



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

№ 4 (84)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Сазонова Е. Н., Жмеренецкий К. В.,
Животова Е. Ю., Яковенко И. Г.

Эндотелиопатия и системное воспаление: обратимость
причинно-следственных связей в патологической
функциональной системе (обзор литературы)

5

Sazonova E. N., Zhmerenetsky K. V.,
Zhivotova E. Yu., Yakovenko I. G.

Endotheliopathy and systemic inflammation: reversibility
of cause-and-effect relationship in the pathological
functional system (review of literature)

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Стрельцова Н. Н., Васильев А. П.

Функциональное состояние микрососудистого русла
кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии
у пациентов с артериальной гипертензией
и при ее сочетании с гиперхолестеринемией

16

Streltsova N. N., Vasiliev A. P.

Functional state of skin microvascular bed according
to laser doppler flowmetry in patients with arterial
hypertension combined with hypercholesterolemia

Мушкамбаров И. Н., Долидзе Д. Д., Шевякова Т. В.
Распространенность тромбоза глубоких вен
нижних конечностей у пациентов с острым
нарушением мозгового кровообращения
в первые трое суток госпитализации

25

Mushkambarov I. N., Dolidze D. D., Shevyakova T. V.

Prevalence of deep vein thrombosis
in patients with stroke in the first three days
of hospitalization

Глазков А. А., Глазкова П. А., Куликов Д. А.,
Рогаткин Д. А.

Влияние гендерных различий на параметры
микрогемодинамики кожи, оцененные
в ходе тепловой и окклюзионной проб

33

Glazkov A. A., Glazkova P. A., Kulikov D. A.,
Rogatkin D. A.

The influence of gender differences of skin
microhemodynamics parameters assessed
in heating and occlusion tests

Клинический разбор

Clinical analysis

Корнеева Н. В., Морозова А. М., Удинкан А. Г.,
Белых Д. Г., Михайлова Ю. В.
Случай первичной диагностики коарктации аорты
у 39-летней женщины

42

Korneeva N. V., Morozova A. M., Udinkan A. G.,
Belykh D. G., Mikhaylova J. V.

The case of primary diagnosis of aortic coarctation
in a 39-year-old woman

Легостаева К. В., Воробьев Е. А., Орлова С. А.,
Григорьева Н. Д., Бирюков А. В., Базунов А. К.,
Лукичев Б. Г., Заславская Е. Л., Иванченко Р. Д.,
Орлова Е. Ю.

Транскатетерная имплантация аортального клапана
при аортальном стенозе с синдромом Хайда

50 Legostaeva K. V., Vorobyev E. A., Orlova S. A.,
Grigoreva N. D., Birukov A. V., Lukichev B. G.,
Bazunov A. K., Zaslavskaya E. L., Ivanchenko R. D.,
Orlova E. Yu.

Transcatheter aortic valve implantation in patient with
Heyde's syndrome

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

Чхаидзе И. З.
Гендерные особенности реактивности сосудов
микроциркуляторного русла кожи крыс
по данным лазерной доплеровской флоуметрии

58 Chkhaidze I. Z.
Gender specificity of reactivity rat skins microvessels
according to laser doppler flowmetry

Андреева И. В., Телия В. Д., Глуховец И. Б.,
Симаков Р. Ю.
Возрастные изменения гемодинамики
и морфометрии воротной вены крыс

67 Andreeva I. V., Telia V. D., Glukhovets I. B.,
Simakov R. Yu.
Age-related changes of rats portal vein hemodynamics
and morphometry

Грызунов В. В., Гришачева Т. Г., Чефу С. Г.,
Беркович А. Е., Петрищев Н. Н.
Зональность распределения кровотока
в микроциркуляторном русле в лимфосаркоме Плисса
при однократном воздействии высокоинтенсивного
фокусированного ультразвука

75 Gryzunov V. V., Grishacheva T. G., Chetu S. G.,
Berkovich A. E., Petrishchev N. N.
Zonal pattern of blood flow distribution in the pliss
lymphosarcoma microcirculatory bed caused by single
exposure of high-intensity focused ultrasound

Лекции

Lectures

Корнеева Н. В., Леонов В. П., Жмеренецкий К. В.
Возможности дискриминантного анализа
и логистической регрессии в изучении параметров
микроциркуляции на примере биомикроскопии
бульбарной конъюнктивы (лекция)

84 Korneeva N. V., Leonov V. P., Zhmerenetsky K. V.
The potential of modern statistical analysis for the study
of microcirculation parameters on the example of the
bulbar conjunctiva biomicroscopy (lecture)

Клинический случай

Clinical case

Захарычева Т. А., Широкова А. С., Поляков А. Г.,
Яицкая Е. О., Чекурина С. Л.
Лакунарные инсульты. Клинические наблюдения

94 Zakharycheva T. A., Shirokova A. S., Polyakov A. G.,
Chekurina S. L., Yaitskaya E. O.
Lacunary stroke. Clinical cases

Юбилей 102 Anniversary

Правила для авторов 107 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: 28.11.2022 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 191.

Глубокоуважаемые коллеги!



При выборе основного тематического направления этого номера журнала мы исходили из понимания важности методологических аспектов исследования микроциркуляции и регионального кровотока. В современной медицинской науке стала очевидна аксиома: все болезни – от эндотелиопатии и нарушения микроциркуляции. Накоплено множество фактов, требуется переход от «количества к качеству» научной информации и интегральному пониманию патогенетической роли микроциркуляторного русла в наиболее социально-значимых видах патологии. Однако этот переход невозможен без детального анализа методологической «чистоты» исследования, без инновационных методических подходов.

Поэтому ряд статей предлагаемого выпуска касаются анализа экспериментальных, клинических и статистических методов получения научной информации в ангиологии. Не смогли мы также пройти мимо темы, актуальность которой представляется особенно высокой в свете нерешенных проблем новой коронавирусной инфекции: связи эндотелия и системного воспаления. В предшествующих выпусках журнала уважаемые авторы нередко обращались к этому вопросу, исчерпывающе характеризуя механизмы эндотелиальной дисфункции. Мы попытались посмотреть на проблему, исходя из теории самоподдерживающейся патологической функциональной системы, приводящей к выраженным дезадаптивным результатам для организма. И, конечно, научный журнал клинической медицины не может не включать в себя статьи, посвященные разбору редких клинических наблюдений.

В выпуске представлены работы самой широкой географии – от Москвы до Хабаровска. Мы надеемся, что оригинальные экспериментальные и клинические исследования, обзорные публикации и клинические сообщения будут интересны всем читателям – как студенту, так и академику. Выражаем искреннюю благодарность всем авторам замечательных работ, а издателям – за прекрасное оформление выпуска.

Доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН К. В. Жмеренецкий

УДК 616.13/14-002-092+616.98:578.834.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15

Е. Н. САЗОНОВА^{1, 2}, К. В. ЖМЕРЕНЕЦКИЙ¹,
Е. Ю. ЖИВОТОВА¹, И. Г. ЯКОВЕНКО¹

Эндотелиопатия и системное воспаление: обратимость причинно-следственных связей в патологической функциональной системе (обзор литературы)

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

² Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Хабаровск, Россия 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49/1
E-mail: sazen@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.22 г.; принята к печати 03.10.22 г.

Резюме

Рассмотрено участие эндотелия и эндотелиального гликокаликса в системной воспалительной реакции. Роль эндотелия в механизмах воспаления двояка и зависит от характера воспалительного процесса в организме. Реакция эндотелиоцитов на локальное воспаление имеет физиологический регулируемый характер и направлена на успешную элиминацию патогена, восстановление тканевого гомеостаза. При системном воспалении эндотелий является наиболее «страдающей» структурой организма. Вместе с тем эндотелиоциты могут выступать в роли источника медиаторов системного воспаления, поддерживая патологический воспалительный процесс. Обсуждается проблема генерализации воспаления, при котором возникающая эндотелиопатия замыкает порочный круг, являясь и следствием системного воспаления, и причиной его пролонгирования и усиления. Наиболее демонстративно связь повреждения эндотелия и системного воспаления проявилась в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Предшествующая эндотелиальная дисфункция обуславливает тяжелое течение COVID-19 с развитием «цитокинового шторма» и коагулопатии, способных привести к гибели организма. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует длительную эндотелиальную дисфункцию, регистрируемую после элиминации вируса из организма. Предполагается, что эффективным подходом к профилактике тяжелых форм COVID-19 может быть раннее выявление повреждения эндотелия регистрацией в крови пациентов маркеров распада эндотелиального гликокаликса. Лекарственные средства, обладающие эндотелийпротективным эффектом, способны уменьшить риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и нивелировать проявления long-COVID.

Ключевые слова: эндотелиопатия, воспаление, COVID-19

Для цитирования: Сазонова Е. Н., Жмеренецкий К. В., Животова Е. Ю., Яковенко И. Г. Эндотелиопатия и системное воспаление: обратимость причинно-следственных связей в патологической функциональной системе (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):5–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15.

UDC 616.13/14-002-092+616.98:578.834.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15

Е. N. SAZONOVA^{1, 2}, K. V. ZHMERENETSKY¹,
E. Yu. ZHIVOTOVA¹, I. G. YAKOVENKO¹

Endotheliopathy and systemic inflammation: reversibility of cause-and-effect relationship in the pathological functional system (review of literature)

¹ Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia
35, Muravyva-Amurskogo str., Khabarovsk, Russia, 680000

² Khabarovsk branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration», Khabarovsk, Russia
49/1, Voronezhskaya str., Khabarovsk, Russia, 680022
E-mail: sazen@mail.ru

Received 24.08.22; accepted 03.10.22

Summary

The review considers the involvement of the endothelium and endothelial glycocalyx in the systemic inflammatory response. The role of the endothelium in the inflammation is ambivalent and depends on the nature of the inflammatory process. The physiological response of endothelial cells to local inflammation is necessary to successfully eliminate the pathogen and restore the tissue homeostasis. In systemic inflammation, the endothelium is the most «suffering» structure of the body. However, endothelial cells

can be a source of systemic inflammatory mediators, supporting the pathological inflammatory process. The problem of generalization of inflammation is discussed where endotheliopathy develops and closes the vicious circle, being both a consequence of systemic inflammation and the cause of its prolongation and intensification. In the pathogenesis of a new coronavirus infection the relationship between endotheliopathy and systemic inflammation was most clearly manifested. Preceding endothelial dysfunction causes a severe course of COVID-19 with a «cytokine storm» and coagulopathy that can lead to the death. SARS-CoV-2 infection induces long-term endothelial dysfunction, which is recorded even after the virus elimination. The early detection of blood level of endothelial glycocalyx damage markers (i. e. syndecan-1, glycosaminoglycans like heparan sulfate and hyaluronic acid) may seem to be an effective approach to the prevention of severe forms of COVID-19. Endothelial-protective drugs can reduce the risk of severe new coronavirus infection and eliminate the manifestations of long-COVID.

Keywords: endotheliopathy, inflammation, COVID-19

For citation: Sazonova E. N., Zhmerenetsky K. V., Zhivotova E. Yu., Yakovenko I. G. Endotheliopathy and systemic inflammation: reversibility of cause-and-effect relationship in the pathological functional system (review of literature). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):5–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15.

Общая характеристика эндотелия, эндотелиального гликокаликса и эндотелиальной дисфункции

Сосудистый эндотелий представляет собой гигантский «орган» с общей площадью поверхности 3000–6000 м² и массой около 1,8 кг, пронизывающий весь организм человека и включающий в себя $(1-6) \cdot 10^{13}$ эндотелиоцитов [1, 2]. Эндотелий – это «первая линия» защиты клеток организма от повреждающих факторов, циркулирующих в крови. Важнейшей функцией эндотелия является образование и выделение в кровь биологически активных веществ (БАВ) – вазоконстрикторов и вазодилататоров, прокоагулянтов и антикоагулянтов, факторов роста и др. [3]. Среди этих факторов – вещества различной химической природы: оксид азота (NO), метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин), пептидные вещества (эндотелин, уротензин, натрийуретический пептид С-типа, аденомедуллин), аденозин, пурины, активные кислородные метаболиты (АКМ) [4]. Химическая природа выделяемого эндотелием вазодилататора – гиперполяризующего фактора (EDHF) – до сих пор не ясна [5]. Вазоконстрикторные и вазодилатирующие вещества эндотелия обеспечивают паракринную и эндокринную модуляцию кровотока.

Значимую роль в функционировании эндотелия играет его гликокаликс – надмембранный слой, преимущественно углеводной природы, выстилающий интимальную поверхность кровеносного сосуда. Толщина эндотелиального гликокаликса может быть оценена по величине неперфузируемого пристеночного слоя. Поэтому сублингвальное неинвазивное обследование кровотока в микроциркуляторном русле человека позволяет оценить толщину гликокаликса эндотелиоцитов [6]. Толщина эндотелиального гликокаликса варьирует от 0,1 до 1 мкм [7] и составляет в сосудах микроциркуляции до 20 % их площади сечения [8]. Главные компоненты гликокаликса – протеогликаны – связаны с надмембранными гликозаминогликанами, обеспечивающими значительный отрицательный заряд эндотелия, отталкивающий от интимальной поверхности в просвет кровеносного сосуда форменные элементы крови и молекулы белков [9]. Основным протеогликаном гликокаликса эндотелиоцитов (50–90 % от всех протеогликанов) является гепарансульфат [10].

Особенность эндотелиального гликокаликса – его динамическая изменчивость под влиянием самых

разнообразных факторов: от механического воздействия потока крови до циркулирующих метаболитов и БАВ [11]. Гликокаликс эндотелиоцитов обеспечивает реакцию кровеносных сосудов на биофизические характеристики потока крови, прежде всего, механическую вязкостную силу, действующую параллельно поверхности эндотелия («напряжение сдвига») [12]. Уникальный механизм механотрансдукции обеспечивает саморегуляцию сосудистого тонуса. «Напряжение сдвига», выраженность которого зависит от особенностей потока крови, изменяет состояние гликокаликса эндотелиоцитов: механосенсорные молекулы через внутриклеточные домены запускают сигнальные пути, определяющие выброс вазоконстрикторов или вазодилататоров [7]. Механизм механотрансдукции включает в себя сигнальный путь: глипикан-1 (гепарансульфатный протеогликан гликокаликса эндотелиоцита) – трансмембранные белки PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1) и VE-cadherin – эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Продуцируемый eNOS оксид азота (NO) играет определяющую роль в нормальном функционировании сосудистой стенки. Усиление «напряжения сдвига» повышает экспрессию гена eNOS, вызывает быструю активацию фермента и NO-опосредованную вазодилатацию [13, 14].

Эндотелиальный гликокаликс обладает избирательной проницаемостью, регулируя поступление к мембране эндотелиоцитов высокомолекулярных соединений [12]. Барьерная функция эндотелия в значительной степени зависит от межклеточных соединений эндотелиоцитов, включающих плотные и адгезивные контакты [15]. Увеличение «напряжения сдвига» приводит к миграции (латеральной диффузии) и скоплению молекул глипикана-1 в области межклеточных контактов, что индуцирует реорганизацию подмембранного цитоскелета и «распластывание» эндотелиоцитов [16, 17]. В участках эндотелия, подвергающихся воздействию наибольшего потока крови, регистрируется максимальная плотность сиаловых кислот, которые определяют отрицательный заряд поверхности сосуда. Нейтрализация отрицательного заряда гликокаликса увеличивает сосудистую проницаемость [18]. Такой эффект вызывает удаление сиаловых кислот с эндотелия. Перфузия изолированных легких раствором фермента нейраминидазы, разрушающего остатки сиаловых кислот гликокаликса, приводит к 8-кратному повышению

проницаемости легочных капилляров с развитием отека легкого [19].

Эндотелиальный гликокаликс очень уязвим и способен разрушаться при воздействии гипоксии, гипергликемии, медиаторов воспаления. Быструю (в течение 6 ч) деструкцию эндотелиального гликокаликса вызывает гипергликемия. При сахарном диабете гипергликемия индуцирует потерю гепарансульфата с поверхности эндотелиоцитов, что нарушает механотрансдукцию «напряжения сдвига» и, соответственно, NO-опосредованную саморегуляцию сосудистого тонуса [20]. Это определяет «фундаментальную разницу в механотрансдукции эндотелиальных клеток лиц, страдающих диабетом» [11]. При повреждении эндотелия в системном кровотоке появляются элементы гликокаликса, например, гепарансульфат и гиалуроновая кислота, что получило название «слушывающий стресс». Маркерами деструкции эндотелиального гликокаликса служат повышенный уровень в крови синдекана-1, глюкозаминогликанов типа гепарансульфата и гиалуроновой кислоты [21], что может быть выявлено с помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови пациентов.

Таким образом, эндотелий и его гликокаликс являются важнейшей частью системы саморегуляции состояния кровеносных сосудов в зависимости от особенностей потока крови. Нарушение функционирования эндотелия, дисбаланс синтеза эндотелием вазоконстрикторных и вазодилатирующих веществ, прокоагулянтов и антикоагулянтов с формированием вазоконстрикторного, провоспалительного и протромботического фенотипа эндотелиоцитов определяется термином «эндотелиальная дисфункция». Важнейшим проявлением и результатом эндотелиальной дисфункции является ремоделирование тканей сосуда с усиленной пролиферацией гладких миоцитов и отложением внеклеточного матрикса [4]. Ведущим патогенетическим звеном в дисфункции эндотелия считают нарушение образования и биодоступности NO. Иногда эндотелиальную дисфункцию определяют как недостаточность образования эндотелиоцитами NO [14]. Среди причин дефицита NO в паракринной системе «эндотелиоцит – гладкий миоцит кровеносного сосуда» особое место занимает окислительный стресс. При окислительном стрессе наблюдается как снижение образования NO, так и усиление его связывания супероксид-анион-радикалом [22]. Взаимодействие NO с супероксид-анион-радикалом приводит к формированию агрессивного пероксинитрита, повреждающего эндотелий. В физиологических условиях в эндотелиальном гликокаликсе присутствует «заякоренная» за гепарансульфатные протеогликаны внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD, SOD3). Ее антиоксидантное действие должно обеспечить нейтрализацию АКМ и предотвращение их взаимодействия с NO [23]. Деструкция гликокаликса нарушает антиоксидантный потенциал эндотелия. Последующее АКМ-индуцированное повреждение митохондрий эндотелиоцитов усиливает эндотелиальную дисфункцию [24].

В отечественных и зарубежных библиографических базах имеются многочисленные научные обзоры,

освещающие функционирование эндотелия в физиологических и патологических условиях, механизмы эндотелиальной дисфункции и ее патогенетическую роль в развитии различных видов патологии человека [11, 12, 18, 25–28]. Одним из наиболее актуальных, в связи с нерешенной проблемой эффективного лечения новой коронавирусной инфекции, мы считаем вопрос о роли эндотелия в системном воспалительном ответе организма. По мнению W. C. Aird et al. [29], эндотелий играет ключевую роль в патогенезе системного воспаления. Анализ этой проблемы посвящены дальнейшие разделы предлагаемого обзора литературы.

Роль эндотелия в реакции организма на системное воспаление

Роль эндотелия в механизмах воспаления в организме двояка и зависит от характера воспалительного процесса. Локальное воспаление – это защитная физиологическая реакция организма на повреждающий фактор, реализуемая через комплекс сосудистых и клеточных реакций. При локальном воспалении действие повреждающих провоспалительных факторов и медиаторов воспаления осуществляется с базального полюса эндотелиоцитов через базальную мембрану, которая может обеспечить «фильтрацию» повреждающих факторов. Реакция эндотелиоцитов на локальное воспаление имеет физиологически регулируемый характер и направлена на элиминацию патогена, восстановление тканевого гомеостаза [30].

При системном воспалении эндотелиоциты оказываются под влиянием многочисленных провоспалительных факторов, циркулирующих в крови и действующих на апикальную поверхность эндотелия. Гликокаликс эндотелиоцитов может в некоторой степени выполнять роль «фильтра», но, будучи очень уязвимым, быстро истончается и теряет свою защитную роль. При действии системного воспаления, независимо от локализации первичного очага, из-за циркуляции провоспалительных цитокинов и БАВ происходит генерализованное повреждение гликокаликса эндотелиоцитов. Концентрация провоспалительных цитокинов при системном воспалении является определяющим фактором в развитии эндотелиопатии, выраженность которой зависит от особенностей участка сосудистого русла. Например, эндотелий легочных капилляров особенно уязвим к воздействию системного воспаления из-за высокой проницаемости и значительной экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [31]. Таким образом, эндотелий – это наиболее «страдающая» от воздействия системного воспаления структура организма. Вместе с тем сами эндотелиоциты могут выступать в роли источника медиаторов системного воспаления, поддерживая патологический процесс, что позволяет говорить об «иммунных функциях» эндотелия [26].

Повышенная проницаемость сосудистой стенки является ключевым патогенетическим звеном системного воспаления. «Избыточный» неконтролируемый иммунный ответ при системном воспалении приводит к повышенной проницаемости межклеточных контактов эндотелиоцитов с последующим

развитием отеков и гиповолемии [32]. Некоторые медиаторы воспаления, такие как гистамин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерлекин-1 (ИЛ-1), повышают проницаемость эндотелия благодаря уменьшению на мембране эндотелиоцитов количества молекул VE-кадгерина, обеспечивающих межклеточное взаимодействие. Механизм эффекта включает в себя активацию Src-семейства тирозинкиназ, которые фосфорилируют VE-кадгерин; интернализацию молекул кадгерина и уменьшение взаимодействия эндотелиоцитов [33, 34]. Усилению парацеллюлярного транспорта через эндотелий также способствует увеличение межклеточных промежутков из-за перестройки цитоскелета клеток и изменения их формы под влиянием провоспалительных цитокинов [35].

Острое системное воспаление приводит к быстрому повышению проницаемости эндотелия, в то время как хроническое системное воспаление индуцирует ремоделирование микроциркуляторного русла с изменением фенотипа эндотелиоцитов («дырявый» эндотелий) и формированием эндотелиальной дисфункции [36].

