руксолитиниб (*MedChemExpress LLC*, США). Расчет исследуемых доз для лабораторных животных производили исходя из диапазона доз препарата, используемого у человека по различным показаниям: от 10 до 50 мг/сутки. Для пересчета использовалась формула: (доза препарата / средняя масса тела человека (70 кг)) $\cdot 5,9$ [15]. Схожие дозы руксолитиниба были использованы и в других экспериментальных исследованиях на крысах [16].

Протокол эксперимента. Микросферы в объеме 50 мкл были суспензированы в 1 мл физиологического раствора и вводились в хвостовую вену 8 раз с интервалом 4 дня.

Через 2 недели после последнего введения микросфер выполнялся тредмил-тест, по результатам которого все животные были равномерно разделены на 5 экспериментальных групп по толерантности к физической нагрузке. В качестве отрицательного контроля была использована группа здоровых животных (рис. 1).

Группы животных:

- здоровые животные (n=8);
- плацебо (n=8) – животным через 2 недели после последнего введения МС внутривенно вводился физиологический раствор в течение 4 недель;
- низкие дозы иJAK (н/д иJAK) (n=8) – через 2 недели после последнего введения МС *per os* вводился иJAK в дозе 0,43 мг/кг $\cdot 2$ р./д. в течение 4 недель (что соответствует 10 мг в сутки у человека);
- средние дозы иJAK (ср/д иJAK) (n=8) – через 2 недели после последнего введения МС *per os* вводился ингибитор JAK в дозе 1,29 мг/кг $\cdot 2$ р./д. в течение 4 недель (что соответствует 30 мг в сутки у человека);
- высокие дозы иJAK (в/д иJAK) (n=8) – через 2 недели после последнего введения МС *per os* вводился иJAK в дозе 2,14 мг/кг $\cdot 2$ р./д. в течение 4 недель (что соответствует 50 мг в сутки у человека).

Через 2 и 4 недели после начала введения исследуемых субстанций проводился тредмил-тест для оценки изменения толерантности к физической нагрузке на фоне лечения.

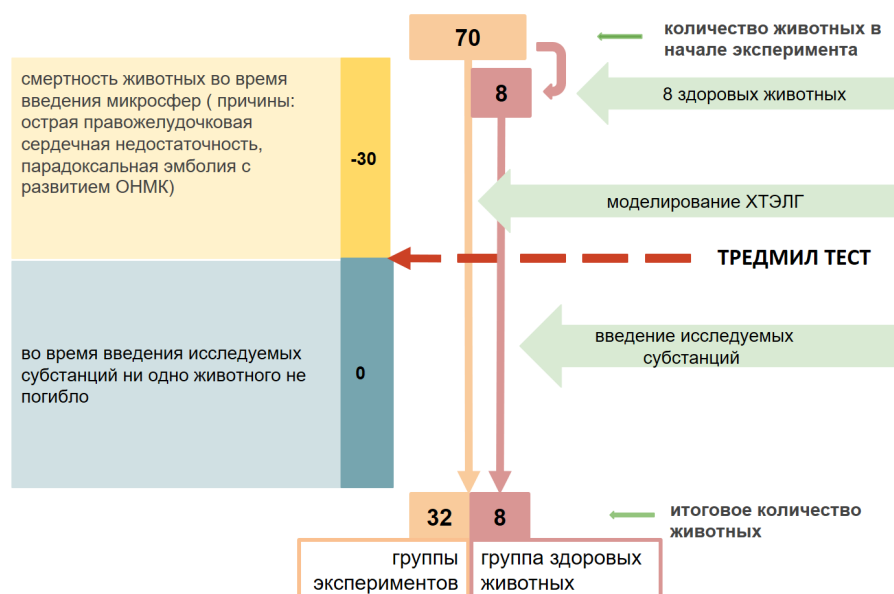


Рис. 2. Схема потерь экспериментальных животных.

Fig. 2. Scheme of loss of experimental animals

Через 4 недели после начала терапии иЯК проводилось изучение морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой системы: эхокардиографическое исследование, катетеризация правого желудочка (ПЖ) с манометрией. Исследование влияния иЯК на ремоделирование сосудистого русла МКК проводилось с помощью гистологического исследования.

1. *Тредмил-тест* выполнялся через 2 недели после последнего введения МС и через 2 и 4 недели после начала введения исследуемых субстанций. Для выполнения пробы была использована установка Treadmill LE8710 (*Harvard Apparatus*, США). В ходе тестирования применяли протокол с постепенным наращиванием скорости вращения ленты тредмила, каждые 30 с на 5 м/мин, до достижения скорости 40 м/мин. В ходе тестирования были оценена дистанция, которую пробежало животное за время тестирования (метры).

2. *Эхокардиографическое исследование* (Эхо-КГ) было выполнено через 4 недели после начала введения иЯК. Для выполнения исследования была использована ультразвуковая установка высокого разрешения (MyLabTouchSL 3116; *Essaot*, Италия) с сосудистым линейным датчиком (частота – 13 МГц, глубина сканирования – 2 см). В ходе проведения Эхо-КГ животные были наркотизированы ингаляцией изофлурана с помощью системы для газовой анестезии SomnoSuite Low-Flow Anesthesia System (*Kent Scientific*, США) и размещались на подогреваемом столике (TCAT-2LV controller, *Physitemp Instruments Inc.*, Clifton, NJ, USA) в положении на спине. Основными параметрами, оцениваемыми при исследовании, были: 1) размер легочного ствола (ЛС, мм); 2) пиковая скорость потока в легочном стволе (V_{max} ЛС, м/с); 3) систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE, мм); 4) фракция укорочения (ФУ, %) левого желудочка (ЛЖ).

3. *Катетеризация сердца с манометрией* давления в ПЖ выполнялась через 4 недели после

начала введения иЯК. В ходе проведения катетеризации сердца животные были наркотизированы ингаляцией изофлурана с помощью системы для газовой анестезии SomnoSuite Low-Flow Anesthesia System (*Kent Scientific*, США). Они были размещены на подогреваемом столике (TCAT-2LV controller, *Physitemp Instruments Inc.*, Clifton, NJ, USA) в положении на спине, искусственная вентиляция легких осуществлялась через интубацию трахеи с помощью аппарата искусственной вентиляции легких SAR – 830/AP (*CWE Inc.*, США). Были использованы следующие параметры искусственной вентиляции легких: частота дыхания – 60/мин, дыхательный объем – 3 мл/100 г массы тела. Измерение давления в ПЖ проводилось через пункцию верхушки ПЖ. Регистрация гемодинамических показателей (среднее давление в ПЖ (СрДПЖ), систолическое, диастолическое, среднее давление в ЛЖ) выполнялось с помощью программно-аппаратного комплекса «PhysExp Mini» (ООО «Кардиопротект», Россия). Для регистрации сердечного выброса (СВ) на восходящий отдел аорты устанавливался датчик объемного потока установки TS420 Perivascular Flow Module (*Transonic*, США).

4. *Гистологическое исследование* легких и сердца выполнялось через 4 недели после начала введения исследуемых субстанций. Для гистологической оценки легких была использована нижняя доля правого легкого. Доля разделялась на два поперечных уровня анализа. Срезы толщиной 3–5 мкм были окрашены гематоксилином и эозином. В качестве основного критерия оценки ремоделирования легочных артерий был использован индекс гипертрофии, рассчитанный как отношение площади сосудистой стенки к площади всего сосуда в процентах.

Исследование препаратов проводилось с помощью микроскопа Eclipse Ni-U (*Nikon*, Япония) при увеличении от $\times 5$ до $\times 40$. Результаты микроскопии оценивали с помощью программного обеспечения Nis Elements Br4 (*Nikon*, Япония).

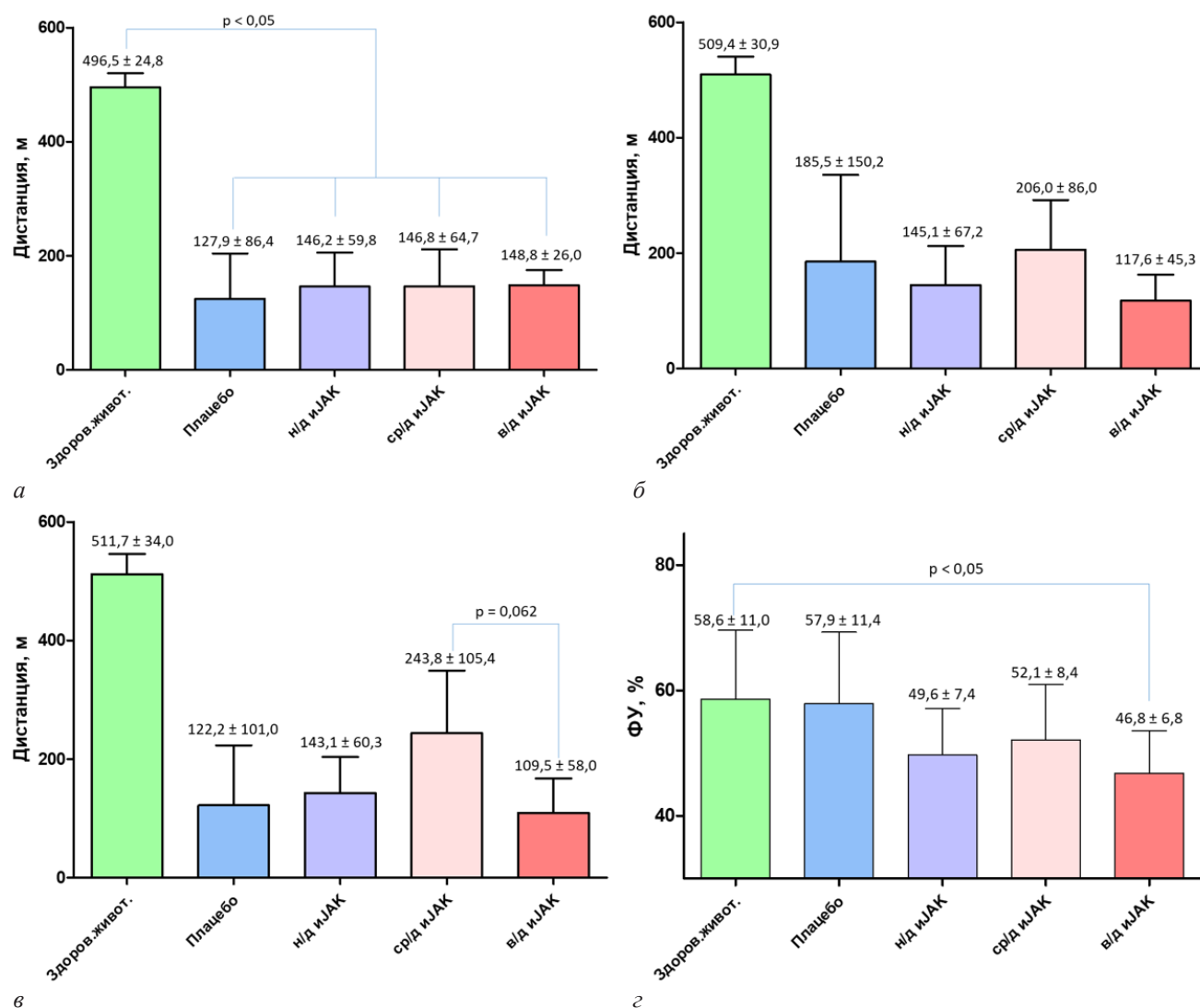


Рис. 3. Результаты неинвазивных тестов с использованием методик тредмил-теста (а–в) и эхокардиографии (г): а – оценка толерантности к физической нагрузке через 2 недели после последнего введения микросфер; б – через 2 недели после начала введения различных доз иJAK; в – через 4 недели после начала введения иJAK; г – фракция укорочения левого желудочка через 4 недели после начала введения исследуемой субстанции. Здоров. живот. – здоровые животные; иJAK – ингибитор янус-киназы; н/д – низкая доза; ср/д – средняя доза; в/д – высокая доза; ФУ – фракция укорочения

Fig. 3. Results of non-invasive tests using the methods: treadmill test (a–в) and echocardiography (г): а – assessment of exercise tolerance 2 weeks after the last injection of microspheres; б – 2 weeks after the start of the introduction of various doses of iJAK; в – 4 weeks after the start of iJAK administration; г – the shortening fraction of the left ventricle 4 weeks after the start of the administration of the test substance. Здоров. живот. – healthy animals; иJAK – Janus kinase inhibitor; н/д – low dose; ср/д – medium dose; в/д – high dose; ФУ – shortening fraction

Результаты эхокардиографического исследования через 4 недели после начала введения исследуемой субстанции

Results of echocardiographic examination 4 weeks after the start of administration of the substances under study

Параметр	Здоровые животные	Плацебо	н/д иJAK	ср/д иJAK	в/д иJAK
Диаметр ЛС, мм	2,87±0,23	2,98±0,28	2,88±0,26	3,14±0,4	2,96±0,24
Диаметр выносящего тракта ПЖ, мм	3,79±0,15	3,95±0,33	3,85±0,19	3,94±0,19	4,0±0,4
V _{max} в ЛС, см/с	346±58	313±41	331±39	340±26	335±40
V _{max} в выносящем тракте ПЖ, см/с	255±49	224±35	232±21	235±30	231±29
ЧСС, уд./мин	286±28	248±66	272±52	259±24	251±62
Фракция укорочения ЛЖ, %	59±11	58±11	50±7	52±9	47±7*
TAPSE, мм	2,34±0,39	2,11±0,63	2,22±0,58	2,06±0,37	2,42±0,73

Примечание: * – значимое ($p < 0,05$) различие по сравнению с группой здоровых животных; ЛЖ – левый желудочек; ЛС – легочный ствол; ПЖ – правый желудочек; ЧСС – частота сердечных сокращений; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана; V_{max} – пиковая скорость потока; иJAK – ингибитор янус-киназы; н/д – низкая доза; ср/д – средняя доза; в/д – высокая доза.

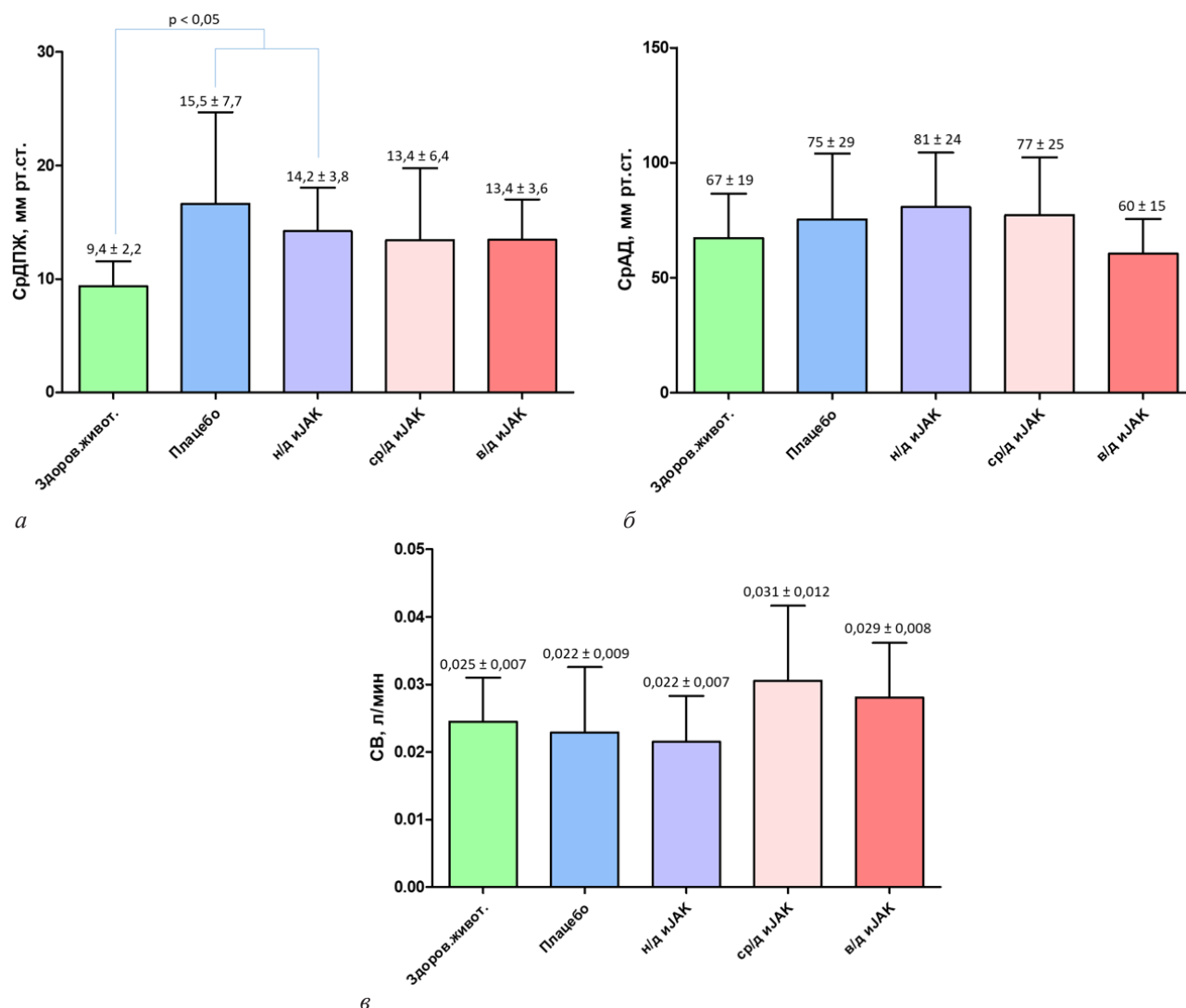


Рис. 4. Гемодинамические показатели через 4 недели после начала введения исследуемых субстанций по данным катетеризации сердца с манометрией: *а* – среднее давление в правом желудочке; *б* – среднее давление в левом желудочке; *в* – сердечный выброс. Здоров.живот. – здоровые животные, иАК – ингибитор Янус-киназы, н/д – низкая доза, ср/д – средняя доза, в/д – высокая доза

Fig. 4. Hemodynamic parameters 4 weeks after the start of the administration of the test substances according to the data of cardiac catheterization with manometry: *а* – mean pressure in the right ventricle; *б* – mean pressure in the left ventricle; *в* – cardiac output. Здоров. живот. – healthy animals, иАК – Janus kinase inhibitor, н/д – low dose, ср/д – medium dose, в/д – high dose, ФУ – shortening fraction

5. Анализ данных. Результаты представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение». Учитывая небольшой размер групп и отсутствие нормального распределения значений, для статистической обработки данных были применены методы непараметрической статистики, а именно: для оценки значимости различий между двумя несопряженными совокупностями применяли критерий Краскелла – Уоллиса.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Потери экспериментальных животных. В период введения микросфер смертность животных составила 30 животных (48,4 % от исходного числа). Основными причинами гибели животных стали острая правожелудочковая сердечная недостаточность, парадоксальная эмболия с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В период введения иАК гибели животных не было (рис. 2).

2. Тредмил-тест. По данным тредмил-теста через 2 недели после последнего введения МС, было продемонстрировано значимое ($p < 0,05$) снижение толерантности к физической нагрузке животных, перенесших эмболизацию сосудистого русла МКК, по сравнению со здоровыми животными. Все экспериментальные животные были разделены равномерно на 4 группы по результатам тредмил-теста (рис. 3, *а*). Через 2 недели после начала введения различных доз исследуемой субстанции значимых различий между экспериментальными группами обнаружено не было (рис. 3, *б*). Через 4 недели после начала введения исследуемой субстанции в группе применения ср/д иАК отмечалась большая толерантность к физической нагрузке, по сравнению с применением в/д иАК (рис. 3, *в*).

3. Эхокардиографическое исследование. По данным Эхо-КГ, отмечалось значимое снижение ФУ в группе в/д иАК, по сравнению с группой здоровых животных (рис. 3, *г*). Других значимых различий между исследуемыми группами получено не было (таблица).

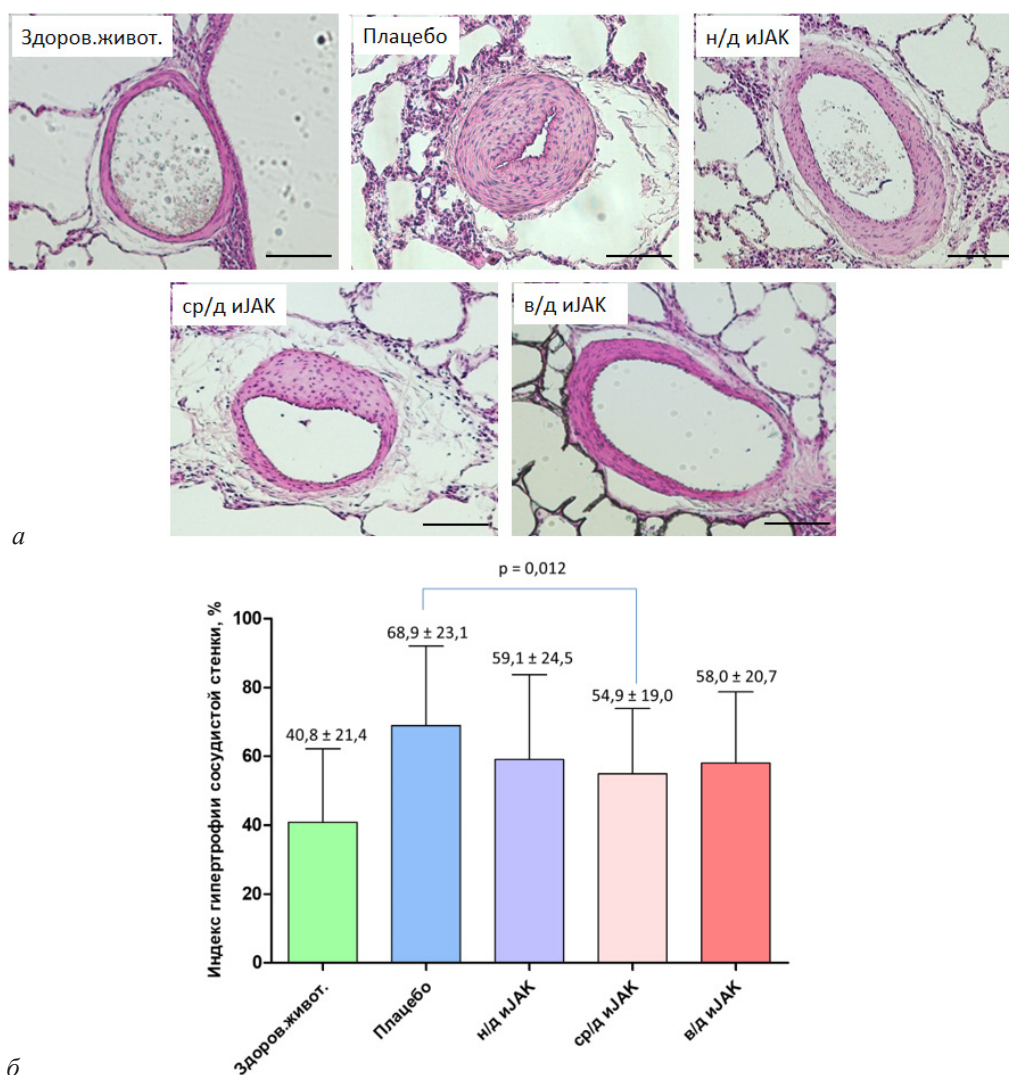


Рис. 5. Результаты гистологического исследования: а – репрезентативные микрофотографии ветвей легочной артерии исследуемых групп. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 100$; б – индекс гипертрофии сосудистой стенки ветвей легочной артерии. Здоров. живот. – здоровые животные; иJAK – ингибитор Янус-киназы; н/д – низкая доза; ср/д – средняя доза; в/д – высокая доза; ФУ – фракция укорочения; S – площадь; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек

Fig. 5. Results of histological examination: а – representative microphotographs of the pulmonary artery branches of the studied groups. Stain: hematoxylin-eosin. Magnification $\times 100$; б – index of hypertrophy of the vascular wall of the branches of the pulmonary artery. Здоров. живот. – healthy animals; иJAK – Janus kinase inhibitor; н/д – low dose; ср/д – medium dose; в/д – high dose; ФУ – shortening fraction; S – area; ПЖ – right ventricle; ЛЖ – left ventricle

4. Катетеризация сердца с манометрией. По данным катетеризации сердца через 4 недели после начала курса введений исследуемой субстанции, в группах плацебо и н/д иJAK отмечалось значимое ($p < 0,05$) повышение среднего давления в ПЖ по сравнению со здоровыми животными. Значимых различий в уровне СВ и СрАД в ЛЖ между исследуемыми группами выявлено не было (рис. 4, б, в).

Гистологическое исследование. В ходе анализа было обработано 422 сосуда, относящихся к ветвям ЛА (рис. 5, а). Индекс гипертрофии сосудистой стенки был значимо выше во всех опытных группах по сравнению с группой здоровых животных ($p < 0,01$). Однако значимые различия между экспериментальными группами были выявлены только между группой применения ср/д иJAK и группой плацебо ($p = 0,012$) (рис. 5, б).