Значимую роль в повышении эндотелиальной проницаемости при системном воспалительном ответе играет система белков ангиопоэтинов. Ангиопоэтин-1 является эндогенным агонистом рецептора Tie2, который локализуется на эндотелиоцитах. В физиологических условиях взаимодействие ангиопоэтина-1 с Tie2 поддерживает нормальное функционирование эндотелия [37]. Внутриклеточная регуляторная ось «ангиопоэтин 1/Tie2» определяет функционирование межклеточных контактов эндотелиоцитов и целостность эндотелиального барьера [38]. Под влиянием провоспалительных цитокинов эндотелиоциты начинают активно продуцировать ангиопоэтин-2, который нарушает взаимодействие ангиопоэтина-1 с Tie2 [39]. В результате повреждается взаимодействие эндотелиоцитов. Кроме того, описана способность ангиопоэтина-2 индуцировать секрецию гепариназы с повреждением гликокаликса эндотелиоцитов. Все это повышает проницаемость эндотелиального барьера [40]. У пациентов с сепсисом, уже через несколько часов после начала септического состояния, на фоне снижения уровня ангиопоэтина-1 регистрируется повышение уровня ангиопоэтина-2 в крови в 100–200 раз. Соотношение концентрации ангиопоэтин-2/ангиопоэтин-1 считают одним из наиболее чувствительных прогностических критериев течения сепсиса [41].

Еще одним эндогенным БАВ, влияющим на функции эндотелия при системном воспалении, является 52-аминокислотный пептид аденомедуллин. Его плазменная концентрация значительно повышается у пациентов с сепсисом [42]. Аденомедуллин синтезируется эндотелиоцитами под воздействием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α , а также под влиянием липополисахаридов бактерий. Роль аденомедулина при системном воспалении, скорее, защитная. Мыши, не способные синтезировать аденомедуллин из-за генетического дефекта, характеризуются повышенной сосудистой проницаемостью [43]. В экспериментальной модели сепсиса введение аденомедулина снижает проницаемость

эндотелия и повышает выживаемость подопытных животных [44].

Прокальцитонин, наряду с аденомедуллином, может считаться ранним биомаркером бактериального системного воспаления, при котором имеют место эктопический синтез прокальцитонина во многих тканях [45] и, вследствие этого, повышение концентрации в крови пациентов. Прокальцитонин оказывает прямой цитотоксический эффект на эндотелиоциты [46]. Выявлена способность прокальцитонина индуцировать фосфорилирование VE-кадгерина Src-тирозинкиназами с нарушением межклеточных контактов эндотелия и резким повышением сосудистой проницаемости. Введение экспериментальным животным прокальцитонина в дозах, создающих концентрацию вещества, аналогичную его уровню в крови пациентов с сепсисом (10 нг/мл), вызывает повышение сосудистой проницаемости с развитием отека легких [47]. При системном воспалении наблюдается повышение плазменного уровня такого маркера повреждения эндотелия, как вазоконстриктор эндотелин-1 (ЭТ-1) [48]. Провоспалительный цитокин интерферон- γ повышает образование ЭТ-1, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [49].

Системная воспалительная реакция всегда сопровождается окислительным стрессом – усилением генерации АКМ и ослаблением факторов антиоксидантной защиты. Это обусловлено тесной связью в эндотелиоцитах внутриклеточного сигнального пути ответа на провоспалительные стимулы с митохондриями как основными источниками АКМ [50]. При этом ухудшается биодоступность NO за счет его связывания с избыточно образующимися АКМ [51–53]. Взаимодействие NO и АКМ приводит к появлению крайне «агрессивного» пероксинитрита, который усугубляет воспалительные изменения в эндотелии; повышает адгезию нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию, индуцирует агрегацию тромбоцитов [3]. Сочетание эндотелиальной дисфункции и системного воспаления приводит к уменьшению чувствительности к антитромбоцитарным лекарственным средствам и сниженной эффективности антиагрегантной терапии у пациентов [54].

Уменьшение толщины гликокаликса эндотелия является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом [6]. О разрушении гликокаликса эндотелия при сепсисе говорит повышение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в плазме крови [55] и моче пациентов [56]. У пациентов с сепсисом в сыворотке крови выявляют повышение концентрации специфического компонента эндотелиального гликокаликса – синдекана-1. Причем уровень синдекана-1 коррелирует с тяжестью состояния пациентов и летальностью [57]. Возникающая при системном воспалительном ответе дегградация гепарансульфата гликокаликса приводит к образованию его фрагментов, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с нейротрофином BDNF (brain-derived neurotrophic factor), вызывая когнитивные расстройства [58], характерные для многих видов системной патологии. Уменьшение толщины гликокаликса эндотелия при воспалении открывает молекулы адгезии на

мембране эндотелиоцитов для лейкоцитов и облегчает их трансэндотелиальную миграцию [59]. Экспрессия находящихся на эндотелиоцитах молекул-активаторов адгезии лейкоцитов (селектины, ICAM-1, VCAM-1) увеличивается под действием провоспалительных цитокинов [60], что «способствует лейкоцитарному роллингу и перемещению их в ткани, тем самым увеличивая воспалительный ответ» [3].

Активированные при системном воспалительном ответе нейтрофилы оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиоциты. Кроме того, нейтрофилы способны образовывать внеклеточные «нейтрофильные ловушки» (NETs), которые индуцируют эндотелиопатию. В состав NETs входят внеклеточные гистоны, являющиеся DAMP (damage-associated molecular patterns) – активаторами Toll-like-рецепторов (TLR) на мембранах эндотелиоцитов [61]. Эндотелиоциты способны распознать циркулирующий DAMP с помощью TLR и инициировать систему врожденного иммунного ответа [62]. При этом невысокие концентрации NETs через TLR 4-го типа стимулируют выделение эндотелиоцитами провоспалительных цитокинов [63], что приводит к дальнейшему усилению воспалительного ответа по принципу положительной обратной связи. С повышением концентрации NETs происходит их взаимодействие уже с двумя типами TLR на мембране эндотелиоцитов: с TLR 2-го типа и TLR 4-го типа. Это усугубляет эндотелиопатию с усилением адгезии и агрегации тромбоцитов [61]. Более того, NETs способны формировать поры в мембране эндотелиоцитов, приводя к входу в клетки ионов Ca и гибели эндотелиоцитов [64]. Повреждающее влияние на эндотелий оказывают также ферменты, входящие в состав NETs. Особую роль при этом играют матриксные металлопротеиназы (MMP-2 и MMP-9) [65].

Таким образом, системное воспаление, активация процесса образования «нейтрофильных ловушек» и эндотелиопатия – это связанные процессы, усиливающие друг друга и формирующие порочный круг. Показано, что ингибиторы TLR4 предотвращают воздействие NETs на эндотелиоциты и улучшают прогноз при сепсисе [66]. Интересно, что ингибирующее влияние на NETs оказывают низкие дозы гепарина (250 ед./кг), в то время как высокие концентрации гепарина могут, напротив, активировать «нейтрофильные ловушки» [67].

Генерализованное нарушение барьерной функции эндотелия при системном воспалительном ответе приводит к отеку тканей, повышению интерстициального гидростатического давления, что затрудняет обменные процессы в микрососудистом русле [68], усугубляет гипоксию и окислительный стресс. Работает «порочный круг» причинно-следственных связей: воспаление повреждает эндотелий, который поставляется медиаторы воспаления, провоспалительные цитокины. «Деградация гликокаликса медиаторами воспаления является лишь триггером дальнейших воспалительных процессов, запускающих и поддерживающих потенциально разрушительный механизм обратной связи» [69]. Сочетание системного воспаления с эндотелиальной дисфункцией считают потенцирующими друг друга факторами, приводящими к ремоделирова-

нию кровеносных сосудов (замещению эластических волокон сосудистой стенки коллагеновыми), увеличению жесткости сосудистой стенки [70].

Эндотелий может вовлекаться в системный воспалительный ответ не только вторично, за счет циркулирующих провоспалительных агентов. Эндотелиоциты являются «мишенью» для большинства вирусов – герпесвирусов, аденовирусов, вирусов кори и парагриппа, цитомегаловирусов, SARS-CoV-2 и др. [69]. Вирусы «используют» гликозаминогликаны гликокаликса эндотелиоцитов (прежде всего, сиаловые кислоты) для прикрепления к клеточной поверхности [71, 72]. Это определяет особую роль эндотелия в патогенезе вирусных заболеваний. Вирус-инфицированные эндотелиоциты могут быть первичными источниками провоспалительных агентов, инициируя системный воспалительный ответ.

Эндотелиопатия в патогенезе COVID-19

Роли повреждения эндотелия в патогенезе новой коронавирусной инфекции посвящены многочисленные обзоры научной литературы, число которых по запросу «COVID-19 и эндотелиальная дисфункция (COVID-19 and endothelial dysfunction)» за 2020–2022 гг. в библиографической базе данных Pubmed составляет 480 публикаций. Поэтому мы хотели бы отметить некоторые, наиболее важные, с нашей точки зрения, аспекты состояния эндотелия при COVID-19.

SARS-CoV-2 связывается с молекулой ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), который присутствует на эндотелиоцитах. Связь SARS-CoV-2 с АПФ2 на мембране возможна только в присутствии гепарансульфата – одного из основных компонентов гликокаликса эндотелиоцитов [73]. Именно гепарансульфат в этом взаимодействии выполняет функцию адгезивной молекулы [74].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ2 на эндотелиоцитах ингибирует активность этого фермента. Дефицит АПФ2 приводит к нарушению трансформации ангиотензина II в ангиотензин-1–7. Одна из функций ангиотензина-1–7 – через специфические рецепторы снижать активность внутриклеточного сигнального пути воспалительного ответа, т. е. оказывать противовоспалительный эффект [50]. При COVID-19 нарушается соотношение ангиотензин-2/ангиотензин-1–7: имеет место значительное повышение концентрации провоспалительного ангиотензина-2 («ангиотензиновый шторм») и уменьшение количества противовоспалительного ангиотензина-1–7. Таким образом, при COVID-19 провоспалительная направленность функционирования организма предопределена особенностями рецепторного сигнального пути.

Вирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает клетки сосудистого эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая гибель эндотелиоцитов и эндотелиопатию [75]. При аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, в эндотелиальных клетках выявляют вирусные структуры [76]. Повреждение эндотелия считают ключевым патогенетическим механизмом COVID-19. Тяжелое течение COVID-19 сопровождается генерализованным разрушением эндотелиального гликокаликса. При этом

увеличивается гепараназная активность плазмы крови. Растворенный в плазме гепарансульфат проявляет свойства DAMP-молекул, запуская через TLR эндотелиоцитов воспалительный ответ [77].

Вовлеченность эндотелия в жизнедеятельность любого органа и ткани определяет многочисленность мишеней новой коронавирусной инфекции. У пациентов с COVID-19 наблюдается повышенное количество эндотелиоцитов, циркулирующих в кровотоке вследствие повреждения и потери связи с базальной мембраной [78]. Циркулирующие эндотелиоциты, инфицированные SARS-CoV-2, могут способствовать дальнейшей генерализации инфекции. В физиологических условиях немногочисленные погибшие эндотелиальные клетки удаляются кровотоком и быстро заменяются регенерированными эндотелиальными клетками. При COVID-19 повреждение эндотелия происходит генерализованно и очень быстро, значительно опережая процесс восстановления [78]. Нарушение целостности эндотелиальной выстилки способно снизить эффективность саморегуляции сосудистого тонуса, связанной с выработкой NO и других БАВ. Более того, разрушение эндотелиального барьера позволяет агрегирующимся тромбоцитам приближаться к гладкомышечным клеткам сосудов и вызывать сокращение последних посредством высвобождения тромбоксана A₂ и серотонина. Запускается тромбоцитарно-сосудистая фаза гемостаза, приводящая к образованию характерных для COVID-19 микротромбов. Эндотелиоциты, инфицированные SARS-CoV-2, характеризуются высокой экспрессией фактора фон Виллебранда (vWF) [79]. Это способно не только увеличить риск тромбоза, но и индуцировать гипервоспалительный ответ, так как vWF повышает адгезию лейкоцитов к эндотелию.

Сформировался взгляд на COVID-19 как на эндотелиопатию, индуцирующую системное воспаление, «цитокиновый шторм», оксидативный стресс и коагулопатию, а, следовательно, определяющую характер течения заболевания, развитие мультиорганной недостаточности, летальность [80]. Поэтому пациенты, имеющие коморбидный фон с эндотелиальной дисфункцией (ожирение, гипертония, сахарный диабет), имеют риск наиболее тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [81]. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении связано с нарушенным метаболизмом жировой ткани и инсулинорезистентностью, которые определяют измененное высвобождение адипоцитокинов, искаженный иммунный ответ с формированием системного воспаления [82]. По данным литературы [83], ожирение сопровождается повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8. 84 % лиц с избыточной массой тела или ожирением имеют признаки эндотелиальной дисфункции. Сочетание иммунологического дисбаланса, эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтной направленности гемостаза, характерные для ожирения, создают крайне неблагоприятный коморбидный фон для течения новой коронавирусной инфекции.

Интересно, что тяжесть течения COVID-19 имеет низкую корреляцию с уровнем «вирусной нагрузки»

[84] и в большей степени зависит от выраженности «цитокинового шторма» как проявления неадекватной системной воспалительной реакции [50]. Воспалительный ответ сопровождается выработкой цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IP-10, IFN- γ , MCP-1, MIP 1- α , фактора роста гепатоцитов (HGF), ФНО- α и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)), уровни которых коррелируют с тяжестью состояния пациентов и оцениваются, как аномально высокие [83, 85–87]. Применение антител, нейтрализующих ФНО- α и интерферон- γ , повышает выживаемость животных во время «цитокинового шторма» при COVID-19 [88]. Выработка цитокинов и формирующийся «цитокиновый шторм» усугубляют дегенерацию эндотелиоцитов и активируют каспазо-зависимый апоптоз и некроптоз эндотелиоцитов [75, 89]. Эндотелиопатия малого круга кровообращения с резким усилением сосудистой проницаемости является важной частью патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [50].

Маркеры системного воспаления, описанные выше, участвуют в патогенезе COVID-19. Так, высокий уровень ангиопоэтина-2 зарегистрирован у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии [90]. Отмечено, что уровень ангиопоэтина-2 у пациентов имеет сильную положительную корреляцию с острым респираторным дистресс-синдромом и прогрессирующим сепсисом и определяет риски летальности. Высокий уровень ангиопоэтина-2 у пациентов с COVID-19 – прямое показание для госпитализации в отделение интенсивной терапии [90].

Прокальцитонин является ранним маркером не только системного бактериального воспаления. Повышение концентрации прокальцитонина у пациентов с COVID-19 сопровождается 5-кратным повышением риска тяжелого течения инфекции [91] и может быть показателем тяжести состояния пациентов [92].

Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует длительную эндотелиопатию, регистрируемую длительное время после элиминации вируса из организма. Повышенный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяется у пациентов не только в острой фазе COVID-19 [77], но и у реконвалесцентов [93]. О долгосрочной эндотелиальной дисфункции свидетельствуют высокие концентрации эндотелина-1 в крови пациентов через 3 месяца после COVID-19 [94].

Имеются указания на важнейшую роль в патогенезе «long COVID-19» повреждения митохондрий эндотелиоцитов и связанного с этим тяжелого и длительного окислительного стресса. Причиной развития «хронического» окислительного стресса может быть нарушение работы митохондрий при COVID-19: повреждение работы электронной цепи митохондрий, уменьшение образования АТФ, «энергетический голод» клетки, а также генерация избытка АКМ эндотелиоцитами [50]. АКМ через особый внутриклеточный сигнальный путь (редокс-сигнализацию) активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который индуцирует образование провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [95].

Таким образом, при COVID-19 за счет многочисленных положительных обратных связей формируется самоусиливающаяся патологическая функциональная система, приводящая к эндотелиопатии и системному воспалительному ответу чрезвычайной повреждающей силы.

Причиной смерти в более поздние сроки болезни COVID-19 пациентов, преодолевших «цитокиновый шторм» и воспалительную гиперреакцию, нередко становятся тяжелые бактериальные инфекции, характеризующиеся крайне низкой эффективностью антибактериальной терапии. Обобщая имеющиеся гипотезы, можно предположить, что, наряду с ДВС-синдромом, который является «коагулопатией потребления», при COVID-19 развивается «иммунопатия потребления». По мнению Ю. Л. Шевченко и др. [69], виремия может быть «инициализирующим фактором, запускающим каскад изменений, который в присутствии транзиторной бактериемии приводит к фиксации бактерий на подготовленном и „взрыхленном“ эндотелии».

Есть ли возможность защитить эндотелий при новой коронавирусной инфекции и тем самым нивелировать возможность ее тяжелого течения? Защитным эффектом от воспалительного повреждения эндотелия обладают некоторые алиментарные антиоксиданты, например, ресвератрол и кверцетин [96]. В эксперименте было показано, что эндотелийпротективное действие ресвератрола связано с повышением активности eNOS [97]. Ингаляционный анестетик севофлуран оказывает протективный эффект при гипоксическом поражении эндотелиального гликокаликса [98]. Ответную реакцию эндотелиоцитов на воспалительный процесс подавляет сулодексид – комбинация двух природных гликозаминогликанов. Это вещество восстанавливает целостность эндотелия, отрицательный заряд и толщину эндотелиального гликокаликса [69]. Уменьшить разрушение гликокаликса эндотелия можно введением альбумина [99] и глюкокортикоидов [100]. Защитный эффект на эндотелиальный гликокаликс оказывает гепарин, который действует как гепараназный ингибитор. Кофактор гепарина антитромбин-3 уменьшает воспаление и защищает гликокаликс эндотелия от энзиматической деградации [101]. Таким образом, учитывая значимую роль эндотелиопатии в патогенезе COVID-19, есть основания надеяться, что лекарственные средства, обладающие эндотелийпротективным эффектом, способны уменьшить риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и нивелировать проявления long-COVID.

Заключение

Эндотелий, как избирательно проницаемый барьер между кровью и тканевым компартментом в микроциркуляторном русле, является важнейшим участником защитного процесса локального воспаления. Однако при генерализации воспаления возникающая эндотелиопатия замыкает порочный круг, являясь и следствием системного воспаления, и причиной его пролонгирования и усиления. Полифункциональность эндотелия определяет многофакторные последствия его повреждения. Возникают нарушения базовых про-

цессов жизнедеятельности организма – оптимального кислородного обеспечения тканей и органов, регуляции тонуса кровеносных сосудов и агрегатного состояния крови. Процесс приобретает дезадаптивный патологический характер и способен привести к гибели организма. Наиболее демонстративно связь эндотелиопатии и системного воспаления проявилась в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Повреждение эндотелия непосредственно обуславливает механизмы тяжелого течения COVID-19 с развитием «цитокинового шторма» и коагулопатии. Эффективным подходом к профилактике тяжелых форм COVID-19 может быть раннее выявление повреждения эндотелия регистрацией в крови пациентов маркеров распада эндотелиального гликокаликса, таких как синдекан-1, глюкозаминогликаны типа гепарансульфата и гиалуроновая кислота, а также введение в схемы лечения пациентов лекарственных средств с эндотелийпротективным действием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Эндотелий: функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с. [Lupinskaya ZA, Zarif'yan AG, Gurovich TT, Shleifer SG. Endothelium. Function and dysfunction. Bishkek, Kyrgyz State Medical Academy, 2008:373. (In Russ.)].
2. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R-P, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update // Int. J. Mol. Sci. 2019;(20):4411. Doi: 10.3390/ijms20184411.
3. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro / П. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. В. Короткова, Н. Д. Мжаванадзе // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 22–32. [Kalinin RE, Suchkov IA, Korotkova NV, Mzhavanadze ND. The research of the molecular mechanisms of endothelial dysfunction in vitro // Genes & Cells. 2019;14(1):22–32. (In Russ.)]. Doi: 10.23868/201903003.
4. Marti CN, Gheorghiadu M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2012;(60):1455–1469. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.082.
5. Kant S, Sellke F, Feng J. Metabolic regulation and dysregulation of endothelial small conductance calcium activated potassium channels // Eur. J. Cell. Biol. 2022; 101(2):151208. Doi: 10.1016/j.ejcb.2022.151208.
6. Beurskens DM, Bol ME, Delhaas T, van de Poll MC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GA, Sels JE. Decreased endothelial glycocalyx thickness is an early predictor of mortality in sepsis // Anaesth Intensive Care. 2020; 48(3):221–228. Doi: 10.1177/0310057X20916471.
7. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential. // Cardiovasc. Res. 2010;87(2):300–310. doi: 10.1093/cvr/cvq137.
8. Турашев А. Д., Максименко А. В. Эндотелиальный гликокаликс в функционировании микроциркуляторного русла // Кардиолог. вестн. – 2009. – № 2. – С. 59–65. [Turashv AD, Maksimenko AV. Endothelial glycocalyx in the functioning of the microcirculatory bed // Kardiologicheskij vestnik. 2009;4(2(16)):59–65. (In Russ.)]. ID: 20148792.
9. Yuan SY, Rigor RR. Regulation of endothelial barrier function. Colloquium Series on Integrated Systems Physiol-

ogy // *From Molecule to Function*. 2011;(146). Doi: 10.4199/CO0025ED1V01Y201101ISP013.

10. Suzuki A, Tomita H, Okada H. Form follows function: The endothelial glycocalyx // *Transl Res*. 2022;(247):158–167. Doi: 10.1016/j.trsl.2022.03.014.

11. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, Т. Ю. Черняго // *Вестн. национального медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова*. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 107–112. [Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG, Chernyago TYu. Endothelial glycocalyx in ensuring the functioning of the cardiovascular system // *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(1):107–112. (In Russ.)]. Doi: 10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019.

12. Максименко А. В., Турашев А. Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2011. – № 2. – С. 4–17. [Maksimenco AV, Turashev AD. Functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology conditions // *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;(2):4–17. (In Russ.)]. ID: 16259946.

13. Jin ZG, Ueba H, Tanimoto T, Lungu AO, Frame MD, Berk BC. Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase // *Circ. Res*. 2003;(93):354–363. Doi: 10.1161/01.RES.0000089257.94002.96.

14. Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, Dejana E, Schultz DA, Engelhardt B, Cao G, DeLisser H, Schwartz MA. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress // *Nature*. 2005;437(7):426–431. Doi: 10.1038/nature03952.

15. Opal SM, van der Poll T. Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock. // *J. Intern. Med*. 2015;(277):277–293. Doi: 10.1111/joim.12331.

16. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signaling // *J. Cell. Mol. Med*. 2017;21(8):1457–1462. Doi: 10.1111/jcmm.13081.