В результате проведенного исследования в группе плацебо отмечалось значимое снижение толерантности к физической нагрузке во всех точках наблю-

дения, повышение уровня СрДПЖ, а также редукция сосудистого русла и ремоделирование сосудистой стенки ветвей легочной артерии по сравнению со здоровыми животными. Таким образом, были достигнуты все основные изменения, характерные для ХТЭЛГ [17], что указывает на эффективность выбранного протокола моделирования.

Применение иJAK в этом исследовании оказало положительное воздействие как на ремоделирование, так и на гемодинамику малого круга кровообращения. Ранее иJAK не использовались для профилактики и лечения ХТЭЛГ, что затрудняет сравнение полученных данных с другими источниками. Однако, в недавно опубликованной статье D. Yerabolu et al. [11] экспериментально продемонстрирована роль JAK-STAT пути при формировании двух различных форм легочной гипертензии: индуцированной гипоксией на мышах и монокроталин-индуцированной на крысах. В этом исследовании руксолитиниб в обоих экспериментальных моделях снижал выраженность

легочной гипертензии и ремоделирования правого желудочка. Эти данные могут косвенно говорить о перспективности использования иЯК при различных формах легочной артериальной гипертензии. Интересные данные были получены и в комплексном биоинформационном анализе трех больших баз данных тканей легкого человека [18]. В результате математического моделирования и экспериментальной работы с культурой гладкомышечных клеток (ГМК) легочной артерии была продемонстрирована возможность руксолитиниба подавлять пролиферацию и миграцию ГМК сосудистой стенки, тем самым воздействуя на ремоделирование сосудистой стенки при легочной гипертензии. Более того, настоящее исследование экспериментально подтверждает многочисленные исследования, проведенные *in vitro*, раскрывающие спектр механизмов воздействия иЯК на процесс формирования фиброза и асептического воспаления разной локализации. В том числе была показана роль JAK-STAT пути в регуляции ИЛ-2, 4, 6, 12, 13, 17, 21, 23, 31 [19, 20], фактора роста фибробластов – 2 (FGF-2), [21], TGF- β [4, 5], PDGF [6]. Таким образом, основываясь на уже известных механизмах действия ингибиторов JAK 1,2, ключевым эффектом руксолитиниба в этом исследовании следует считать влияние на ремоделирование ветвей легочной артерии. Последующий молекулярный анализ полученного материала легочной ткани и сердца позволит уточнить это предположение.

В настоящем исследовании руксолитиниб проявил дозозависимый эффект на показатель толерантности к физической нагрузке, продемонстрировав максимальную эффективность в средней дозе иЯК (1,29 мг/кг·2 р./д.) и значимое снижение в группе применения высокой дозы иЯК (2,14 мг/кг·2 р./д.). Следует указать, что переносимость физической нагрузки является интегральным показателем состояния организма, на который влияют целый ряд факторов, таких как гемодинамика малого круга кровообращения, системная гемодинамика, наличие общей интоксикации. Значимое снижение толерантности к физической нагрузке в группе применения высокой дозы иЯК может быть напрямую связано со снижением систолической функции ЛЖ, выявленной по данным Эхо-КГ. Механизм этого снижения неизвестен, но нельзя исключить прямой кардиотоксический эффект высокой дозы препарата. При анализе литературных источников были найдены единичные описания кардиотоксичности руксолитиниба, зарегистрированные в клинической практике и сопровождавшиеся снижением систолической функции левого желудочка [22]. Таким образом, выявленное изменение фракции укорочения потребует дальнейшего изучения.

Заключение

В результате исследования была продемонстрирована дозозависимая способность руксолитиниба снижать выраженность ремоделирования МКК и повышать толерантность к физической нагрузке при формировании ХТЭЛГ в эксперименте на крысах. Продemonстрированные данные указывают на значимую роль асептического воспаления и опосредован-

ного им фиброза в формировании и прогрессировании ХТЭЛГ. Кроме того, применение класса препаратов – ингибиторов JAK – может быть использовано в комплексном лечении и профилактике ХТЭЛГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания № 122041800020-2 / The study was financially supported by state task No. 122041800020-2.

Литература / References

1. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs // *Thromb Res*. 2016;(137):3–10. Doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033.
2. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding // *Eur Respir J*. 2013; 41(2):462–468. Doi: 10.1183/09031936.00049312.
3. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data // *Chest*. 1982;81(2):151–158. Doi: 10.1378/chest.81.2.151.
4. Haga S, Tsuchiya H, Hirai T, Hamano T, Mimori A, Ishizaka Y. A novel ACE2 activator reduces monocrotaline-induced pulmonary hypertension by suppressing the JAK/STAT and TGF-beta cascades with restored caveolin-1 expression // *Exp Lung Res*. 2015;41(1):21–31. Doi: 10.3109/01902148.2014.959141.
5. Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K, Distler A, Beyer C, Lang V, Horn A, Zerr P, Zwerina J, Gelse K, Distler O, Schett G, Distler JH. JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor beta in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3006–3015. Doi: 10.1002/art.34500.
6. Yu Y, Sweeney M, Zhang S, Platoshyn O, Landsberg J, Rothman A, Yuan JX. PDGF stimulates pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating TRPC6 expression // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284(2):316–330. Doi: 10.1152/ajpcell.00125.2002.
7. Matsui F, Meldrum KK. The role of the Janus kinase family/signal transducer and activator of transcription signaling pathway in fibrotic renal disease // *J Surg Res*. 2012; 178(1):339–345. Doi: 10.1016/j.jss.2012.06.050.
8. Solary E. Unplugging JAK/STAT in Chronic Myelomonocytic Leukemia // *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3707–3709. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0372.
9. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi M, Sockel K, Ayuk F, Ajib S, de Fontbrune FS, Na IK, Penter L, Holtick U, Wolf D, Schuler E, Meyer E, Apostolova P, Bertz H, Marks R, Lubbert M, Wasch R, Scheid C, Stolz F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Graff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit GU, Kuball J, Flynn R, Ihorst G, Du J, Blazar BR, Arnold R, Kroger N, Passweg J, Halter J, Socie G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster J, von Bubnoff N. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey // *Leukemia*. 2015;29(10):2062–2068. Doi: 10.1038/leu.2015.212.

10. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects // *Drugs*. 2017; 77(5): 521–546. Doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
11. Yerabolu D, Weiss A, Kojonazarov B, Boehm M, Schluter BC, Ruppert C, Gunther A, Jonigk D, Grimminger F, Ghofrani HA, Seeger W, Weissmann N, Schermuly RT. Targeting Jak-Stat Signaling in Experimental Pulmonary Hypertension // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(1):100–114. Doi: 10.1165/rcmb.2019-0431OC.
12. Leopold JA. Inhibiting Jak2 Ameliorates Pulmonary Hypertension: Fulfilling the Promise of Precision Medicine // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(1):12–13. Doi: 10.1165/rcmb.2020-0384ED.
13. Karpov AA, Anikin NA, Mihailova AM, Smirnov SS, Vaulina DD, Shilenko LA, Ivkin DY, Bagrov AY, Moiseeva OM, Galagudza MM. Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Rats Caused by Repeated Intravenous Administration of Partially Biodegradable Sodium Alginate Microspheres // *Int J Mol Sci*. 2021;22(3). Doi: 10.3390/ijms22031149.
14. Карпов А. А., Аникин Н. А., Черепанов Д. Е. и др. Модель хронической тромбоземболической легочной гипертензии у крыс, вызванная повторным внутривенным введением биodeградируемых микросфер из альгината натрия // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – № 18(1). – С. 86–95. [Karpov AA, Anikin NA, Cherepanov DE, Mikhailova AM, Krasnova MV, Smirnov SS, Bunenkov NS, Chifu SG, Ivkin DY, Moiseeva OM, Galagudza MM. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats, caused by repeated intravenous administration of biodegradable microspheres from sodium alginate. Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(1):86–95. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-86-95.
15. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man // *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(4):219–244.
16. El-Kady MM, Naggar RA, Guimei M, Talaat IM, Shaker OG, Saber-Ayad M. Early Renoprotective Effect of Ruxolitinib in a Rat Model of Diabetic Nephropathy // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7):608. Doi: 10.3390/ph14070608.
17. Chong CZ, Tay ELW, Sia CH, Poh KK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a review // *Singapore Med J*. 2021;62(7):318–325. Doi: 10.11622/smedj.2021089.
18. Dong H, Li X, Cai M, Zhang C, Mao W, Wang Y, Xu Q, Chen M, Wang L, Huang X. Integrated bioinformatic analysis reveals the underlying molecular mechanism of and potential drugs for pulmonary arterial hypertension // *Aging (Albany NY)*. 2021;13(10):14234–14257. Doi: 10.18632/aging.203040.
19. Floss DM, Klöcker T, Schröder J, Lamertz L, Mrotzek S, Strobl B, Hermanns H, Scheller J. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor $\beta 1$ and interleukin 23 receptor to Janus kinases // *Mol Biol Cell*. 2016;27(14):2301–2316. Doi: 10.1091/mbc.E14-12-1645.
20. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy // *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):317–324. Doi: 10.1111/jvp.12101.
21. Carmo CR, Lyons-Lewis J, Seckl MJ, Costa-Pereira AP. A novel requirement for Janus kinases as mediators of drug resistance induced by fibroblast growth factor-2 in human cancer cells // *PLoS One*. 2011;6(5):e19861. Doi: 10.1371/journal.pone.0019861.
22. Miyawaki H, Kioka H, Sato K, Kurashige M, Ozawa T, Shibayama H, Hikoso S, Morii E, Yamauchi-Takahara K, Sakata Y. Long-term Effects of the Janus Kinase 1/2 Inhibitor Ruxolitinib on Pulmonary Hypertension and the Cardiac Function in a Patient with Myelofibrosis // *Intern Med*. 2020;59(2):229–233. Doi: 10.2169/internalmedicine.3528-19.

Информация об авторах

Карпов Андрей Александрович – канд. мед. наук, зав. НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru.

Ваулина Дария Дмитриевна – младший научный сотрудник НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: uplavice@gmail.com.

Михайлова Александра Михайловна – младший научный сотрудник НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aechika82@mail.ru.

Смирнов Сергей Сергеевич – лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ординатор 2-го года обучения, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: saveliy.morozov.93@mail.ru

Шиленко Леонид Алексеевич – лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Leonidmed99@gmail.com.

Аникин Никита Алексеевич – младший научный сотрудник НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: freedomofstyle@yandex.ru

Чепурной Захар Ильич – лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zakhar96psk@mail.ru.

Воротиллов Александр Владимирович – ординатор 1-го года обучения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: allegoriarus@gmail.com

Стафеева Анна Германовна – студент, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: stafeeva.anna2017@yandex.ru

Буненков Николай Сергеевич – канд. мед. наук, врач, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, младший научный сотрудник НИЛ Патологии малого круга кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bunenkov2006@gmail.com.

Ивкин Дмитрий Юрьевич – канд. биол. наук, директор Центра экспериментальной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivkin.mail.ru@mail.ru.

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор и член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Authors information

Karpov Andrei A. – PhD, MD, Chief of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru.

Vaulina Dariya D. – Junior researcher of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: uplavice@gmail.com.

Mikhailova Alexandra M. – Junior researcher of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aechika82@mail.ru.

Smirnov Sergey S. – research laboratory assistant of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, clinical resident 1 year of study of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: saveliy.morozov.93@mail.ru

Shilenko Leonid A. – research laboratory assistant of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, student of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Leonidmed99@gmail.com.

Anikin Nikita A. – Junior researcher of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: freedomofstyle@yandex.ru.

Chepurnoy Zakhar I. – research laboratory assistant of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, student of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zakhar96psk@mail.ru.

Vorotilov Alexander V. – clinical resident 1 year of study Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: allegoriarus@gmail.com.

Stafeeva Anna G. – student of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: stafeeva.anna2017@yandex.ru.

Bunenkov Nikolay S. – PhD, MD, doctor of the Pavlov University, Junior researcher of the Laboratory of Pulmonary Vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bunenkov2006@gmail.com.

Ivkin Dmitry Y. – PhD, Director of the Center for Experimental Pharmacology of the Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ivkin.mail.ru@mail.ru.

Galagudza Michael M. – MD, Dr. Med. Sci., Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.

УДК 612.135, 616-092.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-82-90

Д. Л. СОНИН^{1, 2}, Д. Р. ФАЙЗУЛЛИНА², Е. А. ЗАЙЦЕВА¹,
Н. Н. ПЕТРИЩЕВ²

Оценка антиоксидантного действия различных ангиопротективных препаратов по степени дегрануляции тучных клеток при фотодинамическом повреждении

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное 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: lasmed@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 28.07.22 г.; принята к печати 26.08.22 г.

Резюме

Введение. На модели острого воспаления кожи, вызванного фотодинамическим повреждением (ФП), в котором ведущая роль принадлежит активным формам кислорода (АФК), изучены нарушения микроциркуляции (МКЦ) и дегрануляция ТК (ТК) в месте воздействия. Научный интерес представляет изучение IgE-независимых механизмов активации ТК и возможность их фармакологической коррекции. **Цель** – оценить возможности использования модели острого воспаления, индуцированного АФК, при ФП для изучения вклада ТК в регуляцию проницаемости сосудов и изучения ангиопротекторных и улучшающих МКЦ препаратов на доклиническом этапе. **Материалы и методы.** Крысам-самцам стока Wistar вводили фотосенсибилизатор, через 3 ч наркотизировали и проводили облучение лазером, затем вводили один из следующих препаратов: гидрокортизон (ГК), этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС) или квинакрин (КК). Оценка МКЦ кожи проводили методом лазерной доплеровской флуометрии. Подсчет и морфометрию ТК производили в пленочных препаратах рыхлой соединительной ткани кожи. **Результаты.** Сразу после ФП кровотока показатель микроциркуляции в контрольной группе составил 1,9 [1,4;2,3] п. е., что на 55 % меньше исходного. Через час наблюдалось частичное восстановление кровотока до 3,7 [3,3;4,0] п. е. (88 % от исходного, $p < 0,001$). Несмотря на введение ГК и ЭС, кровоток после ФП снижался на 8,5 и 32,5 % соответственно и через час составлял только 78 % от исходного. После введения КК сразу после облучения снижение составило только 28 %, через час кровоток полностью восстанавливался. Степень дегрануляции ТК после введения ГК и КК сопоставима и сопровождается снижением количества ТК с полной (анафилактической) дегрануляцией до 27,5 [21,6; 29,4] и 26,4 [22,5; 32,5] % соответственно, против 46,9 [47,7; 52] % в контрольной группе ($p < 0,05$); однако после введения ЭС результаты сопоставимы с интактным контролем. При проведении непараметрического корреляционного анализа не были выявлены статистически значимые взаимосвязи тканевой перфузии через час после фотодинамического воздействия и морфометрическими типами ТК с использованием различных препаратов. **Заключение.** Разнонаправленность влияния препаратов на перфузию и структуру популяции ТК подтверждается отсутствием выявленной корреляции между данными параметрами. КК, в сравнении с ЭС и ГК, более эффективен в отношении нарушений МКЦ. В этих условиях перспективным представляется сочетанное использование противовоспалительных и антиоксидантных препаратов.

Ключевые слова: тучные клетки, фотодинамическая терапия, антиоксиданты, микроциркуляция, квинакрин

Для цитирования: Сонин Д. Л., Файзуллина Д. Р., Зайцева Е. А., Петрищев Н. Н. Оценка антиоксидантного действия различных ангиопротективных препаратов по степени дегрануляции тучных клеток при фотодинамическом повреждении. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):82–90. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-82-90.

УДК 612.135, 616-092.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-82-90

D. L. SONIN^{1, 2}, D. R. FAYZULLINA², E. A. ZAITSEVA¹,
N. N. PETRISHCHEV²

Antioxidant effect evaluation of drugs with different chemical structures by the degree of mast cell degranulation under photodynamic damage

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: lasmed@yandex.ru

Received 28.07.22; accepted 26.08.22

Summary

Introduction. This model of skin acute inflammation caused by photodynamic damage (PHD), where reactive oxygen species (ROS) play a key role, enables the analysis of the microcirculation (MCC) dysfunction and degranulation of mast

cells (MCs) at the site of exposure. The current study explored the IgE-independent mechanisms of MCs activation caused by PHD and the possibility of its pharmacological correction. *Aim* of the study – to evaluate the possibilities of using the model of acute inflammation induced by ROS during PHD to study the MCs contribution to the regulation of vascular permeability and to study angioprotective and MCC-improving drugs at the preclinical stage. *Materials and methods*. Male Wistar rats were injected with a photosensitizer, then anesthetized and laser irradiated 3 hours later, followed by one of the following drugs: hydrocortisone (HC), ethylmethylhydroxypyridine succinate (ES), or quinacrine (QC). Skin MCC was investigated by laser Doppler flowmetry. Calculation and morphometry of MCs was carried out on film preparations of loose connective tissue of the skin. *Results*. Immediately after PHD, the blood flow in the control group was 1.9 [1.4; 2.3] p. u., which is 55 % less than the initial values. Partial restoration of blood flow up to 3.7 [3.3; 4.0] p.u. was observed after one hour of observation (88 % of baseline, $p < 0.001$). Despite the administration of HC and ES, the blood flow after PHD decreased by 8,5 and 32,5 %, respectively. After an hour, it was only 78 % of the baseline. Intravenous administration of QC immediately after irradiation, lead to decrease of the blood flow only 28 %, and after an hour the blood flow was completely restored. The degree of MCs degranulation after the intravenous administration of HC and QC is almost equal and characterized by a decrease in the number of MCs with complete (anaphylactic) degranulation to 27.5 [21.6; 29.4] and 26.4 [22.5; 32.5] %, respectively, versus 46.9 [47.7; 52] % in the control group ($p < 0.05$); however, after the administration of ES, the results are comparable with the intact control. Non-parametric correlation analysis did not reveal statistically significant difference between blood flow one hour after photodynamic exposure and morphometric types of MCs in groups with various drugs. *Conclusion*. Differences between the drug effects on the skin blood flow and the IgE-independent MCs activation is confirmed by the absence of a correlation between these parameters. QC, in comparison with ES and HC, is more effective in relation to dysfunction of the skin MCC. Under these conditions, the combined use of anti-inflammatory and antioxidant drugs seems promising.

Keywords: mast cells, photodynamic therapy, antioxidants, microcirculation, quinacrine

For citation: Sonin D. L., Fayzullina D. R., Zaitseva E. A., Petrishchev N. N. Antioxidant effect evaluation of drugs with different chemical structures by the degree of mast cell degranulation under photodynamic damage. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(3):82–90. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-82-90.

Введение

В настоящее время большой научный интерес представляет изучение IgE-независимых механизмов активации тучных клеток (ТК). Этот механизм играет важную роль в воспалении, ангиогенезе, канцерогенезе и противоопухолевом ответе и других типовых патологических процессах. Так, доказана роль ТК среди триггеров цитокинового каскада воспаления при повреждении тканей и, в частности, при инфаркте миокарда с выделением преформированных медиаторов (гистамин, TNF- α , триптаза, химаза, гепарин и другие), которые инициируют врожденный иммунный ответ, направленный на защиту организма и заживление поврежденной ткани [1–3]. Выраженное повреждение, например, при ишемии и реперфузии тканей, создает мощный стимул для быстрой активации резидентных ТК, степень активности которых становится пропорциональной выраженности повреждения, что в результате ведет к вторичному повреждению микроциркуляторного русла (МЦР), вплоть до развития феномена постишемического невосстановления кровотока [4]. В его запуске важную роль играют преформированные медиаторы ТК, которые создают условия для экссудации и ограничения оттока крови и лимфы, путем увеличения проницаемости эндотелия, стимуляции сокращения перицитов и экспрессии рецепторов адгезии лейкоцитов (ICAM-1 и Р-селектина) на клетках эндотелия, с последующей миграцией нейтрофилов, что ведет к уменьшению кровотока, вплоть до развития стаза [4]. Последующая активность ТК в очаге повреждения направлена на рекрутирование клеток иммунной системы, чему способствуют высвобождающиеся сериновые протеазы, разрушающие матрикс и провоспалительные хемокины, продолжающие вторичное повреждение тканей, приводящее к апоптозу и экспансии ишемии [5, 6].

Другая важная функция ТК связана с их участием в ангиогенезе. Для ангиогенеза необходимы следу-

ющие компоненты: моноклеары (в том числе ТК), факторы роста и экстрацеллюлярный матрикс. Ангиогенез может быть как компонентом «тканевой инженерии», при восстановлении поврежденных тканей, так и частью патологического процесса, например, при образовании сосудов в опухолевых тканях [7]. Считается, что через выделение проангиогенных факторов (VEGF, FGF-2, IL-8, триптаза, химаза, NGF, гепарин, TGF- β и др.) ТК способствуют васкуляризации и инвазии опухоли [8].

Свободнорадикальное окисление является компонентом многих типовых патологических процессов, в частности, наблюдается при ишемии. Ишемией сопровождаются такие состояния, как ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда, опухолевый процесс, когда возросшие метаболические потребности не могут быть компенсированы неадекватным неоангиогенезом [1, 9]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано увеличение гетерогенной популяции ТК вокруг опухолей, а также преимущественное расположение клеток в участках со сниженной концентрацией или интермиттирующим поступлением кислорода [10, 11]. При восстановлении кровотока после ишемии активные формы кислорода, наряду с компонентами системы комплемента, аденозином и MCP-1, активируют ТК [1]. Для изучения роли ТК в нарушении микроциркуляции (МКЦ), вызванной активными формами кислорода (АФК), а также эффективности ангиопротекторов нами предлагается использовать экспериментальную модель фотодинамического повреждения (ФП).

ФП широко используется в онкологии, дерматологии, офтальмологии и других специальностях с целью инициации гибели патологических клеток, как путем некроза (некроптоз, пироптоз), так и за счет развития апоптоза (в основном через внутренний путь), параптоза, и аутофагии [12, 13]. Повреждающее действие данного комбинированного воздействия основано на использовании фотосенсибилизаторов и

света определенной длины волны, соответствующей пикам абсорбции используемого препарата. Фотохимические реакции вызывают образование АФК, которым отводят ведущую роль в развитии наблюдаемых эффектов. Повреждение тканей является дозозависимым и направлено не только на клетки мишени, но и на сосуды МЦР. При фотодинамическом процессе снижается скорость кровотока за счет образования сладжей, тромбов и развития отека, что ведет к гипоксии тканей. Радахлорин – фотосенсибилизатор, основным действующим веществом которого является хлорин е6. Данный препарат хорошо зарекомендовал себя в клинической практике с использованием облучения с длиной волны 662 нм. Таким образом, ФП может являться моделью острого воспаления, в котором ведущая роль принадлежит АФК [14–18]. Как уже упоминалось, АФК участвуют в запуске воспаления, активируя ТК, однако взаимосвязь степени дегрануляции ТК и тканевой перфузии в ответ на фотодинамическое воздействие изучена недостаточно.

Закономерно, что доказанная роль ТК в развитии различных заболеваний привела к поиску медикаментов, оказывающих на них влияние. Помимо прямого воздействия на ТК, широко изучаются и разрабатываются лекарственные вещества, обладающие способностью стабилизировать их мембрану. ФП, за счет образования АФК, является перспективной моделью для изучения антиоксидантов, эффективность которых можно косвенно оценить по степени дегрануляции ТК как эффекторного звена иммунной системы, необходимого для развития и поддержания воспаления. Кроме того, использование фотосенсибилизаторов, обладающих тропностью к сосудам МЦР, позволяет оценить ангиопротективные свойства исследуемого препарата.

В качестве препаратов, влияющих на дегрануляцию ТК, были выбраны ГК (ГК), этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС) и квинакрин (КК). ГК оказывает противовоспалительное действие: блокирует синтез и высвобождение из сенсibilизированных ТК и базофилов гистамина и других биологически активных веществ. Уменьшает воспалительные клеточные инфильтраты, снижает миграцию лейкоцитов, в частности, лимфоцитов в область воспаления, стабилизирует лизосомальные мембраны, уменьшает проницаемость капилляров. ЭС, по данным многочисленных исследований, обладает доказанной антиоксидантной и антигипоксической активностью, стабилизирует мембраны, улучшает МКЦ и реологические свойства крови [19]. КК снижает активность фосфолипазы А2, связываясь с участком, близким к активному сайту, также он снижает секрецию TNF- α [20] и образование АФК макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами [21]. Ингибирует гистамин N-метилтрансферазу – фермент, инактивирующий гистамин [22]. Оказывает антиагрегантное действие на тромбоциты [23]. Взаимодействует с фосфолипидами мембран, влияя на их структуру и функцию [24]. Кроме того, было продемонстрировано его прямое ингибирующее влияние на индуцированную дегрануляцию выделенных ТК крыс [25].

Цель исследования – оценить возможности использования модели острого воспаления, индуцированного АФК, при ФП для изучения вклада ТК в регуляцию проницаемости сосудов и изучения ангиопротекторных и улучшающих МКЦ препаратов на доклиническом этапе.