17. Власов Т. Д., Лазовская О. А., Шиманьски Д. А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – № 1. – С. 5–16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, Nesterovich II, Shaporova NL. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):5–16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.

18. Kolářová H, Vítěček J, Černá A, Černík M, Příbyl J, Skládal P, Potěšil D, Ihnatová I, Zdráhal Z, Hampl A, Klinke A, Kubala L. Myeloperoxidase Mediated Alteration of Endothelial Function Is Dependent on Its Cationic Charge // *Free Radic. Biol. Med*. 2021;(162):14–26. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.008.

19. Cioffi DL, Pandey S, Alvarez DF, Cioffi EA. Terminal sialic acids are an important determinant of pulmonary endothelial barrier integrity // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2012;302(10):1067–1077. Doi: 10.1152/ajplung.00190.2011.

20. Lopez-Quintero SV, Cancel LM, Pierides A, Antonetti D, Spray DC, Tarbell JM. High glucose attenuates shear-induced changes in endothelial hydraulic conductivity by degrading the glycocalyx // *PLoS One*. 2013;8(11):e78954. Doi: 10.1371/journal.pone.0078954.

21. Сокологорский С. В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. – 2018. – № 4. – С. 22–29. [Sokologorskiy SV. Glycocalyx – birth of a new clinical

paradigm // *The Russian journal of anaesthesiology and reanimatology*. 2018;(4):22–29. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/anaesthesiology.201804122.

22. Федина А. И., Старых Е. П., Путилина М. В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции // *Лечащий врач*. – 2015. – № 5. – С. 15. [Fedina AI, Staryh EP, Putilina MV, Staryh EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patient with chronic brain ischemia and the possibilities of its pharmacological correction // *Lechashchij vrach*. 2015;(5):15. (In Russ.)]. ID: 23405438.

23. Faraci FM, Didion SP. Vascular protection: Super-oxide dismutase isoforms in the vessel wall // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004;24(8):1367–1373. Doi: 10.1161/01.ATV.0000133604.20182.cf.

24. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, El Yazbi A, Pintus G, Eid AH. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(3):105. Doi: 10.31083/j.fbl2703105.

25. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клин. лаборатор. диагностика*. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov A.N., Tereshkina NE, Popiekhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(1):34–41. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.

26. Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – № 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.

27. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36(2):307–321. Doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

28. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications // *Angiology*. 2021;72(7):604–615. Doi: 10.1177/0003319720987752.

29. Aird WC. The Role of the Endothelium in Severe Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome // *Blood*. 2003; (101):3765–3777. Doi: 10.1182/blood-2002-06-1887.

30. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // *Сибир. мед. журн*. – 2008. – № 6. – С. 5–8. [Serebrennikova S, Seminsky I. The role of cytokines in the inflammatory process // *Siberian medical journal*. 2008;(6):5–8 (In Russ.)]. ID: 11717248.

31. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium // *Handb. Exp. Pharmacol*. 2006;(176, Pt 1):1–40. Doi: 10.1007/3-540-32967-6_1.

32. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid Overload, de-Resuscitation, and Outcomes in Critically Ill or Injured Patients: A Systematic Review with Suggestions for Clinical Practice // *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2014;(46):361–380. Doi: 10.5603/AIT.2014.0060.

33. Gavard J. Endothelial Permeability and VE-Cadherin: A Wacky Comradeship // *Cell Adhes. Migr*. 2014;(8):158–164. Doi: 10.4161/cam.29026.

34. Seynhaeve AL, Rens JA, Schipper D, Eggermont AM, Ten Hagen TL. Exposing endothelial cells to tumor necrosis factor- α and peripheral blood mononuclear cells damage endothelial integrity via interleukin-1ss by degradation of vascular endothelial-cadherin // *Surgery*. 2014;155(3):545–553. Doi: 10.1016/j.surg.2013.10.019.

35. Wettschreck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation // *Physiol. Rev.* 2019;(99):1467–1525. Doi: 10.1152/physrev.00037.2018.
36. Claesson-Welsh L, Dejana E, McDonald DM. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies // *Trends Mol. Med.* 2021;(27):314–331. Doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.
37. Koh GY. Orchestral Actions of Angiopoietin-1 in Vascular Regeneration // *Trends Mol. Med.* 2013;(19):31–39. Doi: 10.1016/j.molmed.2012.10.010
38. Ziegler T, Horstkotte J, Schwab C, Pfetsch V, Weinmann K, Dietzel S, Rohwedder I, Hinkel R, Gross L, Lee S, Hu J, Soehnlein O, Franz WM, Sperandio M, Pohl U, Thomas M, Weber C, Augustin HG, Fässler R, Deutsch U, Kupatt C. Angiopoietin 2 Mediates Microvascular and Hemodynamic Alterations in Sepsis // *J. Clin. Invest.* 2013;123(8):3436–3445. Doi: 10.1172/JCI66549.
39. Leligowicz A, Richard-Greenblatt M, Wright J, Crowley VM, Kain K.C. Endothelial Activation: The Ang/Tie Axis in Sepsis // *Front. Immunol.* 2018;(9):838. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00838.
40. Lukasz A, Hillgruber C, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, Pavenstädt H, Rovas A, Hesse B, Goerge T, Kümpers P. Endothelial Glycocalyx Breakdown Is Mediated by Angiopoietin-2 // *Cardiovasc. Res.* 2017;(11)3:671–680. Doi: 10.1093/cvr/cvx023.
41. Ong T, McClintock DE, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA, Liu KD. Ratio of Angiopoietin-2 to Angiopoietin-1 as a Predictor of Mortality in Acute Lung Injury Patients // *Crit. Care Med.* 2010;(38):1845–1851. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eaa5bf.
42. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Maggio G, Cavana M, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L et al. Circulating Biologically Active Adrenomedullin (Bio-ADM) Predicts Hemodynamic Support Requirement and Mortality During Sepsis // *Chest.* 2017;(152):312–320. Doi: 10.1016/j.chest.2017.03.035
43. Ochoa-Callejero L, Pozo-Rodríguez A, Martínez-Murillo R, Martínez A. Lack of Adrenomedullin in Mouse Endothelial Cells Results in Defective Angiogenesis, Enhanced Vascular Permeability, Less Metastasis, and More Brain Damage // *Sci. Rep.* 2016;(6):33495. Doi: 10.1038/srep33495.
44. Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, Dávid I, Dorenberg M, Adolphs J, Schmeck B, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin Reduces Vascular Hyperpermeability and Improves Survival in Rat Septic Shock // *Intensive Care Med.* 2007;(33):703–710. Doi: 10.1007/s00134-007-0561-y.
45. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;(86):396–404. Doi: 10.1210/jc.86.1.396.
46. Wagner N-M, Van Aken C, Butschkau A, Bierhansl L, Kellner P, Schleusener V, Seggewiss J, Vollmar B, Nöldge-Schomburg G, Roesner JP. Procalcitonin Impairs Endothelial Cell Function and Viability // *Anesth. Analg.* 2017;(124):836–845. Doi: 10.1213/ANE.0000000000001574.
47. Hellenenthal KEM, Brabenec L, Wagner NM. // *Cells.* 2022;11(12):1935. Doi: 10.3390/cells11121935.
48. Кулик Е. Г., Павленко В. И., Нарышкина С. В. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистой эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* – 2018. – № 67. – С. 31–36. [Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Association of arterial stiffness with markers of vascular endothelial dysfunction and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Bulletin physiology and pathology of respiration.* 2018;(67):31–36. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_5a9f273cb8bdc0.80232446.
49. Chrobak I, Lenna S, Stawski L, Trojanowska M. Interferon-gamma promotes vascular remodeling in human microvascular endothelial cells by upregulating endothelin (ET)–1 and transforming growth factor (TGF) beta2 // *J. Cell. Physiol.* 2013;228(8):1774–1783. Doi: 10.1002/jcp.24337.
50. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le N T. SARS-CoV-2 mediated endothelial dysfunction: the potential role of chronic oxidative stress // *Frontiers in Physiology.* 2021;(11):605–908. Doi: 10.3389/fphys.2020.605908.
51. Javanmard SH, Dana N. The effect of interferon gamma on endothelial cell nitric oxide production and apoptosis // *Adv. Biomed. Res.* 2012;(1):69. Doi: 10.4103/2277-9175.102973.
52. Lee KS, Kim J, Kwak SN, Lee Kwang S, Lee DK, Ha KS, Won MH, Jeoung D, Lee H, Kwon YG, Kim Y. Functional role of NF-kappaB in expression of human endothelial nitric oxide synthase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;448(1):101–107. Doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.079.
53. Carbone F, Montecucco F. Inflammation in arterial diseases. *IUBMB Life.* 2015;67(1):18–28. Doi: 10.1002/iub.1344.
54. Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Шулика В. Р. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегационные свойства тромбоцитов и их взаимосвязи у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2020. – № 1. – С. 22–28. [Pronko TP, Snezhitskiy VA, Shulika VR. Endothelial dysfunction, systemic inflammation, platelet aggregation properties and their relationship in patients with stable stenocardia // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(1):22–28. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28.
55. Nelson A, Berkestedt I, Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;(58):36–43. Doi: 10.1111/aas.12223.
56. Schmidt EP, Overdier KH, Sun X, Lin L, Liu X, Yang Y, Ammons LA, Hiller TD, Suflita MA, Yu Y, Chen Y, Zhang F, Burlew CC, Charles LE, Douglas IS, Linhardt RJ. Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;(194):439–49. Doi: 10.1164/rccm.201511-2281OC.
57. Ostrowski SR, Găini S, Pedersen C, Johansson PI. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study // *J. Crit. Care.* 2015;30(1):90–96. Doi: 10.1016/j.jcrc.2014.10.006.
58. Hippensteel JA, Anderson BJ, Orfila JE, McMurtry SA, Dietz RM, Su G, Ford JA, Oshima K, Yang Y, Zhang F, Han X, Yu Y, Liu J, Linhardt RJ, Meyer NJ, Herson PS, Schmidt EP. Circulating heparan sulfate fragments mediate septic cognitive dysfunction // *J. Clin. Invest.* 2019;(129):1779–1784. Doi: 10.1172/JCI124485.
59. Lipowsky HH. The Endothelial Glycocalyx as a Barrier to Leukocyte Adhesion and its Mediation by Extracellular Proteases // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2012;40(4):840–848. Doi: 10.1007/s10439-011-0427-x.
60. Marechal X, Favory R, Joulin O, Montaigne D, Hasoun S, Decoster B, Zerimech F, Neviere R. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress // *Shock.* 2008;29(5):572–576. Doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.
61. Yang X, Li L, Liu J, Lv B, Chen F. Extracellular histones induce tissue factor expression in vascular endothelial cells via TLR and activation of NF-κB and AP-1 // *Thromb. Res.* 2016;(137):211–218. Doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.012.

62. Henneke P, Golenbock DT. Innate Immune Recognition of Lipopolysaccharide by Endothelial Cells // *Crit. Care Med.* 2002;(30):S207–S213. Doi: 10.1097/00003246-200205001-00006.
63. Aldabbous L, Abdul-Salam V, McKinnon T, Duluc L, Pepke-Zaba J, Southwood M, Ainscough AJ, Hadinnapola C, Wilkins MR, Toshner M, Wojciak-Stothard B. Neutrophil Extracellular Traps Promote Angiogenesis: Evidence from Vascular Pathology in Pulmonary Hypertension // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;(36):2078–2087. Doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307634.
64. Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng Z, Jing S, Su D, Liu Z, Lane S, Welters I, Wang G, Toh C-H. Circulating Histones Are Major Mediators of Cardiac Injury in Patients with Sepsis // *Crit. Care Med.* 2015;(43):2094–2103. Doi: 10.1097/CCM.0000000000001162.
65. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2 // *Ann. Rheum. Dis.* 2015;(74):1417–1424. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837.
66. Schattner M. Platelet TLR4 at the crossroads of thrombosis and the innate immune response // *J. Leukoc. Biol.* 2019;(105):873–880. Doi: 10.1002/JLB.MR0618-213R
67. Sun Y, Chen C, Zhang X, Wang S, Zhu R, Zhou A, Chen S, Feng J. Heparin improves alveolarization and vascular development in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia by inhibiting neutrophil extracellular traps // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;(522):33–39. Doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.041.
68. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and Endothelial Permeability // *N. Engl. J. Med.* 2010;(363):689–691. Doi: 10.1056/NEJMcibr1007320.
69. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. Эндотелий как мишень патологического воздействия вирусной инфекции // *Вестн. Нац. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова.* – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 11–16. [Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG. Endothelium as a target of pathological effects of viral infection // *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2022;17(2):11–16. (In Russ.)]. Doi: 10.25881/20728255_2022_17_2_11.
70. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа // *Рос. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 32–36. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes // *Russ J Cardiol.* 2018;4(156):32–36. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
71. Stencel-Baerenwald JE, Reiss K, Reiter DM, Stehle T, Dermody TS. The sweet spot: defining virus-sialic acid interactions // *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(11):739–749. Doi: 10.1038/nrmicro3346.
72. Wasik BR, Barnard KN, Parrish CR. Effects of sialic acid modifications on virus binding and infection // *Trends Microbiol.* 201;24(12):991–1001. Doi: 10.1016/j.tim.2016.07.005.
73. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, Jiang C. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans // *PLoS ONE.* 2011;6(9):e23710. Doi: 10.1371/journal.pone.0023710.
74. Milewska A, Zarebski M, Nowak P, Stozek K, Potempa J, Pyrc K. Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells // *J Virol.* 2014;88(22):13221–13230. Doi: 10.1128/JVI.02078-14.
75. Черкашин Д. В. «Скованные одной цепью, связанные одной целью»: что является первичным в развитии тромботических осложнений при COVID-19 – механизмы воспаления или повреждение эндотелия? // *Известия Рос. Военно-мед. акад.* – 2021. – Т. 40, № 3. – С. 45–49. [Cherkashin DV. «Bonded by one chain, related to one purpose»: what is primary in the development of thrombotic complications in COVID-19 – mechanisms of inflammation or endothelium damage? // *Izvestia of the russian military medical academy.* 2021;40(3):45–49. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/rmmar76904.
76. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *New England Journal of Medicine.* 2020;383(2):120–128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
77. Simon Davis DA, Parish CR. Heparan sulfate: a ubiquitous glycosaminoglycan with multiple roles in immunity // *Front Immunol.* 2013;(4):470. Doi: 10.3389/fimmu.2013.00470.
78. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, Daviet F, Arnaud L, Brunet P, Hraiech S, Jourde-Chiche N, Koubi M, Lacroix R, Pietri L, Berda Y, Robert T, Degioanni C, Velier M, Papazian L, Kaplanski G, Dignat-George F. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID-19 // *J. Infect. Dis.* 2020;222(11):1789–1793. Doi: 10.1093/infdis/jiaa528.
79. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Inten. Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. Doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
80. Wadowski PP, Jilma B, Kopp CW, Ertl S, Gremmel T, Koppensteiner R. Glycocalyx as Possible Limiting Factor in COVID-19 // *Front. Immunol.* 2021;(12):607306. Doi: 10.3389/fimmu.2021.607306.
81. Fodor A, Tipericiu B, Login C, Orasan O, Lazar AL, Buchman C, Hanghici P, Sitar-Taut A, Suharoschi R, Vultur R, Cozma A. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;(2021):8671713. Doi: 10.1155/2021/8671713.
82. De Lorenzo A, Estato V, Castro-Faria-Neto HC, Tibirica E. Obesity-related inflammation and endothelial dysfunction in COVID-19: impact on disease severity // *J. Inflammation Research.* 2021;(14):2267–2272. Doi: 10.2147/JIR.S282710.
83. Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Adverse effects of long-term weight gain on microvascular endothelial function // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2018;12(5):452–458. Doi: 10.1016/j.orcp.2018.06.008.
84. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, Xiao W, Wang Y-N, Zhong M-H, Li C-H, Li G-C, Liu H-G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chin. Med. J.* 2020;133(9):1025–1031. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
85. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
86. Wang W, He J, Lie puyi, Huang Liyan, Wu S, Lin Eongping, Liu Xiaoqing. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-Infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospec-

tive analysis // *Intensive Care Crit. Care Med.* 2020. Doi: 10.1101/2020.02.26.20026989.

87. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020;(36):E005. Doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088.

88. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, Zheng M, Sundaram B, Banoth B, Malireddi RKS, Schreiner P, Neale G, Vogel P, Webby R, Jonsson CB, Kanneganti TD. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes // *Cell.* 2021;184(1):149–168.e17. Doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025.

89. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJS, O'Donnell JS. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy // *The Lancet Haematology.* 2020;7(8):e553–e555. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.

90. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, Khider N, Hadjadj J, Goudot G, Debuc B, Juvin P, Hauw-Berlemont C, Augy JL, Peron N, Messas E, Planquette B, Sanchez O, Charbit B, Gaussem P, Duffy D, Terrier B, Mirault T, Diehl JL. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients // *Angiogenesis.* 2020;23(4):611–620. Doi: 10.1007/s10456-020-09730-0. Epub 2020 May 27. PMID: 32458111

91. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2020;(505):190–191. Doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.

92. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(2):106051. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.

93. Chioh FW, Fong SW, Young BE, Wu KX, Siau A, Krishnan S, Chan YH, Carissimo G, Teo LL, Gao F, Tan RS, Zhong L, Koh AS, Tan SY, Tambyah PA, Renia L, Ng LF, Lye DC, Cheung C. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *Elife.* 2021;(10). Doi: 10.7554/eLife.64909.

94. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, Spronk HMH, Groh LA, Leentjens J, Janssen NAF, Netea MG, Thijssen DHJ, Hannink G, van Petersen AS, Warlé MC. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19 // *Thromb. Res.* 2022;(209):106–114. Doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.

95. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-kappaB signaling in inflammation // *Signal. Transduct. Target Ther.* 2017;(2): 17023.

96. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А. и др. Эпигенетические механизмы кардиопротекции: в фокусе – активация сиртуинов // *Архивъ внутренней медицины.* – 2021. – Т. 11, № 6 (62). – С. 424–432. [Aitbaev KA, Murkamilov IT, Murkamilova Zha, Kudaibergenova IO, Yusupov FA. Epigenetic Mechanisms of Cardioprotection: Focus is on Activation of Sirtuins // *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(6(62)):424–432. (In Russ.)]. Doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432.

97. Napoli C, Balestrieri ML, Sica V, Lerman LO, Crimi E, De Rosa G, Schiano C, Servillo L, D'Armiento FP. Beneficial effects of low doses of red wine consumption on per-

turbed shear stress-induced atherogenesis // *Heart Vessels.* 2008;23(2):124–133. Doi: 10.1007/s00380-007-1015-8.

98. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP, Rehm M, Conzen PF, Becker BF. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury // *Br. J. Anaesth.* 2010;104(4):414–421. Doi:10.1093/bja/aeq019.

99. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, Ko TC, Paredes A. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock // *Anesth. Analg.* 2011;112(6):1289–1295. Doi: 10.1213/ANE.0b013e318210385c.

100. Brettner F, Chappell D, Nebelsiek T, Hauer D, Schelling G, Becker BF, Rehm M, Weis F. Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019;71(1):59–70. Doi:10.3233/CH-180384.

101. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Crit. Care.* 2019;23(1):16. Doi:10.1186/s13054-018-2292-6.

Информация об авторах

Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор, исполняющий обязанности проректора по научной работе, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия; главный научный сотрудник, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия, e-mail: sazen@mail.ru, ORCID 0000-0002-8668-492X.

Жмеренецкий Константин Вячеславович – д-р мед. наук, доцент, исполняющий обязанности ректора, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, ORCID 0000-0002-6790-3146.

Животова Елена Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии с курсом оперативной хирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: elena-jivotova@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0924-1970.

Яковенко Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: irin-yakovenk@yandex.ru, ORCID 0000-0002-1862-0414.

Authors information

Sazonova Elena N. – MD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, prorector for International and Scientific Work, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia; chief researcher of the Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russia, e-mail: sazen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8668-492X.

Zhmerenetsky Konstantin V. – MD, Dr. of Sci. (Med.), docent, rector, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, ORCID 0000-0002-6790-3146.

Zhivotova Elena Yu. – MD, Dr. of Sci. (Med.), docent, Head of the Department Normal and Topography anatomy with a course of operative surgery, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: elena-jivotova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0924-1970.

Yakovenko Irina G. – MD, Cand. of Sci. (Med.), docent, associate professor of the Department of Pathological physiology, Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia, e-mail: irin-yakovenk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1862-0414.

УДК 616.127-005.4-085849.19-07:16-005
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24

Н. Н. СТРЕЛЬЦОВА, А. П. ВАСИЛЬЕВ

Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертонией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111
E-mail: sss@infarkta.net

Статья поступила в редакцию 16.05.22 г.; принята к печати 12.09.22 г.

Резюме

Введение. Большое значение факторов риска, в частности артериальной гипертонии (АГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), в развитии сердечно-сосудистых заболеваний делает весьма актуальным получение информации о характере изменения микроциркуляции (МЦ) – ключевого звена в процессе поддержания гомеостаза организма, под их сочетанным воздействием. **Цель** – оценить функциональное состояние микрососудистого русла кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с АГ и при сочетании АГ с гиперхолестеринемией. **Материалы и методы.** Исследованы 37 практически здоровых человек и 94 пациента с АГ 2–3-й степени, которые были разделены на 2 группы: 1-я – с уровнем ХСЛПНП $\leq 3,5$ ммоль/л ($n=35$) и 2-я – с уровнем ХСЛПНП $> 3,5$ ммоль/л ($n=59$). МЦ кожи предплечья исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии. Оценивали показатели базального кровотока, амплитудно-частотный спектр его колебаний, нутритивный кровоток, показатели окклюзионной пробы. **Результаты.** При анализе структуры ритмов колебаний кровотока выявлено статистически значимое снижение нормированных показателей их амплитуды в эндотелиальном и миогенном частотных диапазонах у пациентов с повышенным уровнем ХСЛПНП, по сравнению с пациентами 1-й группы, на 19,7 и 9,7 % ($p=0,045$) соответственно, что указывает на депрессию эндотелиальной функции и констрикцию прекапиллярного сегмента МЦ. Эти изменения сопровождаются снижением резерва микрососудистого кровотока на 9,1 % во 2-й группе пациентов ($p=0,044$), выраженной тенденцией к сокращению капиллярной перфузии и активизацией кровотока через артериоло-венулярные шунты. **Заключение.** У пациентов с сочетанием АГ и атерогенной гиперлипидемии выявлены более выраженные, по сравнению с пациентами с АГ, функциональные нарушения МЦ, характеризующиеся эндотелиальной дисфункцией, констрикцией прекапиллярного сегмента, снижением резервного потенциала тканевой гемоперфузии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, микроциркуляция кожи, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Стрельцова Н. Н., Васильев А. П. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертонией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):16–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24.