Материалы и методы исследования

В работе использовали крыс-самцов стока Wistar (n=48) с массой 225–275 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“ ФГБУ «Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”»), в соответствии с директивой ЕС (The European Council Directive (86/609/EEC)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Комиссия по содержанию и использованию лабораторных животных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» утвердил протокол исследования (протокол № 20–04 от 26 марта 2020 г.). Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс К-120 («Информ-корм», Россия)) и воды при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет: темнота). Температура поддерживалась в пределах 22–25 °С, относительная влажность – 50–70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла не менее 14 дней.

В исследовании использовали ГК в форме натрия сукцината (*PFIZER MFG. BELGIUM*, N. V., Бельгия) в дозе 20 мг/кг. Раствор для внутривенного введения готовили, добавив во флакон с лиофилизатом водный раствор натрия хлорида 0,9 %. ЭС в форме готового раствора для инъекций для внутривенного введения (мексидол®, ЗАО «Фармасофт», Россия), в дозе 50 мг/кг. Квинакрин дигидрохлорид (*Sigma-Aldrich Co. LLC*, США), раствор которого для внутривенного введения в дозе 5 мг/кг, готовили, добавив водный раствор натрия хлорида 0,9 %-й.

В предварительных исследованиях было показано, что воспроизводимые результаты с частично обратимым значимым снижением тканевого кровотока после ФП наблюдаются при введении радахлорина в качестве фотосенсибилизатора с последующим облучением на аппарате АЛОД-01 («Алком медика», Россия), с длиной волны 662 нм, максимальной мощностью 2,0 Вт, со световодом с линзой для наружного облучения («Полироник», Россия). Расстояние от торца волокна до облучаемой поверхности – 2 мм, диаметр облучаемой поверхности – 10 мм, мощность – 0,1 Вт, плотность мощности – 0,127 Вт/см², плотность энергии – 50 Дж/см². Параметры облучения подобраны таким образом, чтобы не развивался некроз в зоне воздействия. Радахлорин – препарат хлоринового ряда, используется для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований и имеет следующий состав: хлорин е⁶ (80–90 %), пурпурин 5 (5–20 %), пурпурин 18 – хлорин р⁶ (0–15 %). Максимумы полос абсорбции водного раствора РДХ при pH=7 определяются на длинах волн 285, 402, 502, 655 нм, с максимумом флуоресценции около 660 нм.

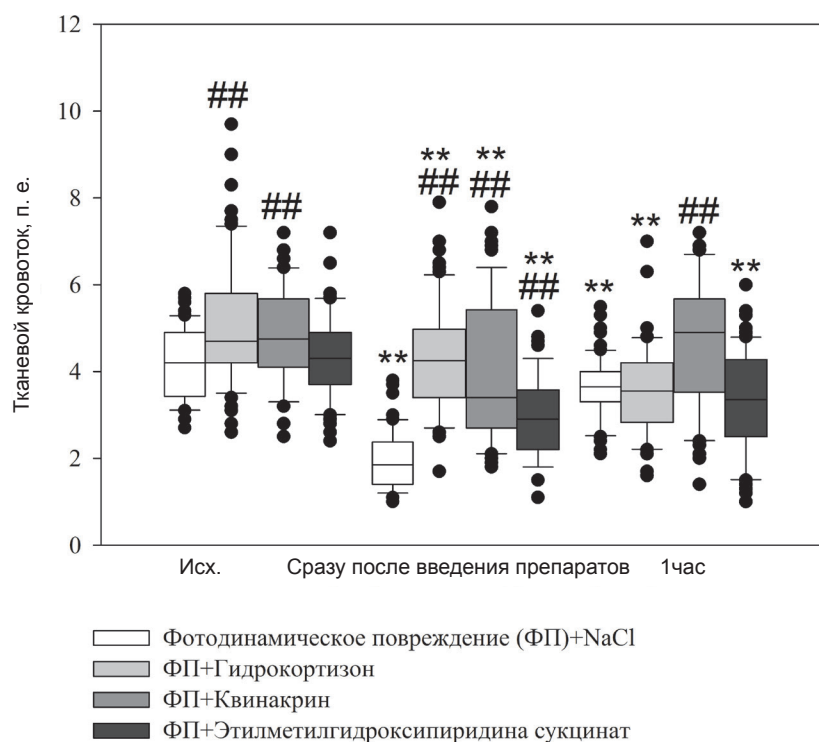


Рис. 1. Динамика изменения кровотока в ответ на фотодинамическое повреждение в контроле и в присутствии исследуемых препаратов: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; ## – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой (NaCl)

Fig. 1. Dynamics of blood flow changes response to photodynamic damage (PHD) in the control group in the presence of the studied drugs: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ compared to baseline; ## – $p < 0,001$ compared to the control group (NaCl)

Квантовый выход генерации синглетного кислорода (ϕ_{Δ}) = 0,52 [26].

Для оценки влияния введенных препаратов на МКЦ кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии производили снятие показателей при помощи прибора Laser Doppler Monitor BLF21 (*Transonik Systems Inc.*, США) с мощностью диодного источника излучения (780 нм) до 2,0 мВт. Полученные данные приведены в перфузионных единицах (п. е.), которые соответствуют кровотоку в мл/мин/100 г ткани.

Для оценки степени дегрануляции ТК пленки соединительной ткани, полученные из подкожной клетчатки, препаративными иглами растягивали на предметных стеклах, подсушивали около 5 мин и фиксировали раствором Карнуа при +4 °C 24 ч. Затем окрашивали толуидиновым синим («Биовитрум», Россия), со стандартным набором спиртов, с увеличением продолжительности времени экспозиции по сравнению с обычными срезами парафиновых блоков. Заклачивали в среду Био Маунт (*Bio-Optica*, Италия). Подсчет ТК производили на микроскопе Микмед-5 («ЛОМО», Россия), с объективом $\times 40$, прибор оснащен цифровой видеокамерой BR-6601HC-UF (НПК «ЕС-экспертс», Россия). Программное обеспечение «МультиМедиа Каталог» («ММС», Россия) позволяет производить автоматический подсчет ТК, а также разделять их на три группы в зависимости от степени дегрануляции: I тип – клетки с четкими контурами ядра и цитоплазмы, без признаков дегрануляции; II тип – клетки с эксцентрично расположенными ядрами и крупной зернистостью в цитоплазме;

III тип – полностью разрушенные клетки с выходом метакроматических гранул в окружающее межклеточное вещество. Подсчет клеток выполняли в 50 полях зрения с последующим пересчетом на 10 полей зрения при увеличении $\times 400$. Фотосъемку гистологических объектов выполняли, используя цифровую микрофотокамеру ICC50 (*Leica*, Германия).

Дизайн исследования: предварительно опытной группе животных вводили радахлорин внутривенно (*v. caudalis*) в дозе 5 мг/кг. Через 3 ч животных наркотизировали путем внутривенного введения препаратов Золетил 50 (*VIRBAC*, Франция) и Ксила (*B. V. De Adelaar*, Нидерланды) в равных объемах в дозе 0,5 мл/кг. При необходимости дополнительно вводили до $\frac{1}{3}$ первоначального объема смеси препаратов. Кожу спины очищали от шерсти механически. Маркером по трафарету с учетом костных ориентиров наносили разметку, площадь воздействия составляла 0,78 см². Производили катетеризацию яремной вены. Затем крысу помещали на термостатируемый столик TCAT-2 Temperature Controller (*Physitemp*, США), с постоянным поддержанием ректальной температуры в пределах 37,0–37,5 °C. Затем проводили облучение кожи (50 Дж/см²) и сразу после облучения вводили в/в (*v. jugularis*) один из исследуемых препаратов в объеме (1 мл) в течение 10 мин: ГК в дозе 20 мг/кг ($n=6$), ЭС в дозе 50 мг/кг ($n=6$), КК в дозе 5 мг/кг ($n=6$).

Перед катетеризацией, до и после фотодинамического воздействия, сразу и через 1 ч после введения препаратов производили снятие показателей методом лазерной доплеровской флоуметрии. Через 1 ч

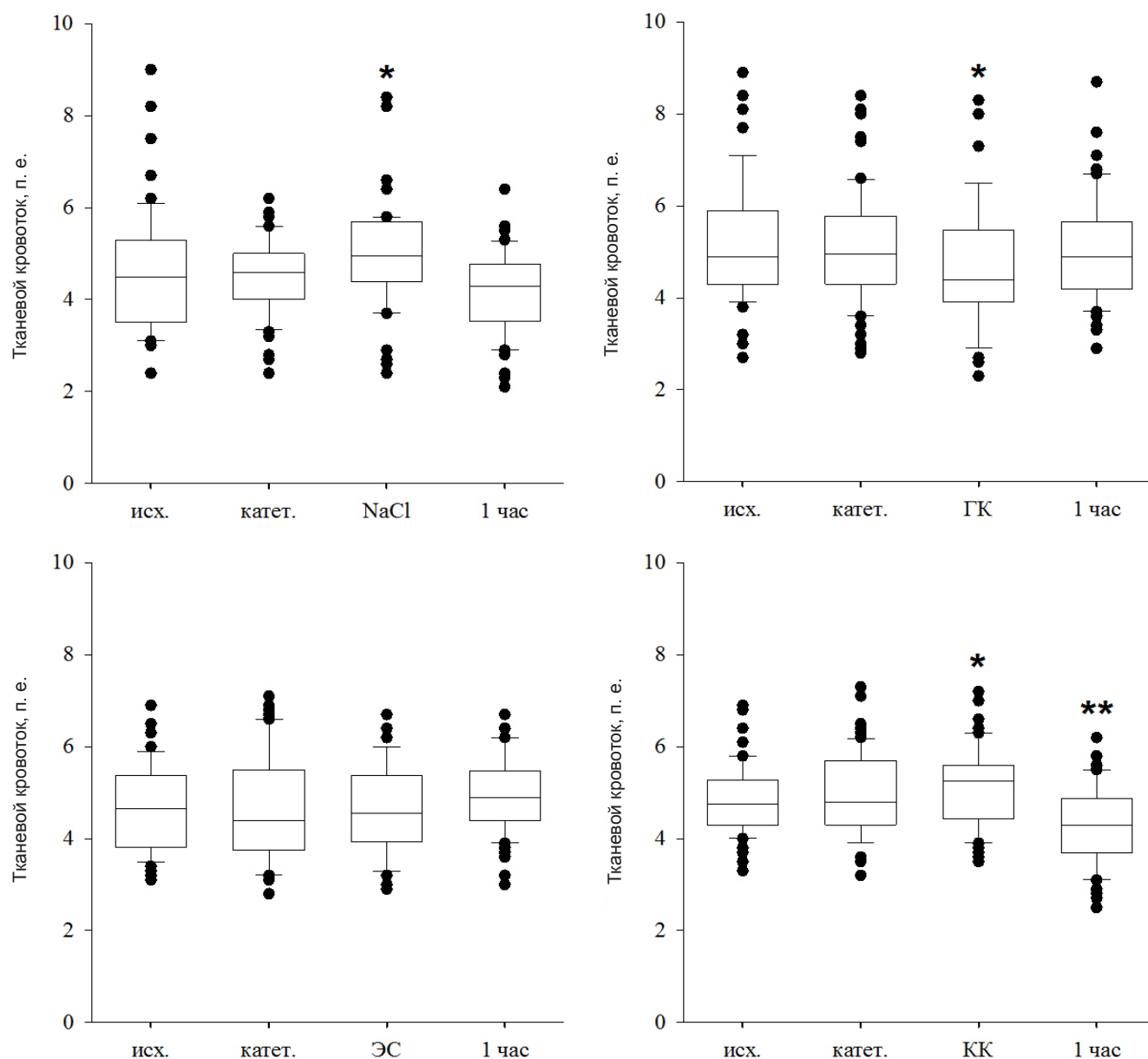


Рис. 2. Динамика изменения тканевой перфузии в контрольных группах (исходная перфузия, сразу после катетеризации, введения исследуемых препаратов): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями

Fig. 2. Dynamics changes in tissue perfusion in the control groups (baseline, immediately after catheterization, administration of studied drugs): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ compared to baseline

после облучения производили взятие пленочных препаратов рыхлой соединительной ткани кожи в месте фотодинамического воздействия.

Контрольным животным после облучения в присутствии радахлорина вводили раствор натрия хлорида 0,9 %-й ($n=6$). Также оценивали основные исследуемые параметры у интактных животных, которым внутривенно (*v. jugularis*) вводили исследуемые препараты ($n=6$), а также в группе, которой вводили препараты на фоне ФС, но без облучения ($n=6$).

Статистическую обработку результатов производили с использованием стандартных программ («Statistica 8.0 Stat Soft for Windows», *Sigma Plot 12.5*). Вид распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Данные, не имеющие нормального распределения, описаны медианой (Me), нижним и верхним квартилем [Q25 %; Q75 %]. Оценку значимости различий показателей проводили с применением двухфакторного анализа

ANOVA, U-критерия Манна – Уитни. Значимость различий определяли при $p < 0,05$. Для оценки силы связи между изучаемыми переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

ФП при выбранных параметрах облучения сразу после воздействия приводит к значимому снижению кровотока на 55 % до 1,9 [1,4; 2,3] п. е., через час отмечается частичное восстановление кровотока до 88 % от исходного, до 3,7 [3,3; 4,0] п. е. ($p < 0,001$) (рис. 1). Введение ГК и ЭС снижает степень выраженности ФП сосудов сразу после облучения – кровоток снижается на 8,5 и 32,5 % соответственно, однако через час составляет только около 78 % от исходного. КК также положительно влияет на кровоток сразу после облучения, снижение составляет только 28 %, но,

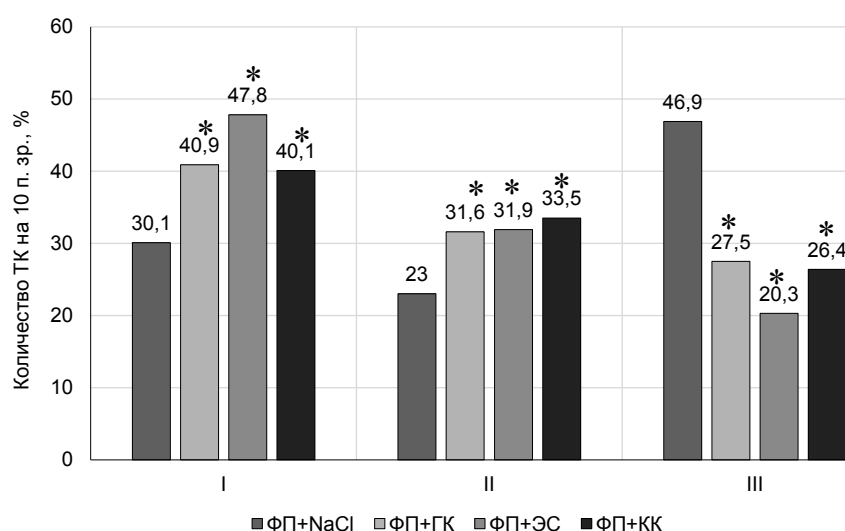


Рис. 3. Соотношение ТК различных морфофункциональных типов после фотодинамического повреждения на фоне исследуемых препаратов: * – $p < 0,05$, в сравнении с контрольной группой (ФП+NaCl)

Fig. 3. The ratio of various morphofunctional mast cells types after photodynamic damage after administration of studied drugs: * – $p < 0,05$, compared with the control group (PHD+NaCl)

что наиболее важно, через час кровоток полностью восстанавливается.

В отсутствие ФП введение физиологического раствора сначала приводило к значимому усилению кровотока, с возвращением к исходным значениям через час при повторном измерении ($p = 0,019$). ГК значимо снижал перфузию кожи сразу после введения препарата, с нормализацией показателя через час ($p = 0,009$). Введение ЭС не влияло на МКЦ на протяжении всего эксперимента. После введения КК, через час, наблюдали значимое снижение кровотока ($p < 0,001$). Однако во всех случаях введения препаратов интактным животным выраженность изменений перфузии тканей не превышала 10 % от исходных значений (рис. 2). Катетеризация яремной вены, как инвазивное вмешательство, не проводило к значимым изменениям кровотока, в сравнении с исходными показателями, ни в одной из групп в исследовании.

В предыдущих исследованиях было показано, что радахлорин без облучения в дозе 5 мг/кг не влияет на кожный кровоток крыс [27]. В данной серии экспериментов динамика изменений кровотока относительно исходных значений в группах животных, которым вводили фотосенсибилизатор за 3 ч до эксперимента, и тем, которым не вводили, сопоставима, статистически значимых изменений не выявлено.

Введение группе контроля радахлорина, физиологического раствора, ГК, КК и ЭС не приводило к значимому отличию процентного соотношения типов ТК в данных группах.

ФП приводит к значимому изменению процентного соотношения морфометрических типов ТК по сравнению с контролем. Через час после ФП преобладают ТК III типа, 48,6 [41; 54,5] %, в то время как в интактном контроле их процент составляет только 19,8 [19,5; 21,6] %. Введение физиологического раствора значимо не влияло на результат фотодинамического воздействия, ТК III типа составили 46,9 [47,7; 52] %.

Степень дегрануляции после введения ГК и КК сопоставима, отмечали снижение ТК III типа до 27,5 [21,6; 29,4] и 26,4 [22,5; 32,5] % соответственно ($p < 0,05$), значимое повышение ТК II типа и значимое снижение I типа ($p < 0,05$) (рис. 3). Как показано на рис. 3, наименьшая степень дегрануляции наблюдалась после введения ЭС, результаты сопоставимы с интактным контролем.

При проведении непараметрического корреляционного анализа не были выявлены статистически значимые взаимосвязи тканевой перфузии через час после фотодинамического воздействия и морфометрическими типами ТК с использованием различных препаратов.

Обсуждение

На ранних этапах ФП в тканях преобладает воспаление, которое на уровне МКЦ реализуется выраженным увеличением сосудистой проницаемости, стазом, нарушением лимфоотока. В основе данных нарушений лежат разнообразные механизмы: повреждение эндотелиоцитов, компонентов базальной мембраны, гладкомышечных клеток, субэндотелия (коллаген), форменных элементов крови (эритроциты, тромбоциты), дегрануляция ТК под действием АФК [27, 28]. Преформированные медиаторы ТК, включая гистамин, брадикинин, серотонин и TNF- α , повышают сосудистую проницаемость и вызывают сокращение перицитов, окружающих капилляры и вены [29, 30]. Сокращение перицитов также наблюдается и после ишемии и реперфузии, что ведет к развитию стаза крови и замедлению кровотока в очаге повреждения [33]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о прямой активации перицитов АФК, которые формируются при фотодинамическом воздействии, даже при сравнительно низких дозах облучения [34]. В дополнение к этому активация перицитов возможна под действием норадреналина, за исключением сосудов миокарда [35].

В данном исследовании параметры облучения были подобраны таким образом (длина волны, мощность и плотность энергии), чтобы не развивался некроз и тромбоз в зоне ФП, тем не менее в механизме развития дисфункции эндотелия при выбранных параметрах облучения нельзя исключить инициацию апоптоза (внутреннего и внешнего пути) в области воздействия за счет активации иммунной системы [27].

В литературе имеются данные [17, 36] о нарастании дегрануляции после фотодинамического воздействия, как в опухолевых, так и в интактных тканях, однако, как правило, оценка проводилась по результатам классических гистологических препаратов с различными окрасками, как традиционными (толунидиновый синий, бриллиантовый зеленый и др.), так и иммуногистохимическими или флуоресцентными. В данной работе использование пленочных препаратов рыхлой соединительной ткани является, на наш взгляд более информативным для оценки дегрануляции ТК, позволяет качественно и количественно оценивать структуру популяции.

При выбранных параметрах ФП все три исследуемых препарата снизили функциональную активность ТК, несколько более выражен данный эффект у ЭС. Наибольшее влияние на активацию ТК в группе ФП+ЭС ожидаемо, так как ЭС в большей степени, чем другие препараты, снижает повреждение тканей АФК и блокирует активацию ТК.

Несмотря на значимое снижение активности ТК в трех группах, тканевой кровоток полностью восстановился только в группе КК, через час наблюдения после ФП. Хорошо известен иммуномодулирующий эффект КК, блокирующий «цитокиновый шторм», в связи с чем данный препарат рассматривают также для лечения COVID-19 [37]. Можно выделить ключевые механизмы, которые, возможно, привели к полному восстановлению кровотока в группе ФП-КК, наряду со снижением активности ТК: это ингибирование фосфолипазы А2, ингибирование эффекта брадикинина и снижение секреции TNF- α макрофагами [20, 38].

Поиск новых экспериментальных моделей, в патогенезе которых основная роль принадлежит АФК, является перспективным для доклинических исследований препаратов, обладающих антиоксидантным действием, а также изучения механизмов их действия. Одновременная оценка ТК как регуляторов функционального состояния сосудов МЦР и перфузии тканей позволяет оценить вклад ТК в регуляцию проницаемости сосудов, под действием патологического фактора и, в частности, ФП. В данной модели основным патогенетическим фактором являются АФК, под действием которых перфузия в месте облучения снижается, а через час частично восстанавливается, что сопровождается выраженной дегрануляцией ТК, за счет снижения клеток I и II типов. Использование препаратов с разным механизмом действия продемонстрировало, что снижение степени дегрануляции, наиболее выраженное после введения ЭС, не сопровождалось значимым усилением перфузии, по сравнению с контролем через час после облучения, несмотря на положительную

динамику кровотока сразу после облучения. Таким образом, несмотря на немедленный положительный эффект, который может быть связан со снижением дегрануляции ТК, в долгосрочной перспективе использование ЭС с позиции нормализации кровотока не является препаратом выбора. Напротив, КК, в меньшей степени влияющий на дегрануляцию ТК, положительно влияет на тканевую перфузию, обладая противовоспалительным действием, которое может быть использовано в некоторых клинических ситуациях (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.). Вероятно, его влияние на сосуды МЦР не может быть связано только со снижением функциональной активности ТК. ГК не продемонстрировал преимуществ ни с позиции дегрануляции ТК, ни с точки зрения усиления или восстановления кровотока в ответ на ФП. Разнонаправленность влияния препаратов на перфузию и структуру популяции ТК подтверждается отсутствием выявленной корреляции между данными параметрами. Перспективным можно считать сочетанное использование препаратов разнонаправленного действия, с целью достижения противовоспалительного и антиоксидантного эффектов. В частности, интересным представляется использование стабилизаторов ТК – регуляторных пептидов, которые образуются в очаге воспаления в результате деградации белков межклеточного матрикса [39].

Заключение

Модель острого воспаления, индуцированного АФК, при ФП позволяет изучать вклад ТК в механизмы индуцированных ими нарушений МКЦ. Полученные с использованием этой модели данные подтверждают активацию ТК при ФП, функциональную активность которых в большей степени уменьшил препарат с антиоксидантным действием, чем препараты с противовоспалительным действием при их незамедлительном внутривенном введении. Противовоспалительное действие квинакина в течение 1 ч наблюдения оказалось более эффективным в отношении нарушений МКЦ, вызванных ФП, чем ГК. Перспективным представляется сочетанное использование препаратов разнонаправленного действия, с целью достижения противовоспалительного и антиоксидантного эффектов.

Исследование проведено в рамках государственного задания № АААА-А20-120092490049-6 «Защита миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения путем направленной доставки препаратов, стабилизирующих мембраны тучных клеток».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. He Z, Ma C, Yu T, Song J, Leng J, Gu X, Li J. Activation mechanisms and multifaceted effects of mast cells in ischemia reperfusion injury // *Exp Cell Res*. 2019;376(2):227–235. Doi: 10.1016/j.yexcr.2019.01.022.