UDC 616.127-005.4-085849.19-07:16-005
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24

N. N. STRELTSOVA, A. P. VASILIEV

Functional state of skin microvascular bed according to laser doppler flowmetry in patients with arterial hypertension combined with hypercholesterolemia

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
111, Melnikaite str., Tyumen, Russia, 625026
E-mail: sss@infarkta.net

Received 16.05.22; accepted 12.09.22

Summary

Introduction. The great importance of risk factors, such as arterial hypertension (AH) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-H), for development of cardiovascular diseases, makes highly relevant to obtain the data of the nature of microcirculation (MC) changes that are a key link of maintaining homeostasis under their concomitant influence. **Aim** – to evaluate functional state of skin microvascular bed using laser Doppler flowmetry in patients with arterial hypertension (AH) and combined with hypercholesterolemia. **Materials and Methods.** The study involved 37 practically healthy volunteers and 94 patients with 2–3

stage of AH, which were divided into 2 groups: Gr.1 with LDL-CH level ≤ 3.5 mmol/l ($n=35$) and Gr.2 with LDL-H level >3.5 mmol/l ($n=59$). MC of the forearm skin was assessed by laser Doppler flowmetry. Parameters of basal blood flow, the amplitude-frequency spectrum of its fluctuations, nutritional MC, and parameters of occlusion test were evaluated. *Results.* Analyzing rhythm structure of blood flow fluctuations, statistically significant decrease in standardized parameters of their amplitude in endothelial and myogenic frequency ranges was revealed in patients with elevated LDL-CH levels compared to patients of Gr.1 by 19.7 % and 9.7 % ($p=0.045$), respectively, which indicated weakening of endothelial function and constriction of precapillary segment of MC. These changes were accompanied by decrease in reserve of microvascular blood flow by 9.1 % in Gr.2 of patients ($p=0.044$) with pronounced trend towards reduction of capillary perfusion and activation of blood flow through arterioleovenular shunts. *Conclusion.* More pronounced functional disorders of MC, characterized by endothelial dysfunction, constriction of precapillary segment, and decrease in reserve potential of tissue hemoperfusion were revealed in AH patients with atherogenic hyperlipidemia vs AH patients.

Keywords: arterial hypertension, hypercholesterolemia, skin microcirculation, laser Doppler flowmetry

For citation: Streltsova N. N., Vasiliev A. P. Functional state of skin microvascular bed according to laser doppler flowmetry in patients with arterial hypertension combined with hypercholesterolemia. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(4):16–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24.

Введение

Роль факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний хорошо известна. Среди широко распространенных и наиболее изученных факторов можно выделить артериальную гипертензию (АГ) и атерогенную гиперлипидемию, прежде всего повышенное содержание в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП). Наибольший вклад в преждевременную смертность населения России вносят АГ (35,5 %) и гиперхолестеринемия (23 %) [1]. При этом АГ увеличивает риск возникновения коронарных событий в 3–4 раза, гиперхолестеринемия – в 4 раза, а их сочетание приводит к возрастанию риска в 16 раз [2, 3]. В реализации негативного действия данных факторов ведущая роль принадлежит формированию дисфункции эндотелия, который в значительной степени определяет целостную работу всей системы кровообращения. Дисфункция эндотелия проявляется дисбалансом между гуморальными факторами, оказывающими защитное действие (оксид азота, гиперполяризующий эндотелиальный фактор, простагландин-PGI), и факторами, характеризующимися деструктивным влиянием на стенку сосуда (эндотелин-1, тромбосан-A2). Основную роль в функциональной деятельности эндотелия связывают с продукцией эндотелиоцитами оксида азота (NO). Гиперхолестеринемия и АГ подавляют синтез NO в сосудистой стенке, а также понижают его биодоступность, что усиливает реакцию сосуда на констрикторные агенты. Дефицит NO сопровождается активацией тромбоцитов, приводит к усилению процессов коагуляции и гиперпролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [4, 5]. Очевидно, что проявление эндотелиальной дисфункции, прежде всего, следует ожидать на уровне микрососудистого русла (МСР), ввиду того, что именно там сосредоточена большая часть эндотелия. Это, а также то обстоятельство, что МСР, являясь ключевым звеном в процессе поддержания гомеостаза организма, первым вовлекается в различные патологические процессы [6, 7], делает микрогемодикуляцию весьма информативным объектом изучения влияния факторов риска на развитие сердечно-сосудистой патологии и ее ранней диагностики. Имеется большое число работ, посвященных исследованию микроциркуляции (МЦ) при АГ, которые свидетельствуют

о нарушении функции и структурных сдвигах МСР, характеризующихся изменением размеров и формы капилляров, уменьшением их плотности, спастико-атоническим нарушением микрососудов, снижением скорости кровотока и т. д. [8–10]. Сравнительно немного работ посвящено изучению взаимосвязи уровня в крови атерогенных липопротеидов и функционального состояния МСР, а также сочетанного влияния на МЦ таких агрессивных факторов риска, как АГ и гиперхолестеринемия.

Использование для этой цели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) кожи, доступного в клинических условиях неинвазивного метода исследования, позволяет оценить функциональное состояние различных сегментов микроциркуляторного русла в их физиологической взаимосвязи благодаря применению амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока. Следует подчеркнуть, что микроциркуляторная картина кожи – наиболее частого объекта исследования МСР в клинике – ассоциирована с таковой в других органах, в частности в миокарде, что допускает использование кожи в качестве интегрального показателя МЦ [8, 11, 12].

Цель исследования – оценить функциональное состояние микрососудистого русла кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертензией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 94 пациента с АГ 2–3-й степени, мужского и женского пола (медиана возраста 54,5 [49,0; 61,0] года), проходивших обследование и лечение в Тюменском кардиологическом научном центре, и 37 практически здоровых человек обоего пола (медиана возраста – 47,0 [36,0; 51,0] года). В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, имеющие фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность выше 2-го функционального класса (NYHA), заболевания бронхо-легочной системы, анемию, сахарный диабет, а также лица, принимающие статины, так как последние могут оказать влияние на результаты исследования. Все пациенты получали гипотензивную терапию: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики. Обследование включало в себя

измерение артериального давления на руках, оценку антропометрических данных с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Исследование содержания в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) проводилось энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). Функциональное состояние МСР оценивали методом ЛДФ на аппарате «ЛАКК-02» (Россия) в утренние часы, в положении лежа на спине, в соответствии с существующими рекомендациями [13–15]. Световодный зонд фиксировали на тыльной поверхности левого предплечья, на 4 см проксимальнее шиловидного отростка в зоне Захарьина – Геда для сердца. Определяли уровень общей тканевой гемоперфузии (ПМ, перф. ед.), оценивали среднее колебание перфузии относительно потока крови (СКО – среднееквадратическое отклонение), указывающее на интенсивность функционирования регуляторных механизмов МЦ. Амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока анализировали с использованием метода вейвлет-преобразования. По максимальным амплитудам вазомоций в соответствующем частотном диапазоне выделяли активные (тонусформирующие) механизмы контроля кровотока – эндотелиальный (Аэ), нейрогенный (Ан), миогенный (Ам) – и пассивные факторы МЦ – дыхательный (Ад) и пульсовой (Ас). Амплитуды модуляций кровотока оценивали в условных перфузионных единицах (перф. ед.). С целью снижения влияния нестандартных условий проведения исследований использовалась нормировка амплитуд ритмов относительно средней модуляции кровотока $A/3\sigma$ [15]. Расчетным способом определяли показатель шунтирования кровотока ($ПШ=Ан/Ам$, ед.); показатель нутритивного кровотока ($М_{нутр}=ПМ/ПШ$, ед.), коррелирующий с плотностью капилляров [16]; миогенный тонус ($МТ=(СКО \cdot АД_{ср})/(Ам \cdot ПМ)$, ед., где $АД_{ср}$ – среднее артериальное давление), показатель, отражающий преимущественно тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров; нейрогенный тонус ($НТ=(СКО \cdot АД_{ср})/(Ан \cdot ПМ)$, ед.), дающий представление о функциональном состоянии мелких артериол [15]. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК, %) и показатель максимальной гемоперфузии в условиях реактивной гиперемии (ПМ_{макс}, перф. ед.), указывающий на выраженность структурной rareфикации микрососудистого русла [13].

По методу [13] определяли гемодинамические типы МЦ (ГТМ): нормоциркуляторный (НГТМ), гиперемический (ГГТМ), спастический (СГТМ), застойно-стазический (ЗГТМ).

Полученные результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7» (StatSoft, USA). Для анализа распределения полученных данных применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение почти всех изучаемых данных не соответствовало нормальному, для оценки различий показателей использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп.

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-й процентиль и 75-й процентиль. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$. Для сопоставления относительных показателей использовался критерий χ^2 . Представленное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Исследование было одобрено Комитетом по биометрической этике Тюменского кардиологического научного центра (протокол № 131 от 15.05.2017 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка параметров базального кровотока у пациентов с АГ демонстрирует статистически значимое снижение у них показателя тканевой гемоперфузии (ПМ) по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1).

Поскольку изменение величины ПМ обусловлено влиянием многих факторов, однозначно трактовать его физиологическое значение без дополнительных данных весьма затруднительно. Вместе с тем отсутствие статистически значимого различия между исследуемыми группами величины показателя средней модуляции колебаний кровотока (СКО) свидетельствует о том, что аналогичная интенсивность функционирования факторов контроля МЦ обеспечивает у пациентов с АГ меньшее кровенаполнение МСР, т. е. является менее продуктивной.

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока показал снижение у пациентов с АГ нормированных показателей амплитуды модуляций в миогенном частотном диапазоне ($Ам/3\sigma$) ($p=0,005$). Это указывает на повышение тонуса микрососудов прекапиллярного сегмента МСР, что находит подтверждение в статистически значимом ($p=0,01$) увеличении показателя миогенного тонуса (МТ). Окклюзионная проба продемонстрировала снижение у пациентов с АГ показателя резерва капиллярного кровотока (РКК) на 12,5 % ($p=0,05$) и сокращение тканевой перфузии в условиях реактивной гиперемии (ПМ_{макс}) на 17,4 % ($p=0,009$), что может быть обусловлено структурной rareфикацией микрососудов и согласуется с результатами исследования [13]. Констрикция прекапиллярных сфинктеров и разрежение МСР закономерно приводят к ограничению плотности капилляров. На последнее указывают более низкие значения у пациентов с АГ показателя $М_{нутр}$, по сравнению с групповыми данными здоровых ($p=0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что функциональное состояние МСР у пациентов с АГ отличается существенными изменениями, характеризующимися констрикцией сосудов прекапиллярного сегмента МЦ, уменьшением плотности капилляров и ограничением резерва тканевой гемоперфузии.

С целью уточнения дополнительного патофизиологического вклада в функциональное состояние

Таблица 1

Показатели ЛДФ у здоровых и пациентов с АГ

Table 1

Parameters of laser Doppler flowmetry in healthy individuals and AH patients

Показатель	Здоровые (n=37)	Пациенты с АГ (n=94)	p
ПМ, перф. ед.	7,9 [6,0; 9,0]	5,3 [4,7; 6,4]	0,001
СКО, перф. ед.	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,3]	0,23
Мнутр, ед.	6,1 [4,9; 8,5]	4,6 [3,5; 5,6]	0,001
ПМмакс, перф. ед.	14,4 [11,4; 15,8]	11,9 [9,5; 14,2]	0,009
РКК, %	216,3 [168,0; 254,9]	189,2 [172,9; 207,9]	0,05
НТ, ед.	21,0 [18,7; 35,8]	35,9 [27,5; 42,2]	0,05
МТ, ед.	21,1 [18,7; 35,8]	44,2 [32,9; 61,5]	0,01
ПШ, ед.	1,1 [1,0; 1,5]	1,2 [1,0; 1,6]	0,2
Аэ/3σ, перф. ед.	15,4 [12,1; 18,7]	14,0 [10,6; 17,3]	0,16
Ан/3σ, перф. ед.	17,5 [13,9; 20,1]	16,4 [12,9; 20,3]	0,37
Ам/3σ, перф. ед.	15,5 [11,9; 18,5]	11,6 [9,1; 15,1]	0,005
Ад/3σ, перф. ед.	8,0 [5,1; 10,4]	8,9 [5,8; 15,1]	0,22
Ас/3σ, перф. ед.	12,2 [8,8; 16,7]	11,9 [9,0; 19,9]	0,41
АДс, мм рт. ст.	115,0 [110,0; 120,0]	135,0 [125,0; 150,0]	0,001
АДд, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 80,0]	90,0 [85,0; 100,0]	0,001
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	5,8 [5,0; 6,6]	0,03
ХСЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,1 [0,9; 1,3]	0,001
ХСЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,4; 3,3]	3,8 [3,0; 4,5]	0,001

Примечание: здесь и далее результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, 25–75-й проценти. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$. АДс – артериальное давление систолическое; АДд – артериальное давление диастолическое; Аэ/3σ, Ан/3σ, Ам/3σ, Ад/3σ, Ас/3σ – нормированные амплитудные показатели кровотока в различных частотных диапазонах; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; НТ, МТ – нейрогенный и миогенный тонус, ОХС – общий холестерин крови, перф. ед. – перфузионные единицы; ПМ – показатель микроциркуляции; ПМмакс – максимальный уровень гемоперфузии; ПШ – показатель шунтирования; РКК – резерв капиллярного кровотока; СКО – среднее квадратическое отклонение; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

МЦ-картины повышенного содержания в крови ХСЛПНП, пациенты с АГ были разделены на две группы: 1-я – пациенты с уровнем ХСЛПНП $\leq 3,5$ ммоль/л (n=35), 2-я – с концентрацией ХСЛПНП $> 3,5$ ммоль/л (n=59). Поскольку нормальные, по современным представлениям, значения ХСЛПНП ($< 2,6$ ммоль/л) у пациентов АГ встречаются нечасто, то для обеспечения достаточной выборки исследуемых в группах границей деления пациентов на группы выбрано значение ХСЛПНП 3,5 ммоль/л. Следует подчеркнуть, что в 1-й группе пациентов медианный уровень содержания данного липопротеида приближался к нормальным показателям – 2,8 [2,6; 3,3] ммоль/л.

Как следует из данных табл. 2, группы были равнозначны по возрасту, полу, степени АГ, отличаясь лишь несколько более высокими значениями ИМТ в 1-й группе (+11 %).

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока продемонстрировал статистически значимое снижение у пациентов 2-й группы нормированных показателей амплитуды флуксуций в эндотелиальном (Аэ/3σ) и миогенном (Ам/3σ) частотных диапазонах, по сравнению с показателями у

пациентов 1-й группы, на 19,7 и 9,1 % соответственно (табл. 3). Снижение амплитуды вазомоций в диапазоне миогенной активности свидетельствует о возросшем тонусе метартериол и прекапиллярных сфинктеров, что еще более ограничивает поступление крови в капиллярную сеть. Это находит подтверждение в выраженной тенденции к снижению показателя Мнутр в группе пациентов с гиперхолестеринемией, коррелирующего с плотностью капилляров [15, 16]. Констрикция прекапиллярного сегмента МЦ сочетается с ослаблением вазотонического контроля артериол симпатической нервной системой, на что указывает увеличение модуляций кровотока в нейрогенном частном диапазоне (Ан/3σ) у пациентов 2-й группы ($p=0,04$). Обнаруженные сдвиги в МСР создают условия для интенсификации кровотока по артериоло-веноулярным анастомозам в обход нутритивной системы, что согласуется с обнаруженной тенденцией к увеличению показателя шунтирования у данного контингента лиц, не достигшего, однако, уровня статистической значимости. Снижение амплитуды эндотелиальных вазомоций у пациентов 2-й группы дает основание говорить об эндотелиальной дисфункции

Таблица 2

Клинико-демографические показатели больных АГ с различным уровнем ХСЛПНП

Table 2

Clinical and demographic parameters of AH patients with different LDL-CH level

Параметр	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=59)	p
Возраст, лет	57,0 [49,0; 61,0]	54,3 [48,0; 60,0]	0,51
М/Ж, n (%)	47 (79,7) / 11 (20,33)	30 (85,6) / 5 (14,39)	0,47
ИМТ, кг/м ²	32,3 [28,7; 33,0]	28,5 [26,9; 33,4]	0,038
Курение, %	29,8	23,3	0,52
ХСН, n (%)	21 (35,6)	14 (40,0)	0,56
АДс, мм рт. ст.	140,0 [137,5; 155,0]	135,0 [125,0; 150,0]	0,095
АДд, мм рт. ст.	95,0 [90,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]	0,09
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,3]	6,3 [5,8; 6,8]	0,001
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	0,69
ХСЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,6; 3,3]	4,4 [3,8; 4,9]	0,001

Примечание: Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; М – мужчины; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Показатели ЛДФ у пациентов с АГ с различным уровнем ХСЛПНП

Table 3

LDF parameters in AH patients with different levels of LDL-CH level

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=59)	P
ПМ, перф. ед.	5,8 [4,7; 7,8]	5,2 [4,7; 6,2]	0,29
Мнутр, ед.	4,7 [3,8; 5,8]	4,3 [3,5; 5,1]	0,11
ПМмакс, перф. ед.	12,1 [9,7; 14,2]	10,3 [8,8; 12,3]	0,031
РКК, %	199,1 [180,7; 223,0]	181,1 [166,1; 204,2]	0,044
НТ, ед.	42,2 [34,5; 49,3]	39,8 [29,0; 57,9]	0,59
МТ, ед.	54,4 [34,8; 69,7]	46,2 [33,2; 67,0]	0,64
ПШ, ед.	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,0; 1,7]	0,07
Аэ/3σ, перф. ед.	15,4 [10,2; 17,4]	12,4 [10,3; 15,3]	0,045
Ан/3σ, перф. ед.	14,9 [11,2; 19,4]	17,0 [14,2; 21,6]	0,04
Ам/3σ, перф. ед.	12,5 [10,1; 19,8]	11,3 [8,4; 14,7]	0,047
Ад/3σ, перф. ед.	8,8 [5,9; 15,1]	9,0 [5,7; 15,2]	0,98
Ас/3σ, перф. ед.	11,2 [7,7; 20,3]	13,5 [9,4; 19,9]	0,19

с дефицитом выработки NO. Об этом убедительно свидетельствуют результаты ранее проведенных исследований, в которых была доказана взаимосвязь колебаний кровотока с пиком 0,01 ГЦ с синхронным изменением концентрации NO [17, 18].

Таким образом, сочетание АГ с повышенным уровнем атерогенных липопротеидов сопровождается более выраженными явлениями дисфункции эндотелия, что находит подтверждение в изменении других параметров МЦ-картины. Так, статистически значимое снижение показателя РКК, отражающего прирост тканевой гемоперфузии за счет расширения сосудов в условиях постокклюзионной реактивной гиперемии, в значительной мере обусловлен нарушением процессов NO-зависимой вазодилатации [13, 19]. У пациентов с повышенным содержанием

ХСЛПНП выявлены более низкие (на 14,95 %; $p=0,031$), по сравнению с альтернативной группой исследуемых лиц, значения максимальной тканевой перфузии (ПМмакс), обусловленные структурной rareфикацией МСР [13, 20].

При анализе так называемых пассивных механизмов МЦ можно отметить увеличение нормированных показателей амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ас/3σ) у пациентов 2-й группы на 17 % по сравнению с 1-й группой пациентов, не достигшего, однако уровня статистической значимости. Данный факт свидетельствует о тенденции к повышению притока крови в МЦР и может быть расценен как компенсаторный фактор.

Представление об эффективности МЦ дает сопоставление суммарной доли участия активных (тонусформирующих) и пассивных механизмов регуляции

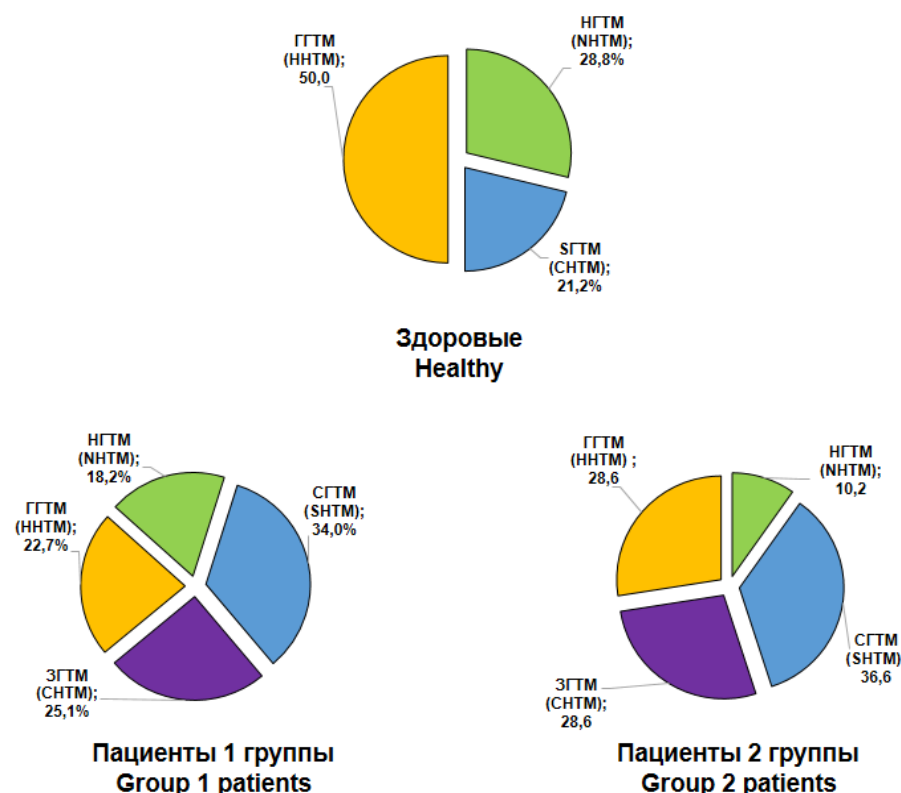


Рис. 1. Частота встречаемости различных гемодинамических типов микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с АГ 1-й и 2-й групп: НГТМ – нормоциркуляторный; ГТМ – гиперемический; СТГМ – спастический; ЗГТМ – застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции

Fig. 1. Prevalence of various hemodynamic types of microcirculation in healthy individuals and AH patients of Gr. 1 and Gr. 2: НГТМ – normocirculatory; ГТМ – hyperemic; СТГМ – spastic; ЗГТМ – congestive-stasical

микрокровотока. Так, показатель индекса эффективности микроциркуляции $((A_3 + A_n + A_m) / (A_d + A_c))$ у здоровых лиц составил 2,27 [1,64; 3,20] ед., у пациентов 1-й группы – 1,80 [1,14; 2,53] ед. ($p=0,03$), а у пациентов 2-й группы – 1,65 [1,21; 2,54] ед. ($p=0,02$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что АГ сопровождается угнетением тонко регулируемых факторов контроля тонуса, прогрессирующим при ее сочетании с атерогенной гиперлипидемией.