2. Zuurbier CJ, Abbate A, Cabrera-Fuentes HA, Cohen MV, Collino M, De Kleijn DPV, Downey JM, Pagliaro P, Preissner KT, Takahashi M, Davidson SM. Innate immunity as a target for acute cardioprotection // *Cardiovasc Res*. 2019; 115(7):1131–1142. Doi: 10.1093/cvr/cvy304.
3. Andreadou I, Cabrera-Fuentes HA, Devaux Y, Frangogiannis NG, Frantz S, Guzik T, Liehn EA, Gomes CPC, Schulz R, Hausenloy DJ. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities // *Cardiovasc Res*. 2019;115(7):1117–1130. Doi: 10.1093/cvr/cvz050.
4. Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, Davidson SM, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, van Royen N, Schulz R, Heusch G. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection // *Cardiovasc Res*. 2019;115(7):1143–1155. Doi: 10.1093/cvr/cvy286.
5. Hara M, Matsumori A, Ono K, Kido H, Hwang MW, Miyamoto T et al. Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro // *Circulation*. 1999;(100):1443–1449. Doi: 10.1161/01.CIR.100.13.1443.
6. Zhang QY, Ge JB, Chen JZ, Zhu JH, Zhang LH, Lau CP, et al. Mast cell contributes to cardiomyocyte apoptosis after coronary microembolization // *J Histochem Cytochem* 2006; (54):515–523. Doi: 10.1369/jhc.5A6804.2005.
7. Amani S, Shahrooz R, Mortaz E, Hobbenaghi R, Mohammadi R, Khoshfetrat AB. Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of angiogenesis in ischemia by tissue engineering in rats: Role of mast cells // *Vet Res Forum* 2019; (10):23–30. Doi: 10.30466/vrf.2019.34311.
8. Ribatti D, Crivellato E. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth // *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis*. 2012; (1822):2–8. Doi: 10.1016/j.bbadis.2010.11.010.
9. Carmeliet PJR. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // *Nature* 2011;(473):298–307. Doi: 10.1016/S0140-6736(01)91146-8.
10. Ramírez-Moreno IG, Ibarra-Sánchez A, Castillo-Arellano JI, Blank U, González-Espinosa C. Mast Cells Localize in Hypoxic Zones of Tumors and Secrete CCL-2 under Hypoxia through Activation of L-Type Calcium Channels // *J Immunol* 2020;(204):1056–1068. Doi: 10.4049/jimmunol.1801430.
11. Maltby S, Khazaie K, McNaghy KM. Mast cells in tumor growth: Angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation // *Biochim Biophys Acta – Rev Cancer*. 2009;(1796):19–26. Doi: 10.1016/j.bbcan.2009.02.001.
12. Kessel D. Apoptosis, paraptosis and autophagy: death and survival pathways associated with photodynamic therapy // *Photochem Photobiol*. 2019;(95):119–125. Doi: 10.1111/php.12952.
13. Donohoe C, Senge MO, Arnaut LG, Gomes-da-Silva LC. Cell death in photodynamic therapy: from oxidative stress to anti-tumor immunity // *Biochim Biophys Acta – Rev Cancer* 2019;(1872):188308. Doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.003.
14. Cecic I, Korbelik M. Mediators of peripheral blood neutrophilia induced by photodynamic therapy of solid tumors // *Cancer Lett*. 2002;(183):43–51. Doi: 10.1016/S0304-3835(02)00092-7.
15. Brooke RCC, Sinha A, Sidhu MK, Watson REB, Church MK, Friedmann PS, et al. Histamine is released following aminolevulinic acid-photodynamic therapy of human skin and mediates an aminolevulinic acid dose-related immediate inflammatory response // *J Invest Dermatol*. 2006;(126):2296–2301. Doi: 10.1038/sj.jid.5700449.
16. Kerdel FA, Soter NA, Lim HW. In Vivo Mediator Release and Degranulation of Mast Cells in Hematoporphyrin Derivative-Induced Phototoxicity in Mice // *J Invest Dermatol*. 1987;(88):277–280. Doi: 10.1111/1523-1747.EP12466135.
17. Rosin FCP, Barcessat ARP, Borges GG, Corrêa L. Effect of 5-ALA-mediated photodynamic therapy on mast cell and microvessels densities present in oral premalignant lesions induced in rats // *J Photochem Photobiol B Biol*. 2015;(153):429–434. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.10.027.
18. van Duijnhoven FH, Aalbers RIJM, Rovers JP, Terpsstra OT, Kuppen PJK. The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer; a literature review // *Immunobiology*. 2003;(207):105–113. Doi: 10.1078/0171-2985-00221.
19. Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.)].
20. Shen CY, Wang D, Chang ML, Hsu K. Protective effect of mepacrine on hypoxia-reoxygenation-induced acute lung injury in rats // *J Appl Physiol*. 1995;78(1):225–231. Doi: 10.1152/jappl.1995.78.1.225. PMID: 7713816.
21. Struhar D, Kivity S, Topilsky M. Quinacrine inhibits oxygen radicals release from human alveolar macrophages // *Int J Immunopharmacol*. 1992;14(2):275–257. Doi: 10.1016/0192-0561(92)90040-r.
22. Horton JR, Sawada K, Nishibori M, Zhang X, Cheng X. Two polymorphic forms of human histamine methyltransferase: structural, thermal, and kinetic comparisons // *Structure*. 2001;9(9):837–849. Doi: 10.1016/S0969-2126(01)00643-8.
23. Vallee E, Gougat J, Navarro J, Delahayes JF. Anti-inflammatory and platelet anti-aggregant activity of phospholipase-A2 inhibitors // *J Pharm Pharmacol*. 1979;31(9):588–592. Doi: 10.1111/j.2042-7158.1979.tb13597.x.
24. Oien DB, Pathoulas CL, Ray U, Thirusangu P, Kalogera E, Shridhar V. Repurposing quinacrine for treatment-refractory cancer // *Semin Cancer Biol*. 2021;(68):21–30. Doi: 10.1016/J.SEMCANCER.2019.09.021.
25. Wang J, Teng C. Rat paw oedema and mast cell degranulation caused by two phospholipase A2 enzymes isolated from *Trimeresurus mucrosquamatus* Venom // *J Pharm Pharmacol*. 1990;(42):846–850. Doi: 10.1111/j.2042-7158.1990.tb07038.x.
26. Vargas F, Díaz Y, Yartsev V, Marciano A, Lappa A. Photophysical properties of novel PDT photosensitizer Radachlorin in different media // *Cienc -MARACAIBO*. 2004;(12):70–77.
27. Файзуллина Д. П., Сухорукова Е. Г., Юкина Г. Ю. и др. Изменения микроциркуляции и структурных компонентов кожи при фотодинамическом воздействии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – Т. 19, № 1 (73). – С. 73–81. [Faizullina DR, Sukhorukova EG, Yukina GYu, Petrishchev NN, Korneva EA. Changes in microcirculation and structural components of the skin under photodynamic effects // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(1):73–81. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-73-81.
28. Strauss WSL, Sailer R, Schneckenburger H, Akgün N, Gottfried V, Chetwer L et al. Photodynamic efficacy of naturally occurring porphyrins in endothelial cells in vitro and microvasculature in vivo // *J Photochem Photobiol B Biol*. 1997;(39):176–184. Doi: 10.1016/S1011-1344(97)00002-X.
29. Sims DE, Miller FN, Donald A, Perricone MA. Ultrastructure of pericytes in early stages of histamine-induced inflammation // *J Morphol*. 1990;206(3):333–342. Doi: 10.1002/jmor.1052060310.
30. Speyer CL, Steffes CP, Ram JL. Effects of vasoactive mediators on the rat lung pericyte: quantitative analysis of contraction on collagen lattice matrices // *Microvasc Res*. 1999;57(2):134–143. Doi: 10.1006/mvre.1998.2134.
31. Bertlich M, Ihler F, Weiss BG, Freytag S, Strupp M, Canis M. Cochlear pericytes are capable of reversibly decreasing capillary diameter in vivo after tumor necrosis factor exposure // *Otol Neurotol*. 2017;38(10):e545–e550. Doi: 10.1097/MAO.0000000000001523.

32. Miller FN, Sims DE, Schuschke DA, Abney DL. Differentiation of light-dye effects in the microcirculation // *Microvasc Res.* 1992;44(2):166–184. Doi: 10.1016/0026-2862(92)90078-4.

33. O'Farrell FM, Mastitskaya S, Hammond-Haley M, Freitas F, Wah WR, Attwell D. Capillary pericytes mediate coronary no-reflow after myocardial ischaemia // *eLife.* 2017; (6):e29280. Doi: 10.7554/eLife.29280.

34. Cavin S, Riedel T, Roskopfova P, Gonzalez M, Baldini G, Zellweger M, Wagnières G, Dyson PJ, Ris HB, Krueger T, Perentes JY. Vascular-targeted low dose photodynamic therapy stabilizes tumor vessels by modulating pericyte contractility // *Lasers Surg Med.* 2019;51(6):550–561. Doi: 10.1002/lsm.23069.

35. Tilton RG, Kilo C, Williamson JR, Murch DW. Differences in pericyte contractile function in rat cardiac and skeletal muscle microvasculatures // *Microvasc Res.* 1979;18(3):336–352. Doi: 10.1016/0026-2862(79)90042-6.

36. Krosi G, Korbek M, Dougherty GJ. Induction of immune cell infiltration into murine SCCVII tumour by photofrin-based photodynamic therapy // *Br J Cancer.* 1995;(71):549–555. Doi: 10.1038/bjc.1995.108.

37. Pineda B. Quinacrine, an old drug with potentially useful in the treatment for COVID-19 // *Arch Med Res.* 2021; 52(8):858–859. Doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.002.

38. Bauersachs J, Hecker M, Busse R. Display of the characteristics of endothelium-derived hyperpolarizing factor by a cytochrome P450-derived arachidonic acid metabolite in the coronary microcirculation // *Br J Pharmacol.* 1994; 113(4):1548–1553. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb17172.x.

39. Ясенявская А. Л., Самотруева М. А., Башкина О. А. и др. Нейропептидная регуляция иммунитета // *Иммунология.* – 2018. – Т. 39, № (5-6). – С. 326–336. [Yasenyavskaya AL, Samotrueva MA, Bashkina OA, Andreeva LA, Myasov NF, Tyurenkov IN, Karaulov AV. Neuropeptide regulation

of immunity // *Immunologiya.* 2018;39(5-6):326–336. Doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-326-336.

Информация об авторах

Сонин Дмитрий Леонидович — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. Научно-исследовательским отделом микроциркуляции и метаболизма миокарда, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Файзуллина Динара Рафаэлевна — ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Екатерина Андреевна Зайцева — младший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Петришев Николай Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Authors information

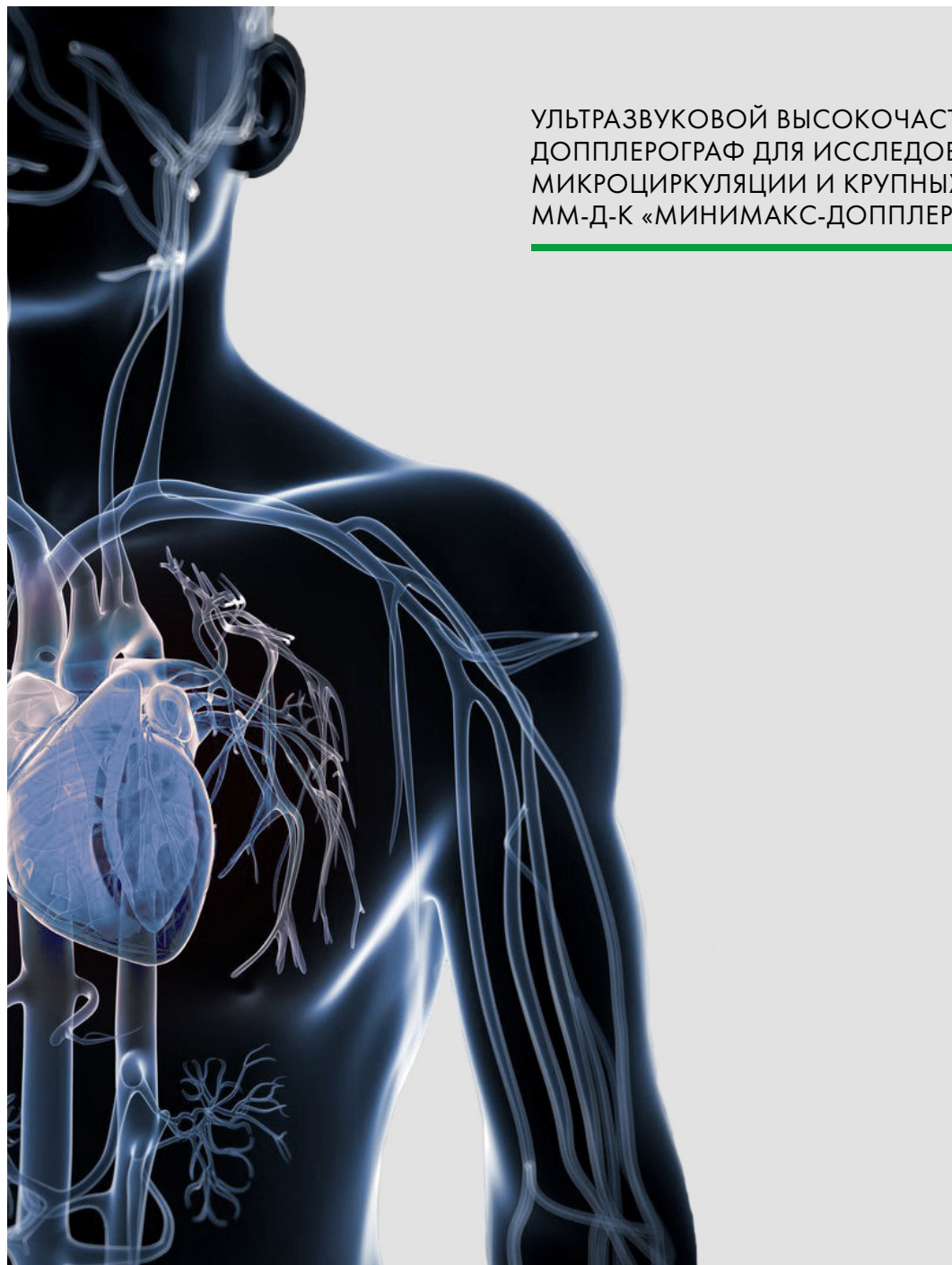
Faizullina Dinara R. – assistant of the Department of Pathophysiology with a course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia.