Анализ распространенности различных ГТМ выявил низкую встречаемость у пациентов 2-й группы наиболее сбалансированного нормоциркуляторного ГТМ (10,2 против 18,2 % в 1-й группе пациентов и 28,8 % у здоровых). Застойно-стазический вариант ГТМ, ассоциирующийся с неблагоприятным прогнозом [20], обнаружен у 28,6 % пациентов с АГ и повышенным уровнем ХСЛПНП, у пациентов 1-й группы данный ГТМ выявлен у 25,1 %. В группе здоровых лиц ЗГТМ не зарегистрирован (рис. 1).

На рис. 2 показаны амплитудно-частотные вейвлет-спектры осцилляций микрокровотока у пациентов с АГ с более низким (2,4 ммоль/л) (рис. 2, а) и более высоким (5,1 ммоль/л) (рис. 2, б) уровнем ХСЛПНП. В первом случае тканевая гемоперфузия обеспечивалась преимущественно эндотелиальным (A_3 – 0,33 перф. ед.) и миогенным (A_m – 0,59 перф. ед.) факторами гемоперфузии. У второго больного амплитуда колебаний кровотока в эндотелиальном и миогенном частотных диапазонах была существенно ниже (0,14 и 0,08 перф. ед. соответственно). Данные

сдвиги ЛДФ-граммы сочетаются с показателями, которые можно трактовать как повышение тонуса прекапиллярных сфинктеров (МТ 35,7 ед. против 17,2 ед. у пациента А) и ограничение нутритивного кровотока (Мнутр 4,4 ед. против 5,1 ед. у пациента А). Кроме того, у пациента с гиперхолестеринемией отмечен втрое более высокий уровень непродуктивного артериоло-венулярного шунтирования в обход нутритивного русла. Данный пример демонстрирует значительно более выраженные изменения тканевого кровотока при сочетании АГ с высокой концентрацией ХСЛПНП в крови.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают факт выраженных функциональных нарушений МЦ у пациентов с АГ: повышение тонуса сосудов прекапиллярного сегмента и, как следствие, уменьшение нутритивного кровотока, депрессии резервных вазодилаторных возможностей МСР, снижение плотности микрососудов. Сочетание двух факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний – АГ и атерогенной гиперлипидемии – демонстрирует существенно более выраженные изменения, по сравнению с изолированной АГ, характеризующиеся, прежде всего, снижением вклада эндотелиального фактора контроля микрогемоперфузии, которое следует расценивать как проявление эндотелиальной дисфункции. Кроме того, отмечено еще большее увеличение тонуса метартериол и прекапиллярных

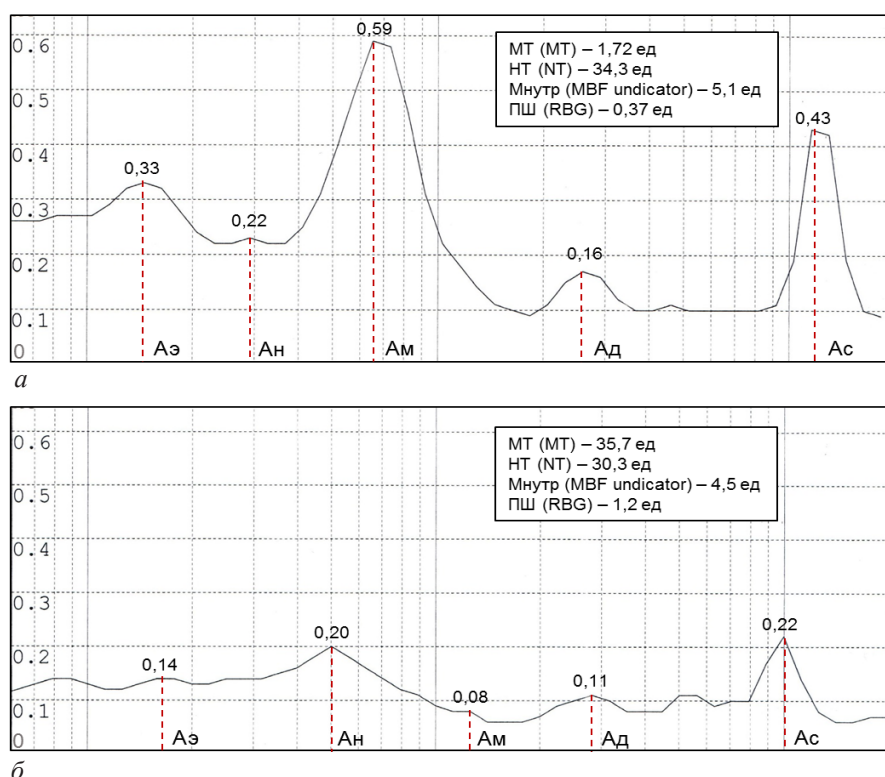


Рис. 2. ЛДФ-граммы пациентов с АГ с более низким (а) и высоким (б) уровнем ХСЛПНП в крови (вейвлет-преобразование): Аэ – эндотелиальная; Ан – нейрогенная; Ам – миогенная; Ад – дыхательная; Ас – пульсовая амплитуды кровотока; Мнутр – нутритивный кровоток; МТ – миогенный тонус; НТ – нейрогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования

Fig. 2. LDF-grams of AH patients with lower (a) and higher (б) levels of LDL-CH in the blood (wavelet transform): Аэ – endothelial; Ан – neurogenic; Ам – myogenic; Ад – respiratory-venular; Ас – pulse-cardial; МВнутр – indicator of nutritive blood flow; МТ – myogenic tone; НТ – neurogenic tone; ПШ – bypass index

сфинктеров, что создает условия для ограничения капиллярного кровотока и интенсификации шунтирования крови в обход нутритивного русла по артериоло-венулярным анастомозам. Снижение продукции эндотелием вазодилатирующих агентов и преобладание активности вазоконстрикторных факторов сопровождается сокращением мощности резервного потенциала МСР. Выявленное при этом нарушение механизмов активного контроля микрогемоциркуляции у пациентов с сочетанием АГ и гиперхолестеринемии характеризуется формированием сложного взаимоотношения факторов регуляции с развитием спастико-атонического состояния МСР, усугубляющего гемодинамические и капиллярно-тканевые метаболические процессы.

Таким образом, полученные данные во многом согласуются с ранее проведенными исследованиями МЦ при АГ. Однако, несмотря на однонаправленность функциональных сдвигов периферического кровотока, комбинация АГ с атерогенной гиперхолестеринемией демонстрирует более выраженные изменения, охватывающие практически все звенья МСР. Описанные нарушения МЦ не специфичны для какой-либо конкретной патологии, однако тот факт, что структурные и функциональные изменения на уровне МСР кожи ассоциированы со степенью тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, ЛДФ может быть полезна как метод ранней объективной оценки прогноза в клинике. Это предполагает проведение исследований с целью разработки наиболее инфор-

мативных и воспроизводимых показателей функционального состояния МСР.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие принципам этики / Adherence to ethical standards

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации ВМА. Исследование было одобрено Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол № 131 от 15.05.2017 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем / The study was conducted in accordance with Good clinical practice and Declaration of Helsinki BMA guidelines. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Cardiology Research Center (protocol № 131 from 15.05.2017).

Литература / References

1. Ткаченко Е. И., Петраш В. В., Орешко Л. С. и др. Факторы риска развития атеросклероза в онтогенезе // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 192–215. [Tkachenko EI, Petrash VV, Oreshko LS, Ilina LV, Litaeva MP. The risk factors of atherosclerosis

development in ontogenesis // *Actual problems of science and education*. 2016;(6):192–215. (In Russ.).

2. Пристром А. М. Ключевые позиции в Рекомендациях Международного общества артериальной гипертензии 2020 года // *Мед. новости*. – 2020. – Т. 311, № 8. – С. 21–28. [Prystrom AM. Key positions in the Recommendations of the International society of hypertension 2020 // *Medical news*. 2020;311(8):21–28. (In Russ.).]

3. Латфуллин И. А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017. – 426 с. [Latfullin IA. Coronary artery disease: main risk factors, treatment. Kazan, Kazan university Press, 2017:426. (In Russ.).]

4. Парфенова Н. С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // *Мед. академ. журн.* – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 23–36. [Parfenova NS. The role of endothelium in atherogenesis: dependence of atherosclerosis development on the properties of vessel endothelium // *Medical academic journal*. 2020;20(1):23–36. (In Russ.).] Doi: 10.17816/MAJ25755.

5. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update // *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18):4411. Doi: 10.3390/ijms20184411.

6. 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 hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(2):4–15. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

7. Подзолков В. И., Королева Т. В., Писарев М. В. и др. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 591–597. [Podzolkov VI, Koroleva TV, Pisarev MV, Kudryavtseva MG, Zateyshchikova DA. Abnormal Microcirculation and Red Blood Cell Function as a Cardiovascular Risk Factor in Metabolic Syndrome // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):591–597. (In Russ.).] Doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-591-597.

8. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилгородская, А. А. Щендрыгина // *Кардиология и сердечно-сосуд. хир.* – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 49–56. [Belenkov IuN, Privalova EV, Danilogorskaia IuA, Shchendrygina AA. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy // *Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;5(2):49–56. (In Russ.).]

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

10. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Микроциркуляторная картина кожи у больных артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с сахарным диабетом II типа // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 44–52. [Vasiliev AP, Streltsova NN. Skin microcirculation in patients with arterial hypertension and in patients with a combination of arterial hypertension and type II diabetes

mellitus // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(4):44–52. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.

11. Куликов Д. А., Глазков А. А., Ковалева Ю. А. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. – 2017. – № 4. – С. 279–285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes // *Diabetes mellitus*. 2017; 20(4):279–285. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM8014.

12. Dubiel M, Królczyk J, Gąsowski J, Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // *Cardiol J*. 2011;18(3):270–276.

13. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. – М.: Визарм, 2004. – 136 с. [Makolkin VI. Microcirculation in Cardiology. Moscow, VizArt, 2004:136. (In Russ.).]

14. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. реком.: реком. ФМБА России / В. И. Козлов, В. А. Дуванский, Г. А. Азизов, В. В. Сидоров. – М., 2014. [Kozlov VI, Duvanskij VA, Azizov GA, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry (LDF). and optical tissue oximetry (OTO) in assessment of microcirculation and disorders. Methodical recommendations. Guidelines of Federal Medical and Biological Agency of Russia. Moscow, 2014. (In Russ.).]

15. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.).]

16. Крупаткин А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // *Физиология человека*. – 2007. – Т. 33, № 5. – С. 93–101. [Krupatkin AI. Dinamicheskiikolebatel'nyi kontur regulyatsii kapillyarnoi gemodinamiki // *Fiziologiya cheloveka*. 2007;5(33):3–101. (In Russ.).]

17. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // *Microvasc Res*. 2003;65(3):160–171. Doi: 10.1016/s0026-2862(03)00006-2.

18. Исследование эндотелийзависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека / И. В. Тихонова, А. В. Танканог, Н. И. Косякова, Н. К. Чемерис // *Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2006. – Т. 92, № 12. – С. 1429–1435. [Tikhonova IV, Tankanag AV, Kossiakova NI, Chemeris NK. Study of endothelium-dependent blood oscillations in the human skin microcirculatory bed // *Russian journal of physiology*. 2006;92(12):1429–1435. (In Russ.).]

19. Binggeli C, Lukas E, Spieker LE, Corti R, Sudano I, Stojanovic V, Hayoz D, Lüscher TF, Noll G. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? // *J Am Coll Cardio*. 2003;42(1):71–77. Doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9.

20. Serné EH, Gans RO, Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction // *Hypertension*. 2001;38(2):238–42. Doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.

21. Функциональные особенности и клинико-прогностическое значение различных гемодинамических типов микро-

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

Информация об авторах

Стрельцова Нина Николаевна – научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net.

Васильев Александр Петрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения артериальной

гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net.

Authors information

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

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

УДК 616-534.292

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-25-32

И. Н. МУШКАМБАРОВ, Д. Д. ДОЛИДЗЕ, Т. В. ШЕВЯКОВА

Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в первые трое суток госпитализации

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

E-mail: loop182@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 31.07.22 г.; принята к печати 05.09.22 г.

Резюме

Введение. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей рекомендуют использовать для выявления венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), однако, тайминг проведения исследований остается неопределенным, что создает необходимость изучения распространенности ВТЭО и ассоциированных показателей в разные временные промежутки от начала госпитализации. **Цель** – изучение распространенности тромбоза вен нижних конечностей по результатам ультразвукового исследования и сопоставление с распространенностью ассоциированных показателей (уровня D-димера в крови, риска ВТЭО по шкале Padua) у пациентов с ОНМК в первые трое суток госпитализации. **Материалы и методы.** В исследование включены 50 пациентов, госпитализированных в ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы с ОНМК. Выполнено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, определен уровень D-димера в крови, оценен риск ВТЭО по шкале Padua в первые трое суток госпитализации. Изучена распространенность данных показателей. **Результаты.** Повышение D-димера выявлено у большинства пациентов: у 84 % всех пациентов (42 из 50), у 85 % пациентов с ишемическим инсультом (34 из 40), у 78 % с геморрагическим инсультом (7 из 9) и у единственного пациента с ТИА. Риск ВТЭО по Padua был высоким (≥ 4 баллов) у 30 % всей выборки (15 из 50), 32,5 % пациентов с ишемическим инсультом (13 из 40) и 22 % с геморрагическим инсультом (2 из 9). Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей, по результатам ультразвукового исследования, составила 6 % (3 из 50), что в 14 раз меньше повышения D-димера и в 5 раз меньше высокого риска ВТЭО по шкале Padua. Активный онкологический процесс был у 66 % пациентов с тромбозом (2 из 3). **Заключение.** Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей, по результатам ультразвукового исследования, у пациентов с ОНМК в первые трое суток госпитализации существенна, однако факторы, выделяющие данных пациентов, нуждаются в уточнении. Ввиду значительно меньшей распространенности повышения D-димера в крови и высокого риска ВТЭО по Padua у пациентов с ОНМК в данный период госпитализации, по сравнению с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, перспективы использования данных показателей для отбора на ультразвуковое исследование сомнительны. Выделяющим фактором риска ВТЭО по шкале Padua у 66 % пациентов с выявленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в первые трое суток госпитализации с ОНМК был активный онкологический процесс.

Ключевые слова: тромбоз вен нижних конечностей, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, D-димер, шкала Padua, тромбозмболические осложнения

Для цитирования: Мушкambarов И. Н., Дolidзе Д. Д., Шевякова Т. В. Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в первые трое суток госпитализации. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):25–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-25-32.

UDC 616-534.292

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-25-32

I. N. MUSHKAMBAROV, D. D. DOLIDZE,
T. V. SHEVYAKOVA

Prevalence of deep vein thrombosis in patients with stroke in the first three days of hospitalization

Botkin's state hospital, Moscow, Russia

5, 2nd Botkin's proezd, Moscow, Russia, 125284

E-mail: loop182@rambler.ru

Received 31.07.22; accepted 05.09.22

Summary

Introduction. Sonography of lower extremity veins is advised to be used for evaluation VTE in patients with stroke, however, the timing of the evaluation remains uncertain, therefore the prevalence of VTE and associated factors in different time

intervals of hospitalization is necessary to be studied. *Aim* – to investigate the prevalence of lower extremity veins thrombosis by sonography compared with the prevalence of associated factors (D-dimer level in the blood, the risk of VTE by Padua score system) in patients with stroke in the first 3 days of hospitalization. *Materials and methods*. The study enrolled 50 patients hospitalized in the Botkin State Clinical Hospital of Moscow with stroke. Sonography of lower extremity veins was performed, the level of D-dimer in the blood was determined, the risk of VTE by Padua score system was assessed in the first 3 days of hospitalization. The prevalence of these indicators has been studied. *Results*. Increased D-dimer level was detected in the majority of patients: 84 % of all patients (42 of 50), 85 % of patients with ischemic stroke (34 of 40), 78 % with hemorrhagic stroke (7 of 9) and in a single patient with TIA. 30 % of all patients (15 of 50), 32.5 % of patients with ischemic stroke (13 of 40), 22 % of patients with hemorrhagic stroke (2 of 9) had high risk of VTE according to Padua (≥ 4 points). The prevalence of lower extremity veins thrombosis according to the sonography results was 6 % (3 of 50), that is 14 times less than the prevalence of increased D-dimer level and 5 times less than the prevalence of high risk of VTE by Padua score system. About 66 % of patients having thrombosis (2 of 3) were suffering from active cancer. *Conclusion*. Patients with stroke in the first 3 days of hospitalization has significant prevalence of lower extremity deep vein thrombosis according to sonography, but factors that distinguish these patients need to be clarified. Lower prevalence of increased D-dimer level and the high risk of VTE by Padua in post-stroke patients during this period of hospitalization seem to be doubtful criteria compared with prevalence of lower extremity deep vein thrombosis for selection to sonography. The distinguishing risk factor for VTE by Padua in 66 % of patients with evaluated deep vein thrombosis in the first 3 days of hospitalization with stroke was an active cancer.

Keywords: lower extremity veins thrombosis, sonography, stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, D-dimer level, Padua score system, venous thromboembolism

For citation: Mushkambarov I. N., Dolidze D. D., Shevyakova T. V. Prevalence of deep vein thrombosis in patients with stroke in the first three days of hospitalization. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):25–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-25-32.

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторная ишемическая атака) является одной из основных причин инвалидизации и смертности как в России, так и во всем мире [1, 2]. Одной из задач лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), согласно Российским клиническим рекомендациям, является профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1, 2]. Отсутствие тромбоэмболических осложнений закреплено в приказе Минздрава России от 21 апреля 2015 г. № 203н в качестве критерия качества оказания медицинской помощи у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой в период стационарного лечения [3]. Одним из основных методов диагностики ВТЭО у пациентов с ОНМК, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, является ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей, проведенное в ранние сроки заболевания и в динамике [4]. При этом, в какие сроки ОНМК проводить УЗИ и оценивать динамику рекомендаций, не поясняют, что делает тайминг проведения исследований неопределенным и создает необходимость последовательного изучения распространенности ВТЭО и ассоциированных показателей в разные временные промежутки от начала госпитализации [4]. Наиболее ассоциированными считаются показатели уровня D-димера в крови и результат оценки риска ВТЭО по количественной системе [5–8]. Исходя из этого, **целью** исследования являлось изучение распространенности тромбоза вен нижних конечностей по результатам ультразвукового исследования и сопоставление с распространенностью ассоциированных показателей (уровня D-димера в крови, риска ВТЭО по шкале Padua) у пациентов с ОНМК в первые 3 суток госпитализации.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное поперечное аналитическое исследование включены 50 пациентов, госпитализированных в промежуток с 1 января 2022 г. по 31 марта 2022 г. в Региональный сосудистый центр ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы с острым нарушением мозгового кровообращения. Включенные в исследование пациенты были госпитализированы в 1-е сутки ОНМК. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей в первые 3 суток госпитализации. Маршрутизация пациентов с ОНМК в Региональном сосудистом центре ГКБ им. С. П. Боткина ДЗ г. Москвы проходит через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), блок интенсивной терапии (БИТ) неврологического отделения и отделение неврологии для больных с ОНМК. Всем пациентам, включенным в исследование, УЗИ вен нижних конечностей было выполнено либо в отделении ОРИТ для больных ОНМК, либо в БИТ неврологического отделения для больных с ОНМК.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей проводили на портативных ультразвуковых сканерах Philips CX50 (*Philips*, Нидерланды) и Logic e (*GE*, США). Исследовали вены обеих нижних конечностей ниже паховой связки: общую бедренную вену, глубокую бедренную вену, поверхностную бедренную вену, подколенную вену, глубокие вены голени (заднебольшеберцовые, малоберцовые, суральные вены и доступные для исследования внутри- и межмышечные вены), большую и малую подкожные вены. При признаках тромбоза конечных отделов наружной подвздошной вены дополнительно исследовались общая и наружная подвздошные вены на всем протяжении. Исследование вен проводили на всем доступном протяжении в продольных и поперечных срезах. Основным диагностическим признаком острого тромбоза считалась степень компрессии вены (отсутствие компрессии при окклюзирующем тромбозе и неполная компрессия при неокклюзирующем тромбозе) [9].

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1

Clinical and demographical characteristics of patients

Характеристика	Значение
Пол, n (%), мужской: женский	27 (54): 23 (46)
Возраст, лет, медиана, (min, max)	73 (42; 93)
Частота сердечных сокращений, уд. в мин, медиана, (min, max)	77 (58; 165)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., лет, медиана, (min, max)	135 (90; 177)
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст., лет, медиана, (min, max)	81 (40; 115)
Величина пульсового артериального давления, мм рт. ст., лет, медиана, (min, max)	56 (14; 85)
Рост, м, лет, медиана, (min, max)	1,69 (1,5; 1,85)
Вес, кг, лет, медиана, (min, max)	78 (50; 125)
Индекс массы тела, кг/м ²	26 (20; 44)
Площадь поверхности тела, м ²	1,9 (1,5; 2,5)

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент проведения ультразвукового исследования вен нижних конечностей приведена в табл. 1.

Ввиду того, что ультразвуковое исследование вен нижних конечностей проводилось в ОРИТ и БИТ, все пациенты были иммобилизованы, однако степень иммобилизации в пределах койки может различаться в зависимости от неврологического статуса и применения медикаментозной седации для искусственной вентиляции легких. Для более подробной характеристики исследуемой выборки неврологический статус в виде типа ОНМК, уровень сознания пациентов по Шкале комы Глазго (ШКГ), степень выраженности неврологического дефицита по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), степень общей инвалидизации по Модифицированной шкале Рэнкина (mRs) на момент проведения ультразвукового исследования вен нижних конечностей приведены в табл. 2.

Определение уровня D-димера в крови проводилось всем пациентам в 1-е сутки госпитализации. Оценка риска по шкале Padua соответствует дню проведения ультразвукового исследования вен нижних конечностей.

Пациентов с диагностированной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) или достаточным клиническим подозрением на ее наличие для проведения верифицирующего теста (компьютерно-томографической ангиопульмонографии) в исследовании не было. Всем пациентам, в соответствии с Федеральным стандартом, была проведена эхокардиография, данных за функционирующее овальное окно, как причины парадоксальной венозной эмболии, получено не было.

База данных создана в программе «MS Excel» (Microsoft, США). Статистический анализ проводился в программе «Statistica 10» (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень D-димера в крови был повышен у 84 % пациентов (42 из 50), из них у 14 % (7 пациентов) с геморрагическим инсультом, у 68 % (34 пациента) с

ишемическим инсультом, у 2 % (1 пациент) с ТИА. У пациентов с ишемическим инсультом уровень D-димера в крови был повышен в 85 % случаев (34 из 40), с геморрагическим инсультом – в 78 % (7 из 9), при ТИА – в 100 % (1 пациент). Учитывая, что лабораторией были использованы тест-системы с разными референтными интервалами, но с одинаковыми размерными единицами (нг/мл), были проанализированы не абсолютные показатели, а степень повышения относительно верхней границы референтного интервала теста. Распределение степеней повышения D-димера в зависимости от типа ОНМК показано на рис. 1.

Риск ВТЭО по шкале Padua был высоким (≥ 4 балла) у 30 % пациентов (15 из 50), из них у 26 % (13 пациентов) с ишемическим инсультом, у 4 % (2 пациента) с геморрагическим инсультом. Из этого следует, что риск ВТЭО по шкале Padua был высоким у 13 (32,5 %) из 40 пациентов с ишемическим инсультом и у 2 (22 %) из 9 пациентов с геморрагическим инсультом. При достижении показателя высокого риска – 4 балла – терапевтическая тактика (назначение профилактической антикоагулянтной терапии) не меняется. Однако ввиду того, что количественная оценка риска, выраженная в баллах, максимально может достигать 20, качественная градация низкого и высокого рисков не дает полной информации о распределении баллов в группе высокого риска ВТЭО. Распределение баллов в группе высокого риска ВТЭО по шкале Padua с информационной целью показано на рис. 2.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, проведенное в первые 3 суток госпитализации, выявило тромбоз у 3 из 50 пациентов, что составило 6 %. У всех 3 (100 %) пациентов тромбоз был односторонний и дистальный (локализовался в глубоких венах голени). Клинических проявлений тромбоза у пациентов отмечено не было. Все пациенты переносили ишемический подтип ОНМК. Показатели риска ВТЭО по шкале Padua и степени повышения D-димера в крови у данных пациентов

Таблица 2

Неврологический статус пациентов

Table 2

Neurological status of patients		
Характеристика	Значение	
Тип ОНМК, n (%):		
ишемический	40 (80)	
геморрагический	9 (18)	
ТИА	1 (2)	
Все типы ОНМК		
mRs, баллы, медиана (min, max)	5 (2; 5)	
	Оценка возможна (n=41)	Оценка невозможна* (n=9)
ШКТ, баллы, медиана (min, max)	15 (10; 15)	–
NIHSS баллы, медиана (min, max)	9 (0; 22)	–
Ишемический тип ОНМК		
mRs, баллы, медиана (min, max)	5 (2; 5)	
	Оценка возможна (n=34)	Оценка невозможна* (n=6)
ШКТ, баллы, медиана (min, max)	14 (10; 15)	–
NIHSS баллы, медиана (min, max)	10 (0; 22)	–
Геморрагический тип ОНМК		
mRs, баллы, медиана (min, max)	5 (5; 5)	
	Оценка возможна (n=6)	Оценка невозможна* (n=3)
ШКТ, баллы, медиана (min, max)	13 (10; 15)	–
NIHSS баллы, медиана (min, max)	12 (4; 21)	–
ТИА		
mRs, баллы, медиана (min, max)	5 (5; 5)	
	Оценка возможна (n=1)	Оценка невозможна* (n=0)
ШКТ, баллы, медиана (min, max)	15 (15; 15)	–
NIHSS баллы, медиана (min, max)	8 (8; 8)	–
* – оценка невозможна ввиду медикаментозной седации для искусственной вентиляции легких.		

* – оценка невозможна ввиду медикаментозной седации для искусственной вентиляции легких.

показаны в табл. 3. Следует отметить, что из всей выборки только у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, выявленном в первые 3 суток госпитализации, при стратификации риска по шкале Padua были добавлены 3 балла за активный онкологический процесс. Активный онкологический процесс был у 66 % (2 из 3) пациентов с тромбозом в первые 3 суток госпитализации. В шкале Padua активный онкологический процесс определяется как местные или отдаленные метастазы, лучевая или химиотерапия в последние 6 месяцев. У пациентов с тромбозом в первые 3 суток активный онкологический процесс не подвергался верификации в период госпитализации с ОНМК, данные о нем были получены из Единой медицинской карты Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМК ЕМИАС) Москвы. У обоих пациентов активность онкологического процесса определялась наличием метастазов согласно данным ЕМК ЕМИАС.

По результатам нашего исследования, повышение уровня D-димера в крови было выявлено у большинства пациентов: у 84 % всех пациентов, у 85 % с ишемическим инсультом, у 78 % с геморрагическим инсультом и у единственного пациента с ТИА. Такая

высокая распространенность повышения D-димера, вероятно, является многофакторной. Сам по себе D-димер является продуктом протеолитической деградации фибрина, его повышение отражает активацию как гемостаза, так и фибринолиза [8, 10]. Повышенный уровень D-димера имеет низкую специфичность и, помимо венозного и артериального тромбозов, может выявляться при многих состояниях, в том числе при опухолях, воспалении, инфекционном процессе, некрозе, после перенесенных оперативных вмешательств и тромболитической терапии, во время беременности, при заболеваниях печени и почек, диссеминированном внутрисосудистом свертывании, а также у пожилых людей и пациентов, находящихся в стационаре [4, 11–13]. Ряд исследований определяют D-димер как биомаркер ОНМК, степень повышения которого может выделять ишемический подтип и ассоциироваться с объемом инфаркта мозга, однако данные о распространенности повышения D-димера сильно разнятся [14–16]. В нашем исследовании наблюдалась сопоставимо высокая распространенность и степень повышения уровня D-димера при разных подтипах ОНМК.

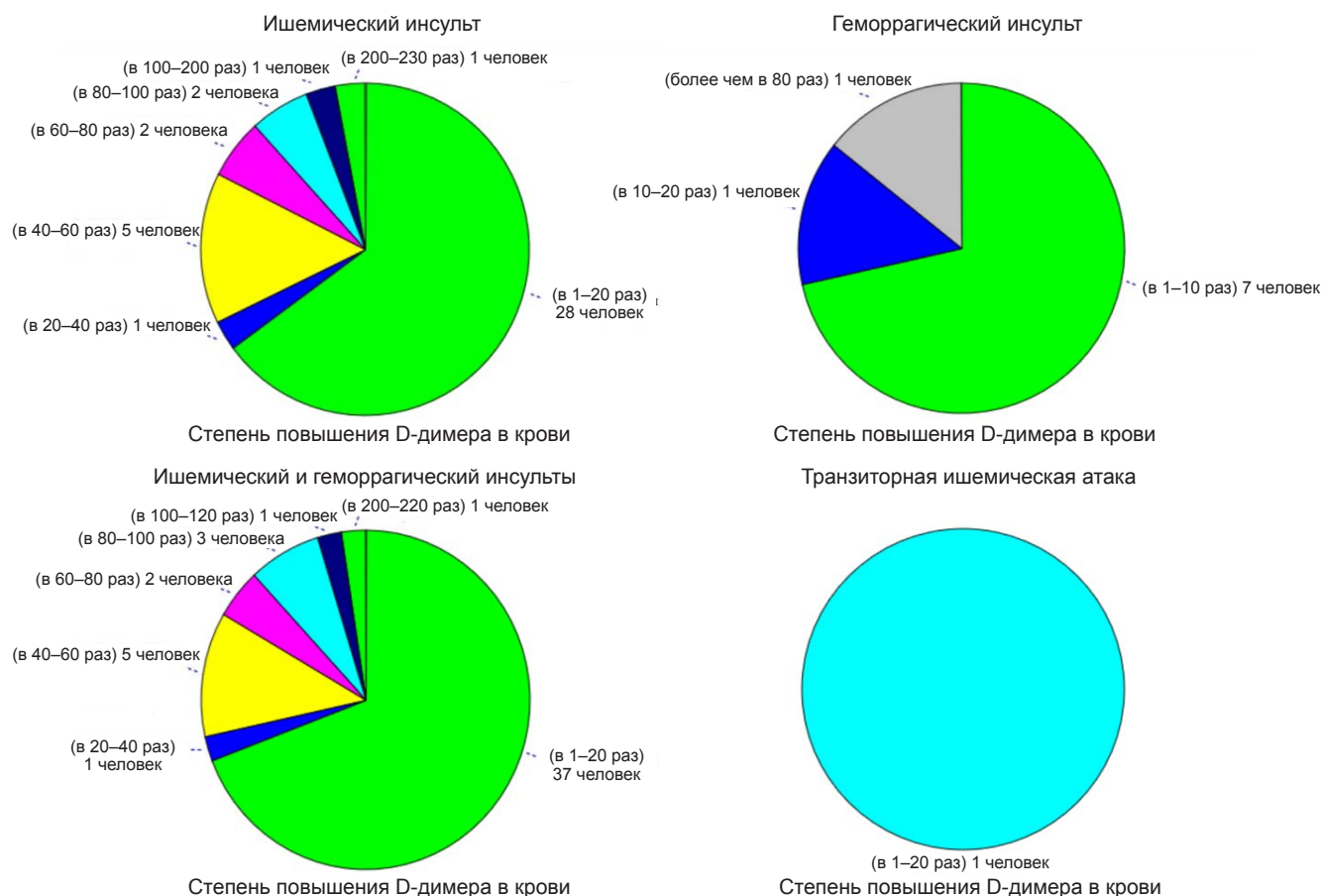


Рис. 1. Распределение степеней повышения D-димера в крови в зависимости от типа ОНМК

Fig. 1. Distribution of D-dimer increase degrees in the blood depending on the type of stroke

Риск ВТЭО по шкале Padua был высоким (≥ 4 баллов) у 30 % всех пациентов, у 32,5 % пациентов с ишемическим инсультом, у 22 % пациентов с геморрагическим инсультом. Шкала Padua была выбрана из других количественных систем оценки по нескольким причинам. Шкала Wells для оценки клинической вероятности тромбоза глубоких вен нижних конечностей была разработана на основании оценки амбулаторных пациентов, а в наше исследование были включены стационарные пациенты в специфическом состоянии – ОНМК, на момент исследования все пациенты находились в отделениях ОРИТ и БИТ [7]. В шкале IMPROVE VTE фактором риска считается срок иммобилизации более 7 дней, что не соответствует условиям нашего исследования [6]. Следует отметить, что шкала Padua была разработана путем оценки факторов риска ВТЭО у стационарных пациентов терапевтического профиля, авторы шкалы особо подчеркивают, что она не была разработана для пациентов ОРИТ и БИТ. В связи с этим есть несколько особенностей при стратификации риска с помощью данной шкалы у пациентов с ОНМК в ОРИТ и БИТ. Во-первых, понятию «иммобилизация» в шкале соответствует не только постельный, но и палатный режимы [5]. Во-вторых, шкала не оценивает степень неврологического дефицита, который, по результатам других исследований является важным фактором риска [17]. Вероятно, эти факторы сыграли роль в том, что распространенность высокого риска ВТЭО по Padua значительно превышает распространенность

тромбоза вен нижних конечностей. В то же время стратификация риска по шкале Padua захватывает временной интервал больше, чем 3 суток, поэтому есть вероятность ВТЭО в более поздние сроки. Выделяющим фактором стратификации риска по шкале Padua у пациентов с выявленным тромбозом вен нижних конечностей стал активный онкологический процесс. Активный онкологический процесс является признанным независимым и существенным фактором риска ВТЭО за счет таких изменений, как состояние гиперкоагуляции, повреждение сосудистой стенки, стаз [18–20].

В выборке нашего исследования распространенность тромбоза вен нижних конечностей, по результатам ультразвукового исследования, составила 6 % (3 человека), что в 14 раз меньше распространенности повышения D-димера в крови и в 5 раз меньше распространенности высокого риска ВТЭО по шкале Padua. По результатам исследования S. H. Na et al. [17], проведенного на азиатской популяции, распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с ОНМК в первые 3 суток госпитализации по результатам ультразвукового исследования составила 13 %, а более 60 % пациентов с тромбозом вен нижних конечностей имели нормальный уровень D-димера в крови. Авторы не оценивали риск ВТЭО ни по одной из существующих количественных систем оценки. Активный онкологический процесс был у 10,5 % пациентов с тромбозом вен нижних конечностей, что может быть связано с ограниченным обследованием пациентов. Результаты

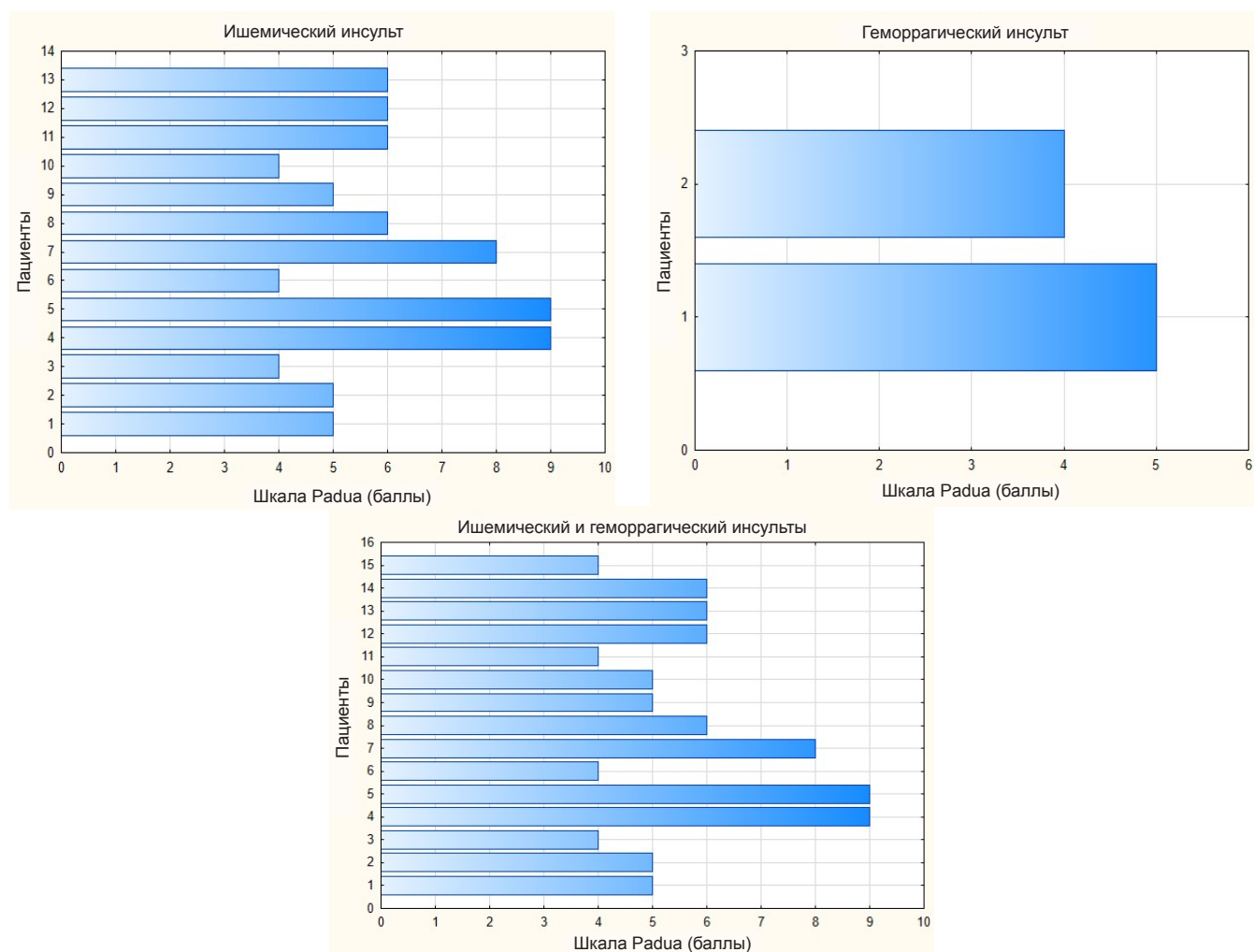


Рис. 2. Распределение баллов в группе высокого риска ВТЭО по шкале Padua

Fig. 2. Distribution of scores in VTE high risk group according to Padua scale

Таблица 3

Характеристика по риску ВТЭО и степени повышения D-димера пациентов с тромбозом вен нижних конечностей

Table 3

Characteristics of VTE risk and the degree of D-dimer increase in patients with lower limbs thrombosis

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Риск ВТЭО по шкале Padua	9	9	6
Степень повышения D-димера	4,6	201	54

нашего исследования подтверждают существенную распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей по результатам ультразвукового исследования в первые 3 суток госпитализации и существенное различие с распространенностью повышения D-димера в крови. Однако распространенность повышения D-димера в крови в нашем исследовании значительно больше, что, вероятно, связано с исследованием разных популяций и размером выборки. Следует отметить, что в нашем и цитируемом исследованиях не оценивалась возможность тромбоза вен таза как причины повышения D-димера ввиду того, что действующие рекомендации по профилактике ВТЭО не включают в себя исследование данной локализации. J. Bembenek et al. [21] выявили тромбоз

вен нижних конечностей у 8 % пациентов при проведении ультразвукового исследования на 3-и сутки госпитализации, что сопоставимо с результатами нашего исследования. Уровень D-димера в исследовании J. Bembenek et al. не оценивался, оценка риска ВТЭО ни по одной количественной системе не проводилась, про распространенность активного онкологического процесса в результатах исследования не упоминается.

Выводы

1. Выявлена существенная распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей по результатам ультразвукового исследования у пациентов с ОНМК в первые 3 суток госпитализации, однако

факторы, выделяющие данных пациентов, нуждаются в уточнении.

2. Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей значительно меньше распространенности повышения D-димера в крови и высокого риска ВТЭО по Padua в первые 3 суток госпитализации с ОНМК, что ставит под сомнение возможность данных показателей быть полезными в отборе пациентов на ультразвуковое исследование вен нижних конечностей в первые 3 суток госпитализации.

3. Выделяющим фактором риска ВТЭО по шкале Padua у 66 % пациентов с выявленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей в первые 3 суток госпитализации был активный онкологический процесс.

4. Наше исследование демонстрирует важность ультразвукового исследования вен нижних конечностей в профилактике ВТЭО в пациентов с ОНМК в ранние сроки госпитализации. Несмотря на это, исследование имеет ряд ограничений: малая выборка, отсутствие сравнительного анализа ввиду значительной неравнозначности групп по различным признакам, одноцентровое исследование. В связи с этим дальнейшими перспективами исследований в данном направлении можно считать расширение выборки, оценку факторов риска, расширение временного интервала госпитализации для проведения сравнительного анализа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Акжигитов Р. Г., Алекаян Б. Г., Алферова В. В. и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клин. рекомендации. М., 2021. 260 с. [Akzhigitov RG, Alekayan BG, Alferova VV, Belkin AA, Belyaeva IA. et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Russian clinical guidelines. Moscow, 2021:260. (In Russ.)].
2. Крылов В. В., Усачев Д. Ю., Дашьян В. Г. и др. Геморрагический инсульт: проект клинических рекомендаций. М., 2021. 89 с. [Bokeriya LA, Zatevahin II, Kirienko AI, Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Flebology. 2015;9 (4–2):1–52. (In Russ.)].
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 апреля 2015 г. № 203н «Об утверждении формы соглашения о предоставлении субсидии из федерального бюджета бюджету субъекта Российской Федерации на реализацию отдельных мероприятий государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Krylov V.V., Usachev D.Y., Dashyan V.G., Eliava Sh.Sh., Pilipenko Y.V. et al. Haemorrhagic stroke. Project of Russian clinical guidelines. M.; 2021. 89 p. (In Russ.)].
4. Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) //Флебология. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 2. [Bokeriya LA, Zatevahin II, Kirienko AI, Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC) // Flebology. 2015;9 (4–2):1–52. (In Russ.)].
5. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;(8):2450–2457. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
6. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE // Chest. 2011;(140):706–714. Doi: 10.1378/chest.10-1944.
7. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management //Lancet. 1997. Doi: 350:1795–8.10.1016/S0140-6736(97)08140-3.
8. Weitz JJ, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-Dimer .. J Am Coll Cardiol. 2017;70(19):2411–2420. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
9. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference // Circulation. 2018;(137): 1505–1515. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687.
10. Julien Favresse, Giuseppe Lippi, Pierre-Marie Roy, Bernard Chatelain, Hugues Jacqmin, Hugo ten Cate & François Mullier. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2018;55(8):548–577. Doi: 10.1080/10408363.2018.1529734.
11. Roger SR, Andrea RG, Justin BD, Sheela P, Richard A. McPherson. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay // Laboratory Medicine. 2016;47(2):90–102. Doi:10.1093/labmed/lmw001.
12. Riva N, Camporese G, Iotti M, Bucherini E, Righini M, Kamphuisen PW, Verhamme P, Douketis JD, Tonello C, Prandoni P, Ageno W. Age-adjusted D-dimer to rule out deep vein thrombosis: findings from the PALLADIO algorithm // J Thromb Haemost. 2018;(16):271–278.
13. Nickel CH, Kellett J, Cooksley T, Lyngholm LE, Chang S, Imfeld S, Bingisser R, Brabrand M. The diagnoses and outcomes of emergency patients with an elevated d-dimer over the next 90 days // Am J Med. 2020;134(2):260-266.e2. Doi: 10.1016/j.amjmed.2020.06.009.
14. Eraky AM, Osula F, Aboaba AO, Rasheed M, Khalid KN, Efobi O, Mashlah A, Ahmed M, Fatima M, Ofudu F, Khan HRA, Ravindran SG, Oreniyi O, Ramzi SHT, Akinfenwa SA. Role of D-Dimer in Stroke: A Systematic Review // Archives of Internal Medicine Research. 2022;(5): 018–026. Doi: 10.26502/aimr.0082.
15. Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, Penalba A, Giral D, García-Berrocó T, et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the Stroke-Chip Study // Stroke. 2017;(48):2419–2425. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017076.
16. Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, Furukado S, Tagaya M, Etani H, Shimazu T, Yoshimine T, Mochizuki H, Kitagawa K. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular

atrial fibrillation // *Cerebrovasc Dis.* 2013;(35):64–72. Doi: 10.1159/000345336.