Sonin Dmitry L. – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of microcirculation and cardiac metabolism, Pavlov University, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

Zajtseva Ekaterina A. – Junior Research Fellow of the Department of microcirculation and cardiac metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

Petrishchev Nikolay N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine of Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia.

ДИАГНОСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ОДНОВРЕМЕННО С ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ



УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ
ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ
ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Россия, 197101, Санкт-Петербург,
Петроградская наб., д. 34, лит. Б

тел./факс: +7 (812) 234-38-95,
+7 (812) 702-19-46

<http://minimax.ru>
raziat_minimax@mail.ru





ООО «СП Минимакс»

Компания была образована в 1992 г. на базе НИИ Токов Высокой Частоты, НПО «Биофизприбор» и МНТК «Микрохирургия глаза». Миссия компании заключается в разработке новых медицинских технологий в различных направлениях медицины, позволяющих осуществлять скрининговую превентивную диагностику, индивидуально подбирать фармакологическое, физиотерапевтическое лечение, снижать до минимума риск послеоперационных осложнений, осуществлять индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации.

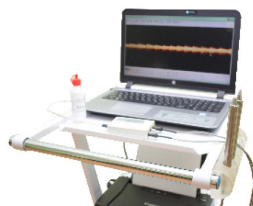
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Диагностика микроциркуляции одновременно с традиционной доплерографией.

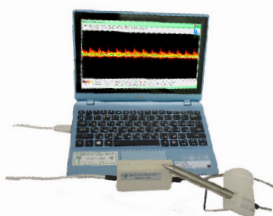
Исследование микроциркуляторного тканевого кровотока выводит общую диагностику кровоснабжения на иной качественный уровень, что дает врачам возможность коррекции фармакологического, физиотерапевтического, хирургического лечения, а также динамического контроля в условиях реанимации.



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К
(ММ-Д-К) КОМПЛЕКТАЦИЯ ЖК



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ НБ



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ NET

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- терапия;
- кардиология;
- реаниматология;
- сосудистая хирургия;
- нейрохирургия;
- микрохирургия;
- травматология;
- неврология;
- эндокринология;
- физиотерапия, реабилитация;
- функциональная диагностика;
- челюстно-лицевая хирургия;
- стоматология;
- отоларингология;
- гинекология;
- урология;
- дерматология, косметология.

ВАРИАНТЫ ИСПОЛНЕНИЯ ДАТЧИКОВ



ТРАНСКУТАННЫЙ
КОМПЛЕКТ

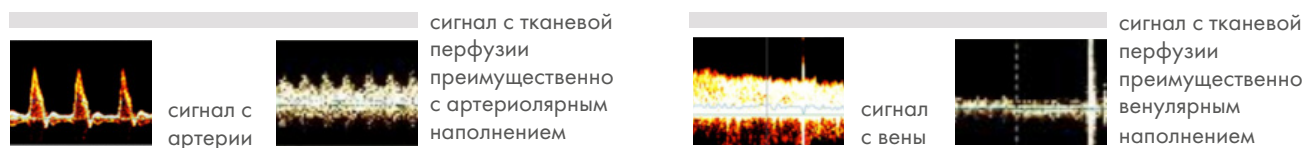


СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ



ХИРУРГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ

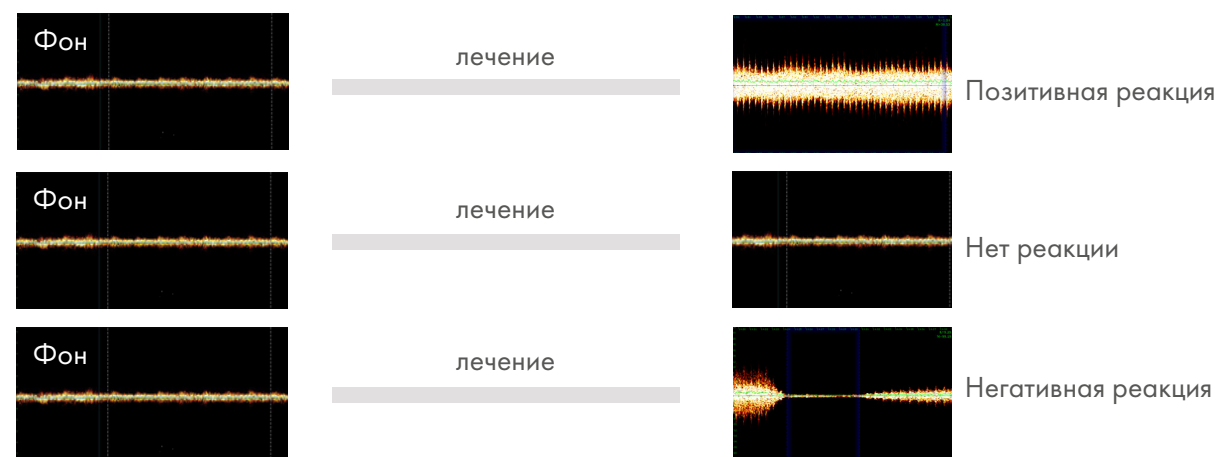
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГИ В ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ



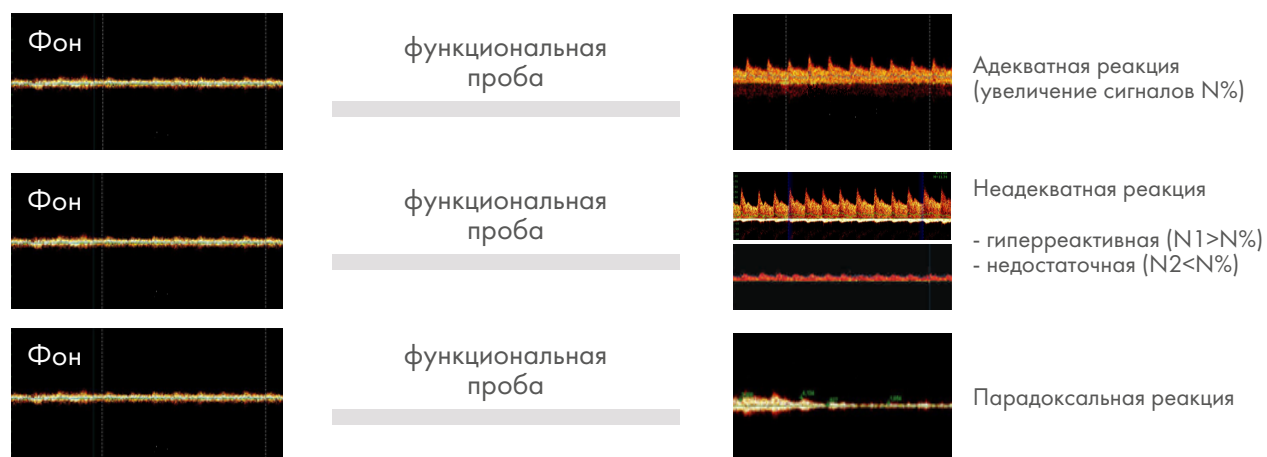
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, НЕ ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГОВ В ТРАДИЦИОННОЙ УЗДГ



КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ - ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



ДИАГНОСТИКА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Метод высокочастотной доплерографии (в дальнейшем ВЧД) в отличие от традиционной доплерографии позволяет оценивать тканевой кровоток одновременно с измерением скорости кровотока в крупных сосудах, что ставит общую диагностику на иной качественный уровень.

Микроциркуляторное русло наиболее динамично реагирует на фармакологические, физиотерапевтические и хирургические воздействия, что позволяет осуществлять индивидуальный скрининговый контроль и корректировку лечения.

Применения метода ВЧД по областям медицины:

1. **Терапия, кардиология, дерматология, эндокринология, физиотерапия, реабилитация:** выявление локальных и системных нарушений микроциркуляции и дисфункции эндотелия. Скрининговый подбор и контроль медикаментозного, физиотерапевтического лечения повышает качество и сокращает сроки лечения.
2. **Функциональные пробы,** оценивающие дисфункцию эндотелия с применением ВЧД чувствительнее традиционной пробы Целермайера, что в свою очередь позволяет диагностировать сосудистые нарушения, провести профилактические мероприятия и в итоге понизить число сосудистых осложнений.
3. **В эндокринологии** ВЧД позволяет контролировать уровень тканевого кровотока при диабетической микро- и макроангиопатии, что очень важно для профилактики и лечения диабетической стопы.
4. **Кардиохирургия** – интраоперационный контроль кровотока до, после и на момент шунтирования, измерение микроциркуляторного кровотока дистальнее анастомоза. Контроль формирования лимфо-венозных анастомозов позволяет оценить эффективность операции, значительно понизить риск послеоперационных осложнений.
5. **Нейрохирургия** – интраоперационный контроль микроциркуляции при операциях на головном мозге и нервах, что позволяет контролировать эффективность проведенной операции, снижает уровень послеоперационных осложнений и сокращает период реабилитации.
6. **Абдоминальная хирургия** – метод ВЧД позволяет интраоперационно определить границы зоны необратимой ишемии, уточнить объем опера-

ции, в результате минимизировать сроки реабилитации пациентов.

7. **Травматология** – контроль жизнеспособности тканей, динамики заживления хронических язв. Транскутанный контроль кровоснабжения мышц и костного регенерата повышает качество и понижает сроки лечения.
8. **Эфферентная терапия** – лечение больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при индивидуальном подборе плазмафереза - 50%-70% ускорение лечебного процесса.
9. **Реаниматология** – индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации. Снижение процента летальных исходов при тяжелых случаях.
10. **Гинекология, урология**
 - Использование метода ВЧД для контроля и коррекции лечения эректильной дисфункции
 - Контроль и коррекция PRP терапии при комплексном лечении гинекологических заболеваний.
 - Оценка эффективности лечения мочевого пузыря при различных заболеваниях - хронический цистит вне обострения, гиперактивность мочевого пузыря, диабетическая цистопатия, синдром хронической тазовой боли.
11. **Психотерапия**
 - Контроль и коррекция фармакологического лечения различных нозологических форм неврологической патологии (например, стресс)
 - Контроль немедикаментозных способов устранения хронического стресса
 - Персонализированный медицинский контроль лицам испытывающим психо-эмоциональные перегрузки
12. **Спортивная медицина**
 - Оценка качества адаптации к условиям внешней среды, смене часовых и климатических поясов. Анализ защитной реакции организма при перенапряжении, перетренированности, и так далее.
 - Ранняя диагностика критических состояний, оценка физического потенциала спортсмена в реальном режиме времени. Патологические или

защитные реакции сосудов, такие как спазмы, шунтирующий кровоток.

- Качество снабжения кислородом мышц, что позволит косвенно судить о газообмене. Качество кровоснабжения мышц, скорость капиллярного кровотока в зонах работы мышц, объемные и линейные скорости кровотока. Диагностика отеков в зоне кровоснабжения для ранней диагностики критических состояний и перетренированности.
 - Динамичный контроль и коррекция тренировочного процесса в реальном режиме времени.
13. **Стоматология, ЧЛХ**
 - Исследование кровоснабжения тканей челюстно-лицевой области при пародонтитах различной степени тяжести, разработка показаний для оперативного метода их лечения, выявление патогенеза рецессии десневого края челюсти.
 - Исследование патологии пульпы зуба при диагностике и лечении кариеса зубов, контроль жизнеспособности мягких тканей лица в ране и определение показаний для метода хирургического лечения одонтогенных очагов инфекции, в том числе у больных с сердечно-сосудистой патологией.
 - Определение степени нарушения кровоснабжения пародонта и восстановлении кровоснабжения челюстей при их переломах в сравнительной оценке и определение показаний для различных методов фиксации отломков.
 - Определение значимости ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий развития при их хирургическом лечении.
 - Выявление риска развития кариозного процесса у детей с дисплазией соединительной ткани, в послеоперационном периоде у больных с анкилозами височно-нижнечелюстного сустава и разработка рекомендаций по оптимизации лечения этих групп больных.
 - Определение оптимальной высоты прикуса при зубном протезировании, а также влияния давления съемного зубного пластиночного протеза на протезное ложе, по кровоснабжению жевательных мышц.

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 – д-р мед. наук, профессор **Т. Д. Власов**
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор **В. И. Амосов**
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор **С. Н. Тульцева**
Ответственный секретарь – канд. биол. наук **В. А. Пугач**

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 blood circulation 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 – *T. D. Vlasov*
Vice editor – *V. I. Amosov*
Scientific Editor – *S. N. Tultseva*
Executive Secretary – *V. A. Pugach*
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