17. Ha SH, Kim YJ, Heo SH, et al. Prediction of deep vein thrombosis by ultrasonography and D-dimer in Asian patients with ischemic stroke // *BMC Neurol.* 2020;(20):257. Doi: 10.1186/s12883-020-01842-w.

18. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;(118):79–83. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.003.

19. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects // *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):223–233. Doi: 10.1111/jth.12075.

20. Yohei Hisada, Nigel Mackman; Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis // *Blood.* 2017;130(13):1499–1506. Doi: 10.1182/blood-2017-03-743211.

21. Bembenek J, Karlinski M, Kobayashi A. et al. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome // *J Thromb Thrombolysis.* 2011;(32):96–102. Doi: 10.1007/s11239-010-0548-3.

Информация об авторах

Мушкхамбаров Илья Николаевич – канд. мед. наук, научный сотрудник, врач отделения ультразвуковой диагностики, им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москва, Москва, Россия, e-mail: loop182@rambler.ru.

Долидзе Давид Джонович – д-р мед. наук, начальник научно-клинического отдела, врач-хирург, им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москва, Москва, Россия, e-mail: ddolidzed@mail.ru.

Шевякова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики, им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москва, Москва, Россия, e-mail: shevyakovatv27@mail.ru.

Authors information

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

Dolidze David D. – PHD, MD, Head of scientific department, surgeon, Botkin Hospital, Moscow, Russia, e-mail: ddolidzed@mail.ru.

Shevyakova Tatyana V. – PHD, MD, Head of ultrasound diagnostic department, Botkin Hospital, Moscow, Russia, e-mail: shevyakovatv27@mail.ru.

УДК 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41

А. А. ГЛАЗКОВ¹, П. А. ГЛАЗКОВА¹, Д. А. КУЛИКОВ^{2, 3},
Д. А. РОГАТКИН¹**Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб**¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
129110, Россия, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2, корпус 1² Государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный областной университет», г. Мытищи, Россия

141014, Россия, Московская обл., г. Мытищи, ул. Веры Волошиной, д. 24

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва, Россия

105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1

E-mail: polinikul@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.06.22 г.; принята к печати 05.09.22 г.

Резюме

Введение. Результаты исследований, посвященных влиянию биологического пола на параметры микрогемодинамики, неоднозначны. Сегодня нет работ, оценивающих половые особенности микрогемодинамики при помощи нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ). **Цель** – исследовать половые различия кожной микрогемодинамики, оцененные методом НОФФ, у здоровых добровольцев. **Материалы и методы.** В исследование были включены 27 здоровых добровольцев: 10 мужчин и 17 женщин. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим параметрам. Исследование перфузии проводили с помощью метода НОФФ. Измерение проводили в ходе окклюзионной пробы на руке и тепловой пробы на тыле стопы и большом пальце ноги. Реактивность микроциркуляции рассчитывали как относительное увеличение перфузии в ответ на вазодилатационный стимул. **Результаты.** У женщин медиана уровня базовой перфузии была значимо ниже, чем у мужчин, на руке и тыле стопы (рука: 10 [6; 13] ПЕ vs. 15 [10; 19] ПЕ, $p=0,035$; нога: 0,78 [0,68; 0,97] ПЕ vs. 1,13 [0,99; 1,29] ПЕ, $p=0,003$). Реактивность микроциркуляции в ответ на тепловой и окклюзионный стимулы у женщин была значимо выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Так, на 3-й минуте нагрева у женщин перфузия выросла в 5,39 [4,32; 6,64] раза, у мужчин в 3,47 [3,13; 4,65] раза ($p=0,018$); после снятия окклюзии перфузия у женщин выросла в 1,93 [1,37; 3,02] раза, а у мужчин в 1,14 [1,01; 1,74] раза ($p = 0,011$). **Заключение.** Показана более высокая реактивность микрогемодинамики у здоровых женщин, чем у мужчин. Детерминированные полом особенности эндотелиальной функции могут лежать в основе более низкого сердечно-сосудистого риска у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: микроциркуляция, биологический пол, лазерная доплеровская флоуметрия, кожа, некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия

Для цитирования: Глазков А. А., Глазкова П. А., Куликов Д. А., Рогаткин Д. А. Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):33–41. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41.

UDC 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41

А. А. GLAZKOV¹, P. A. GLAZKOVA¹, D. A. KULIKOV^{2, 3},
D. A. ROGATKIN¹**The influence of gender differences of skin microhemodynamics parameters assessed in heating and occlusion tests**¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)

61/2, Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110

² Moscow Region State University

24, Very Voloschinoy str., Mytishchi, Russia, 141014

³ N. A. Semashko National Research Institute of Public Health

12, Voroncovo pole str., Moscow, Russia, 105064

E-mail: polinikul@mail.ru

Received 24.06.22; accepted 05.09.22

Summary

Introduction. The results of studies devoted to the influence of biological sex on microhemodynamic parameters are ambiguous. Today no studies of sex-specific microhemodynamics evaluated by the new incoherent optical fluctuation flowmetry

method (IOFF) have been reported. *Objective* – to investigate the sex-specific differences of microhemodynamics assessed by the IOFF method in healthy volunteers. *Materials and Methods*. 27 healthy volunteers (10 men and 17 women) were included in the study. The groups were comparable by sex, age, and main clinical parameters. Perfusion was measured by the IOFF method. Parameters were evaluated while performing an occlusion test on the hand and a local heating test on the dorsum of the foot and the toe. Microcirculation reactivity was calculated as a relative increase of perfusion response to the vasodilation stimulus. *Results*. Women had significantly lower median baseline perfusion than men on the hand and on the dorsum of the foot (hand: 10 [6; 13] PU vs. 15 [10; 19] PU, $p=0.035$; foot: 0.78 [0.68; 0.97] PU vs. 1.13 [0.99; 1.29] PU, $p=0.003$). Women were demonstrated to have significantly higher reactivity response to thermal and occlusive stimuli than men ($p<0.05$). Thus, at the third minute of heating, women had perfusion increased 5.39 [4.32; 6.64] times and men had 3.47 [3.13; 4.65] times ($p=0.018$); after the release of the occlusion women had perfusion increased 1.93 [1.37; 3.02] times and men had 1.14 [1.01; 1.74] times ($p=0.011$). *Conclusion*. Healthy women had been shown to have higher reactivity of microhemodynamics than men. A lower cardiovascular risk women have compared to men could be caused by sex-specific features of endothelium function.

Keywords: microcirculation, sex, Laser-Doppler Flowmetry, skin, incoherent optical fluctuation flowmetry

For citation: Glazkov A. A., Glazkova P. A., Kulikov D. A., Rogatkin D. A. The influence of gender differences of skin microhemodynamics parameters assessed in heating and occlusion tests. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):33–41. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-33-41.

Введение

Влияние биологического пола на параметры микроциркуляции на сегодняшний день не полностью изучено. Ряд исследований [1–4] показывают, что у женщин отмечается большая реактивность сосудов в ответ на стимулы, другие авторы [5, 6] пишут о меньшей реактивной вазодилатации у женщин по сравнению с мужчинами. Такая неоднозначность литературных данных может быть обусловлена разными методами и алгоритмами измерения, способами расчета анализируемых параметров, а также различными критериями включения в исследования.

Большинство наиболее масштабных и авторитетных исследований, посвященных этому вопросу, проводились на лицах с патологией, которая могла повлиять на параметры микрогемодинамики. В частности, в крупном Маастрихтском исследовании [4] анализ половых различий осуществляли на группе пациентов с сахарным диабетом (СД), в когортном исследовании SCAPIS [5] анализ проводили на популяции, включающей в себя как здоровых добровольцев, так и лиц с различными патологиями. Однако исследование именно здоровых добровольцев позволяет наиболее точно изучить физиологические особенности влияния пола на состояние сосудов без вмешательства патофизиологических факторов [2].

Основная часть исследований, направленных на изучение половых особенностей микрогемодинамики, проводится с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [2, 4, 5, 7]. Несколько лет назад был разработан новый метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ) [8]. За счет использования светодиодов он может быть реализован в более дешевом оборудовании и позволяет проводить измерения с меньшей оператор-зависимостью, чем метод ЛДФ. Оцениваемый методом НОФФ параметр перфузии аналогичен параметру перфузии в ЛДФ [8]. Однако глубина зондирования ткани составляет 2–3 мм, что несколько больше, чем в ЛДФ. За счет этого обратно рассеянный от ткани сигнал регистрируется с большего, чем в ЛДФ, объема ткани, в который попадают, в том числе, более глубокие сосудистые сплетения дермы. Такие различия объема исследуемой области могут повлиять на результат оценки половых особенностей микроциркуляции.

Это первое исследование, посвященное изучению половых различий микрогемодинамики у здоровых добровольцев методом НОФФ.

Материалы и методы исследования

Было проведено обсервационное исследование на здоровых добровольцах двух биологических полов. Всего в исследование были включены 27 субъектов: 10 мужчин и 17 женщин. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет, индекс массы тела менее 25 кг/м² (норма), нормохолестеринемия (холестерин, липопротеины низкой плотности в рамках референсных значений). Критерии исключения: заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, нарушения углеводного обмена, лихорадка любого генеза, заболевания крови – тромбоцитопения, анемия (гемоглобин менее 90 г/л), беременность, прием противозачаточных средств.

Исследование показателей микроциркуляции. Регистрацию перфузии проводили с помощью метода НОФФ, реализуемого опытными образцами приборостроителя с оценкой функции сосудов (АО «Елатомский приборный завод», Россия) [8]. Метод НОФФ основан на анализе низкочастотных флукуаций рассеянного в ткани оптического сигнала в диапазоне частот $0 < f < 10$ Гц, где f – частота флукуаций, которая регистрируется фотоприемником на поверхности кожи на расстоянии 3–4 мм от некогерентного источника излучения – светодиода [8]. Как и в стандартном методе ЛДФ, только в низкочастотной области спектра, вычисляется спектральная плотность мощности флукуаций оптического сигнала на фотоприемнике, определяется ее первый момент, проводится нормировка на постоянную компоненту сигнала и т. д., в результате чего вычисляемый в ходе обработки сигнала показатель перфузии в методе НОФФ аналогичен такому же показателю в ЛДФ, так как вычисления проводятся по одним и тем же алгоритмам и сравнительные эксперименты *in vivo* дают схожие результаты [8]. Прибор оснащен тремя датчиками НОФФ для оценки показателей перфузии со встроенными нагревательными пластинами, а также манжетой тонометра и собственно тонометром. Прибор позволяет проводить оценку перфузии в нескольких локализациях в ходе окклюзионной и (или) тепловой проб с возможностью устанавливать фикси-

рованную величину окклюзии и температуру нагрева в автоматическом режиме для всех исследований.

Всех участников исследования просили воздержаться от курения минимум за 3 ч до измерения. Исследование проводили в кондиционируемом помещении при температуре воздуха 23–25 °C после 15-минутной адаптации обследуемого к температурным условиям помещения и положению тела. В момент измерения обследуемый находился в положении лежа. Датчики крепились на ладонной поверхности указательного пальца руки (датчик 1), на тыльной поверхности стопы в области первого межплюсневового промежутка (датчик 2), на подошвенной поверхности большого пальца стопы (датчик 3) (рис. 1).

Процедура измерения предполагала проведение окклюзионной пробы на руке (датчик 1) и тепловой пробы на тыле стопы (датчик 2) и большом пальце ноги (датчик 3). Сначала измерение проводили на левой стороне тела, затем на правой. Данные по всем параметрам для каждого пациента усреднялись по правой и левой стороне тела.

В ходе окклюзионной пробы пережатие кровотока в магистральных артериях руки проводилось в течение 120 с. В ходе тепловой пробы осуществляли локальный нагрев датчиков до $(42 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$.

Измерения на руке и ноге проводились одновременно, сначала на левой стороне тела, затем – на правой. Длительность полного цикла измерения составляет 10 мин, схема измерений показана на рис. 2.

В ходе исследования оценивали следующие параметры:

БУП_i* – базовый уровень перфузии, оцененный до воздействия (до окклюзии или нагрева). В период регистрации БУП датчики находятся в термонеutralной температуре $(32 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. БУП рассчитывается как медиана показателей перфузии за 60 с;

ТУП_i*_j** – тепловой уровень перфузии, рассчитывается как медиана показателей перфузии за j-ую минуту после включения нагрева;

ПУП_j** – постокклюзионный уровень перфузии, рассчитывается как медиана показателей перфузии за j-ую минуту после снятия окклюзии;



Рис. 1. Процедура измерения показателей гемодинамики на приборе, реализующем метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ)

Fig. 1. : The measuring of hemodynamic parameters on the device implementing the incoherent optical fluctuation flowmetry (IOFF)

*i – номер датчика; **j – минута после воздействия (снятия окклюзии или включения нагрева).

Сегодня нет единого определения реактивности микроциркуляции. В данной работе под реактивностью понимали относительное увеличение перфузии в ответ на вазодилатационный стимул (ПУП_j_отн и ТУП_i_отн). Этот параметр рассчитывался как отношение теплового (ТУП) или окклюзионного (ПУП) уровня перфузии к базовому уровню перфузии.

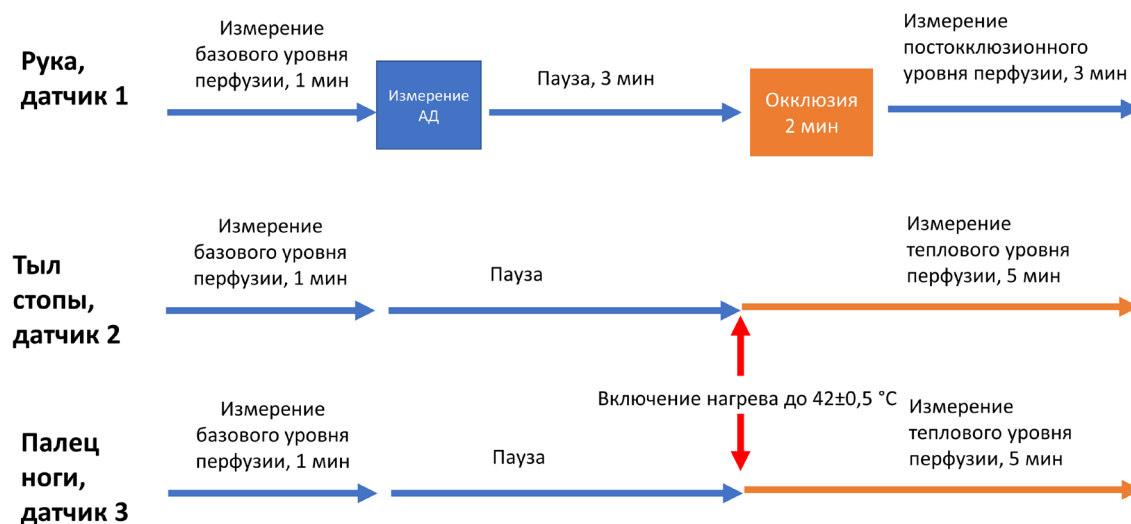


Рис. 2 Схема проведения измерений

Fig. 2. Scheme of measurements

Таблица 1

Характеристика групп

Table 1

Characteristics of groups

Характеристика	Женщины (N=17)	Мужчины (N=10)	p
Возраст на момент включения, лет	24,0 [23,0; 25,0]	28,0 [23,2; 31,8]	0,14
ИМТ, кг/м ²	20,60 [18,90; 23,00]	22,10 [21,70; 24,13]	0,079
Гемоглобин, г/л	138 [128; 144]	150 [148; 151]	<0,001*
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	4,56 [4,30; 4,84]	5,05 [4,95; 5,16]	0,001*
Средний объем эритроцита, фл.	88,2 [84,9; 92,9]	89,5 [86,6; 92,0]	>0,9
Гематокрит, %	40,6 [38,3; 42,0]	44,2 [44,0; 46,5]	0,001*
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	263 [223; 281]	236 [203; 242]	0,11
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,30 [4,50; 6,10]	5,15 [4,53; 5,85]	0,8
СОЭ, мм/ч	7,0 [4,0; 11,0]	5,0 [4,0; 7,5]	0,4
Креатинин, мкмоль/л	62 [58; 75]	80 [70; 90]	0,007*
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	104 [85; 112]	107 [96; 112]	0,5
Общий холестерин, мкмоль/л	4,30 [3,90; 5,00]	4,61 [3,97; 4,88]	0,7
Триглицериды, мкмоль/л	0,56 [0,50; 0,76]	0,60 [0,52; 0,66]	0,4
Глюкоза, мкмоль/л	4,95 [4,74; 5,24]	5,16 [5,00; 5,39]	0,3
ЛПНП, мкмоль/л	2,23 [1,91; 2,75]	2,47 [2,17; 2,78]	0,3
ЛПВП, мкмоль/л	1,85 [1,71; 2,15]	1,58 [1,51; 1,82]	0,063
HbA1c, %	5,25 [5,10; 5,40]	5,22 [5,07; 5,45]	0,8

Примечание: * – различия статистически значимы; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Параметр отображает то, во сколько раз перфузия выросла в ответ на стимул.

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных проводили в программе «R Studio 1.4.1106» (*RStudio PBC, USA*) с помощью языка программирования R 4.1.0 (*R Foundation for Statistical Computing, Austria*). В ходе анализа количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Сравнение количественных переменных в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Различия между группами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этические нормы. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (протокол № 2 от 13 февраля 2020 г.). Каждый участник исследования подписывал добровольное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-демографическая характеристика групп приведена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и большинству лабораторных показателей. В исследование набирались здоровые добровольцы, и анализируемые показатели были в рамках референсных значений (в соответствии с критериями включения и исключения). У мужчин отмечались

более высокие уровни эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, чем у женщин, что свойственно лицам мужского пола и отображается в полосоцифических границах нормы. Кроме того, у мужчин был более высокий уровень креатинина, однако фильтрационная функция почек, оцененная по СКФ в двух группах, не различалась. В табл. 2 приведены результаты оценки анализируемых параметров перфузии.

У женщин уровень базовой перфузии был значительно ниже, чем у мужчин, на руке и волосистой коже ноги. На пальце ноги мы также видим тенденцию к более низкому уровню БУП у женщин, чем у мужчин, однако эта тенденция не достигает статистической значимости (3,3 [2,1; 5,8] vs. 6,8 [3,1; 9,3], $p=0,3$). Абсолютные уровни ТУП_п и ПУП_п значимо не отличались у лиц разных полов (рис. 3). Расчет соотношения БУП на руке и на ноге значимо не различался в группах разного пола.

Для сравнения реактивности гемодинамики было оценено относительное увеличение перфузии в ответ на стимулы (ПУП_{отн} и ТУП_{отн}) (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, относительное увеличение перфузии у женщин значимо выше, чем у мужчин, в ответ как на окклюзию (датчик 1), так и на нагрев на тыле стопы (датчик 2). Особенно выражены различия реактивности в ответ на нагрев: в области первого межплюсневового промежутка на 3-й минуте нагрева у женщин перфузия выросла в 5,39 [4,32; 6,64] раза, у мужчин – в 3,47 [3,13; 4,65] раза ($p=0,018$).

Таблица 2

Показатели перфузии, оцененные в ходе окклюзионной и тепловых проб

Table 2

Perfusion values assessed during occlusal and thermal tests

Характеристика	Женщины (N=17)	Мужчины (N=10)	p
<i>Окклюзионная проба на руке</i>			
БУП1	10 [6; 13]	15 [10; 19]	0,035*
ПУП_1	17,7 [11,6; 20,9]	17,4 [13,8; 21,4]	0,7
ПУП_2	16,1 [10,2; 19,0]	19,5 [14,2; 23,4]	0,3
ПУП_3	14,1 [6,0; 16,8]	15,5 [12,5; 22,1]	0,3
<i>Тепловая проба на тыле стопы</i>			
БУП2	0,78 [0,68; 0,97]	1,13 [0,99; 1,29]	0,003**
ТУП2_1	1,63 [1,54; 1,85]	1,88 [1,81; 2,59]	0,10
ТУП2_2	3,28 [2,79; 4,14]	3,75 [3,38; 4,27]	0,4
ТУП2_3	4,41 [3,61; 5,26]	4,35 [3,71; 5,02]	0,7
ТУП2_4	4,42 [3,72; 5,11]	4,32 [3,63; 4,78]	0,5
ТУП2_5	3,87 [3,38; 4,48]	4,00 [3,49; 4,29]	>0,9
<i>Тепловая проба на подушечке большого пальца стопы</i>			
БУП3	3,3 [2,1; 5,8]	6,8 [3,1; 9,3]	0,3
ТУП3_1	7,8 [5,4; 11,7]	10,9 [9,2; 14,5]	0,14
ТУП3_2	12 [9; 18]	17 [15; 21]	0,11
ТУП3_3	14,6 [10,5; 21,4]	20,1 [18,5; 21,7]	0,14
ТУП3_4	17,0 [10,9; 25,1]	20,0 [18,4; 21,6]	0,3
ТУП3_5	17 [13; 24]	20 [19; 22]	0,2
<i>Соотношения БУП на руке и на ноге</i>			
БУП1/БУП2	11,7 [8,3; 14,4]	16,0 [8,9; 17,9]	0,2
БУП1/БУП3	2,23 [1,20; 3,07]	2,54 [1,97; 2,98]	0,6

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы ($p < 0,01$).

При этом на неволосистой коже ноги (подушечка большого пальца) уровень перфузии значимо не различался у мужчин и женщин.

В данном исследовании проводилось комплексное измерение как тепловой, так и постокклюзионной гиперемии у здоровых добровольцев разного пола. Это позволяло провести комплексную оценку разных механизмов вазодилатации.

Считается, что постокклюзионная гиперемия зависит от функции эндотелия и включает в себя как миогенные, так и метаболические факторы. В реализацию постокклюзионной гиперемии вносят вклад аксон-рефлекс, кальций-активированные калиевые каналы с большой проводимостью, предполагается участие эндотелиальных факторов гиперполяризации, на подушечках пальцев ответ, по-видимому, частично зависит от NO [9–11]. Таким образом, оценку постокклюзионной гиперемии можно использовать в качестве инструмента для выявления общих изменений функции микрососудов [10]. На сегодняшний день методика проведения окклюзионной пробы не стандартизирована. Время окклюзии, используемое в исследованиях постокклюзионной гиперемии кожи предплечья, обычно варьирует от 1 до 5 мин [9]. Нами использовалась окклюзия в 2 мин, так как она

позволяет добиться значимой вазодилатации, легко переносится обследуемыми и применяется в ряде исследований [12–14].

Тепловая проба – одна из наиболее широко применяемых в изучении микрогемодинамики. Классическая кривая тепловой гиперемии при длительном нагреве обычно включает в себя пик (в значительной степени зависит от действия сенсорных нервов) и дальнейшее длительное плато перфузии (в значительной степени зависит от выделения NO, а также эндотелиальных факторов гиперполяризации) [11]. Нагрев до 42 °C позволяет добиться максимальной вазодилатации и легко переносится обследуемыми, поэтому часто используется в исследованиях. Наиболее распространенный алгоритм проведения тепловой пробы предполагает длительный период нагрева (20–80 мин) [10, 15]. Однако в прошлых исследованиях [16] нами было продемонстрировано, что использование сокращенного алгоритма исследования (3–5 мин нагрева) с быстрой скоростью нагрева (2 °C/с) до 42 °C позволяет с высокой информативностью выявлять пациентов с поражением микрогемодинамики.

Исследование показало, что базовый уровень перфузии, измеренный методом НОФФ, выше у мужчин, чем у женщин, на подушечке пальца руки и на

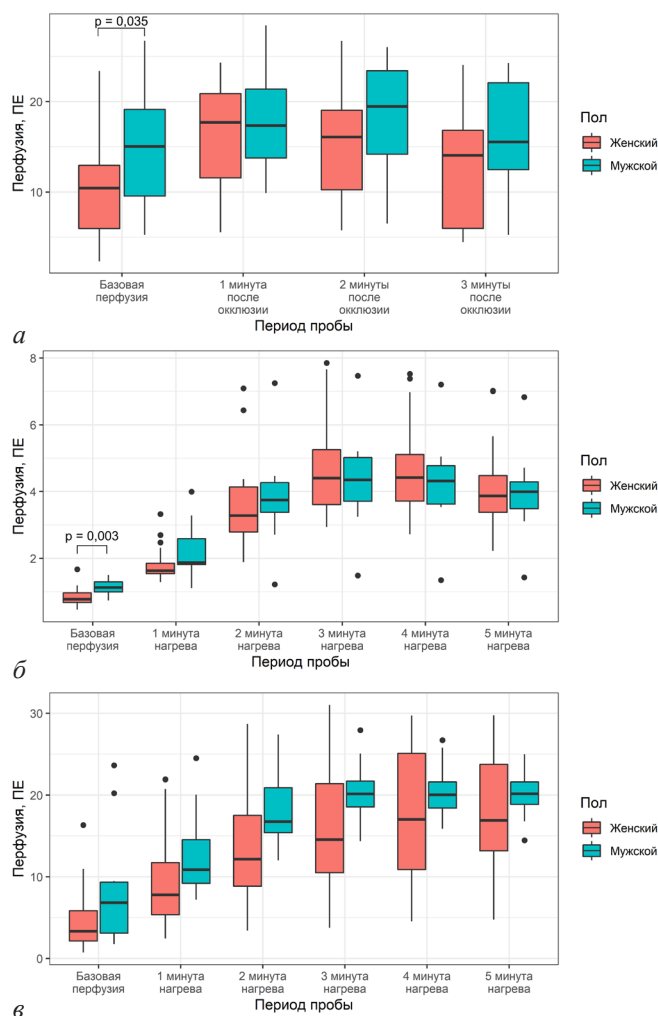


Рис. 3. Медиана перфузии у мужчин и женщин при проведении окклюзионного теста на руке (а), теплового теста на тыле стопы (б), теплового теста на подушечке большого пальца стопы (в)

Fig. 3. Median perfusion of men and women during the occlusion test on the hand (a), the local heating test on the dorsum of the foot (b), and the local heating test on the pad of the toe (c)

тыле стопы. Эти данные соотносятся с результатами когортного исследования SCAPIS [5], в котором на 1557 людях было продемонстрировано, что базовая перфузия, измеренная методом ЛДФ, у мужчин выше, чем у женщин, а также с результатами ряда других работ [7, 17].

При этом на коже стопы БУП у мужчин значимо не отличался от такового у женщин; однако мы видим тенденцию к более низкому уровню БУП у женщин, чем у мужчин (3,3 [2,1; 5,8] vs. 6,8 [3,1; 9,3], $p=0,3$). Отсутствие статистической значимости различий может быть обусловлено небольшим размером выборки. Также отсутствие значимых половых различий в коже этой области может быть обусловлено как особенностями иннервации неволосистой кожи стоп, так и более толстым роговым слоем на стопах у мужчин, чем у женщин. Толщина рогового слоя влияет на количество сосудов, попадающих в зондируемую область; на ступнях с толстым роговым слоем уровень перфузии в коже может быть ложно занижен.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить системные половые различия базовой перфузии: более низкие показатели у женщин и более

высокие у мужчин. За счет системности половых различий, они нивелируются при расчете соотношения перфузии на коже руки и ноги. Поэтому соотношение перфузии на руке и ноге значимо не различалось у мужчин и женщин.

Более низкий уровень перфузии в покое у женщин может быть обусловлен большим тонусом сосудов у женщин, чем у мужчин. Повышенный тонус сосудов проявляется в вазоконстрикции и, как следствие, в снижении объемного кровенаполнения и перфузии [18].

Другое возможное объяснение различий в базовой перфузии у мужчин и женщин – половые особенности гематологических показателей. Так, у мужчин более высокий уровень гемоглобина может приводить к более высоким показателям перфузии, так как гемоглобин – основной хромофор крови, который детектируется оптическим методом. Таким образом, значимые различия в базовой перфузии могли быть связаны не только с характеристикой сосудов (тонус сосудистой стенки), но и с половыми особенностями гематологических показателей (более высокий гематокрит у мужчин) или совокупностью этих факторов. Стоит отметить, что концентрация гемоглобина в крови действительно может оказывать влияние на абсолютные показатели перфузии и создает неоднозначность в трактовке результатов, однако концентрация гемоглобина не может повлиять на относительное увеличение перфузии как показатель реактивности сосудов.

Так, в нашем исследовании было показано, что у женщин реактивность сосудов кожи, оцененная на пальце руки и стопе, значимо выше, чем у мужчин. Отсутствие единого определения и алгоритмов расчета реактивности микроциркуляции приводит к сложностям и неоднозначности трактовки результатов разных исследований. В этом исследовании за реактивность принимали относительное увеличение перфузии в ответ на окклюзионный и тепловой стимул, т. е. то, во сколько может возрасти перфузия за счет вазодилатации. В ряде исследований также было продемонстрировано большее увеличение перфузии в ответ на стимулы у женщин, чем у мужчин. В частности, полученные данные соотносятся с результатами работы A. Stupin et al. (2019) [2], проведенной на молодых здоровых добровольцах. Авторами было показано, что уровень постокклюзионной реактивной гиперемии, измеренной на коже предплечья, у женщин значимо выше, чем у мужчин. В своем исследовании авторы пользовались сходной трактовкой реактивности и рассчитывали относительное увеличение перфузии в ответ на окклюзию, измеренное методом ЛДФ. Также в исследовании В. И. Подзолкова и др. (2012) [17] было показано, что относительный прирост перфузии в постокклюзионный период выше у здоровых женщин, чем у мужчин, причем половые различия пропадали у пациентов с АГ. В когортном популяционном Маастрихтском исследовании [4], проведенном на пациентах с СД 2 типа, также было показано, что у женщин увеличение кожной перфузии в ответ на локальное тепловое воздействие выше, чем у мужчин.

Таблица 3

Относительное увеличение перфузии в ответ на стимул

Table 3

Relative increase in perfusion in response to the stimulus			
Характеристика	Женщины (N=17)	Мужчины (N=10)	p-value
<i>Окклюзионная проба на руке</i>			
ПУП_1 отн.	1,93 [1,37; 3,02]	1,14 [1,01; 1,74]	0,011*
ПУП_2 отн.	1,86 [1,41; 2,36]	1,25 [1,06; 1,35]	0,020*
ПУП_3 отн.	1,57 [1,10; 1,98]	1,09 [0,91; 1,35]	0,059
<i>Тепловая проба на тыле стопы</i>			
ТУП2_1 отн.	2,14 [1,98; 2,55]	1,84 [1,64; 1,95]	0,10
ТУП2_2 отн.	4,24 [3,64; 5,29]	3,06 [2,91; 3,67]	0,031*
ТУП2_3 отн.	5,39 [4,32; 6,64]	3,47 [3,13; 4,65]	0,018*
ТУП2_4 отн.	5,28 [4,42; 6,55]	3,29 [3,20; 4,56]	0,013*
ТУП2_5 отн.	4,62 [4,20; 5,77]	3,18 [2,82; 4,09]	0,018*
<i>Тепловая проба на подушечке большого пальца стопы</i>			
ТУП3_1 отн.	2,32 [1,65; 2,65]	2,03 [1,30; 3,07]	0,7
ТУП3_2 отн.	3,24 [2,64; 4,53]	3,18 [1,83; 5,48]	0,8
ТУП3_3 отн.	3,97 [2,87; 5,29]	3,36 [2,16; 6,65]	0,8
ТУП3_4 отн.	4,71 [2,97; 5,83]	3,44 [2,09; 6,86]	0,7
ТУП3_5 отн.	4,29 [2,69; 6,81]	3,36 [2,06; 7,04]	0,6

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Однако в литературе можно найти и другую трактовку оценки половых различий микроциркуляции. В вышеупомянутом исследовании SCAPIS пиковая перфузия после окклюзии была выше у мужчин, чем у женщин [5]. Однако в исследовании SCAPIS авторы уделяют внимание не относительному увеличению показателей микроциркуляции по сравнению с периодом до окклюзии, а абсолютным пиковым значениям перфузии в период после снятия окклюзии. Таким образом, исследуемый параметр перфузии ближе всего к параметру ПУП_1 и не характеризует реактивность как таковую (в соответствии с определением реактивности, которое мы используем в этом исследовании). Расчет же относительного увеличения перфузии, характеризующего реактивность, в исследовании SCAPIS не дал однозначных результатов [5].

В работе O. Schlager et al. [6] исследователи заключают, что у подростков мужского пола реактивность микроциркуляции выше, чем у подростков женского пола. Однако в своем исследовании под реактивностью авторы понимали абсолютный уровень перфузии в постокклюзионный период, а не ее относительное увеличение. Кроме того, эта работа была выполнена на детях и подростках (учащиеся школы и детского сада), а возраст существенно влияет на параметры микрогемодинамики [4, 6]. Сказанное выше хорошо иллюстрирует трудности и путаницу, которые вызывает отсутствие единых алгоритмов расчета и трактовки термина «реактивность».

Таким образом, полученные нами результаты показали более высокую реактивность (относительное увеличение перфузии в ответ на окклюзионный и тепловой стимул) у женщин, чем у мужчин, оценен-

ную методом НОФФ. Полученные результаты соотносятся (или не противоречат) большинству литературных данных, полученных другими методами оценки перфузии. Анализ пол-ассоциированных различий микроциркуляции необходим для расчета пол-специфических норм в исследовании гемодинамики.

Понимание половых особенностей регуляции микроциркуляции может пролить свет на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что мужчины более подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и имеют более высокую сердечно-сосудистую смертность. Поэтому мужской пол считается самостоятельным немодифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска [19]. Есть предположение, что именно детерминированные полом особенности эндотелиальной функции могут лежать в основе более низкого сердечно-сосудистого риска у женщин по сравнению с мужчинами [3]. Половые особенности гемодинамики и эндотелиальной функции могут быть обусловлены протективным действием эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [20, 21]. Ранее было продемонстрировано, что и другие сердечно-сосудистые факторы риска тоже ассоциированы с нарушениями микрогемодинамики, в том числе возраст [22], курение [23], дислипидемия [24], сахарный диабет [15] и др. Тесная патофизиологическая взаимосвязь параметров микроциркуляции и сердечно-сосудистых факторов риска (в том числе мужского пола) свидетельствует о перспективности оценки кожной микрогемодинамики для более точной стратификации сердечно-сосудистого риска и более глубокого понимания патогенеза кардиоваскулярной патологии. Также известно, что мужской пол

является фактором риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19. Одна из гипотез, объясняющих такие половые различия, – меньшее эндотелийпротективное действие эстрогенов у мужчин, чем у женщин [25]. Таким образом, исследование половых различий микрогемодинамики может пролить свет на пол-ассоциированные особенности течения социально-значимых заболеваний.

Заключение

Проведено первое пилотное исследование, оценивающее пол ассоциированные различия показателей микрогемодинамики методом НОФФ. Исследование показало, что уровень базовой перфузии значимо выше у мужчин, чем у женщин, на пальце руки и тыле стопы. Также у женщин в среднем отмечалось большее относительное увеличение перфузии в ответ на нагрев и окклюзию на пальце руки и тыле стопы, соответственно.

Полученные данные могут быть полезны для установления полоспецифических норм в исследовании гемодинамики, а также более глубокого понимания половых различий в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы.

Ограничения исследования. В исследование были включены небольшие группы обследуемых. Полученные результаты могут быть применимы на популяцию людей молодого и среднего возраста, так как известно, что половые различия могут зависеть от возраста обследуемых [4, 6].

В исследовании мы не учитывали фазу менструального цикла у женщин. Ряд исследований демонстрируют, что вариации уровня половых гормонов в разные фазы цикла могут влиять на микрососудистую функцию, однако обзор литературы [26], проведенный С. G. Turner et al. (2020), показал, что однозначных данных по этому вопросу на сегодняшний день нет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Источник финансирования / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук «Разработка методики выявления нарушений кожной микроциркуляции, ассоциированных с диабетическими микроангиопатиями» (МК-4421.2022.3, соглашение № 075-15-2022-669). / This work was supported by grant of the President of the Russian Federation «Development of techniques for detecting skin microcirculatory disorders associated with diabetic microangiopathies» (МК-4421.2022.3; Agreement № 075-15-2022-669).

Литература / References

1. Cankar K, Finderle Ž. Gender differences in cutaneous vascular and autonomic nervous response to local cooling // *Clin Auton Res*. 2003;13(3):214–220. Doi: 10.1007/s10286-003-0095-5.

2. Stupin A, Stupin M, Baric L, Matic A, Kolar L, Drenjancevic I. Sex-related differences in forearm skin microvascular reactivity of young healthy subjects // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;72(4):339–351. Doi: 10.3233/CH-180483.

3. Brar V, Gill S, Cardillo C, Tesaro M, Panza JA, Campia U. Sex-specific effects of cardiovascular risk factors on endothelium-dependent dilation and endothelin activity in middle-aged women and men // *PLoS One*. 2015;10(3):e0121810. Doi:10.1371/journal.pone.0121810.

4. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TTJM, Schouten JSAG, Kroon AA, Van Der Kallen CJH, Henry RMA, Koster A, Dagnelie PC, Schaper NC, Schram MT, Stehouwer CDA. Cardiovascular risk factors as determinants of retinal and skin microvascular function: The Maastricht Study // *PLoS One*. 2017;12(10):e0187324. Doi: 10.1371/journal.pone.0187324.

5. Jonasson H, Bergstrand S, Fredriksson I, Larsson M, Östgren CJ, Strömberg T. Normative data and the influence of age and sex on microcirculatory function in a middle-aged cohort: Results from the SCAPIS study // *Am J Physiol – Heart Circ Physiol*. 2020;318(4):H908–15. Doi:10.1152/ajp-heart.00668.2019.

6. Schlager O, Giurgea A, Hammer A, Charwat-Resl S, Margeta C, Mueller M et al. Impact of age and gender on microvascular function // *Eur J Clin Invest*. 2014;44(8):766–774. Doi:10.1111/eci.12293

7. Омельяненко К. В., Горшков А. Ю., Федорович А. А. и др. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 8. – С. 48–55. [Omelyanenko KV, Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Korolev AI, Dadaeva VA, Akasheva DU, Drapkina OM. Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):48–55. (In Russ.). Doi:10.15829/1728-8800-2021-3111.

8. Lapitan D, Rogatkin D. Optical incoherent technique for noninvasive assessment of blood flow in tissues: Theoretical model and experimental study // *J Biophotonics*. 2021;14(5):e202000459. Doi: 10.1002/jbio.202000459.

9. Tee GBY, Rasool AHG, Halim AS, Rahman ARA. Dependence of human forearm skin postocclusive reactive hyperemia on occlusion time // *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2004;50(1):73–78. Doi:10.1016/j.vascn.2004.02.002.

10. Roustit M, Cracowski J. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

11. Cracowski JL, Roustit M. Human skin microcirculation // *Compr. Physiol*. 2020;10(3):1105–1154. Doi:10.1002/cphy.c190008.

12. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *Journal of hypertension*. 2002;20(9):1753–1757. Doi:10.1097/00004872-200209000-00018.

13. Yvonne-Tee GB, Rasool AHG, Halim AS, Wong AR, Rahman ARA. Method optimization on the use of postocclusive hyperemia model to assess microvascular function // *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2008;38(2):119–133.

14. Gul KM, Ahmadi N, Wang Z, Jamieson C, Nasir K, Metcalfe R, Hecht HS, Hartley CJ, Naghavi M. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment // *Vascular Medicine*. 2009;14(2):143–148. Doi: 10.1177/1358863X08098850.

15. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dys-

function non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: A systematic review with meta-analysis // *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16:1–12. Doi:10.1186/s12933-016-0487-1.

16. Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Rogatkin DA, Shekhyan GG, Krasulina KA, Kulikov AV, Makmatov-Rys MB, Paleev FN. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2021;78(3):247–257. Doi: 10.3233/CH-201016.

17. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, Л. В. Васильева, В. В. Матвеев, Н. А. Колесниченко // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2012. – Т. 8, № 6. – С. 746–751. [Podzolkov VI, Vasil'eva LV, Matveev VV, Kolesnichenk NA. Sex characteristics of the microcirculation in healthy subjects and in patients with the first degree arterial hypertension // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):746–751. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.

18. Рогаткин Д. А., Глазкова П. А., Куликов Д. А. и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертензии? // *Альм. клин. мед.* – 2019. – Т. 47, № 7. – С. 662–668. [Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Shekhyan GG, Kozlova KA, Makmatov-Rys MB. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? // *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(7):662–668. (In Russ.)]. Doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.

19. Артериальная гипертензия у взрослых : клин. рекомендации – 2020 // *Рос. кардиолог. журн.* – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020 // *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

20. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy // *Biology of sex differences*. 2017;8(1):1–16. Doi:10.1186/s13293-017-0152-8.

21. Witkowski S, Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? // *Climacteric*. 2018;21(3):267–275. Doi: 10.1080/13697137.2018.1441822.

22. Tikhonova IV, Tankanag AV, Chemeris NK. Age-related changes of skin blood flow during postocclusive reactive hyperemia in human // *Ski Res Technol*. 2013;19(1):e174–e181. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00624.x

23. Kharin AV, Averyanova IV, Vdovenko SI. Assessing morphofunctional state of microcirculation channel in smoking young males // *Heal Risk Anal*. 2019;2019(3):112–117. Doi: 10.21668/health.risk/2019.3.13.eng.

24. Jekell A, Kalani M, Kahan T. Skin microvascular reactivity and subendocardial viability ratio in relation to dyslipidemia and signs of insulin resistance in non-diabetic

hypertensive patients // *Microcirculation*. 2022;29(2):e12747. Doi: 10.1111/micc.12747.

25. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски / И. З. Чхаидзе, Д. А. Лиознов, Н. Н. Петрищев, Д. А. Ниаури // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – 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 hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(4):4–13. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.

26. Turner CG, Stanhewicz AE, Wong BJ. Female Sex Hormone Effects on the Vasculature: Considering the Validity of Restricting Study Inclusion to Low-Hormone Phases // *Front Physiol*. 2020;(11):596507. Doi: 10.3389/fphys.2020.596507.

Информация об авторах

Глазков Алексей Андреевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований, Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: staaglz@gmail.com.

Глазкова Полина Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований, Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: polinikul@mail.ru.

Куликов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, доцент, проректор, декан медицинского факультета, Московский государственный областной университет, старший научный сотрудник отдела изучения образа жизни и охраны здоровья населения, Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко, Москва, Россия, e-mail: zdolsk2@gmail.com.

Рогаткин Дмитрий Алексеевич – д-р техн. наук, зав. лабораторией медико-физических исследований, Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, e-mail: rogatkin@medphyslab.com.

Authors information

Glazkov Alexey A. – M. D., Phd, Senior Researcher of the Laboratory of Medical and Physics Research Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia, e-mail: staaglz@gmail.com

Glazkova Polina A. – M. D., Phd, Senior Researcher of the Laboratory of Medical and Physics Research Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia, e-mail: polinikul@mail.ru.

Kulikov Dmitry A. – M. D., Phd, Associate Professor, Vice-Rector, Dean of the Medical Faculty of the Moscow Region State University, Senior Researcher of the Department of lifestyle studies and public health protection, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia, e-mail: zdolsk2@gmail.com.

Rogatkin Dmitry A. – Phd, Head of the Laboratory of Medical and Physics Research Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia, e-mail: rogatkin@medphyslab.com.

УДК 616.132-07+616.12-008.331

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-42-49

Н. В. КОРНЕЕВА¹, А. М. МОРОЗОВА², А. Г. УДИНКАН²,
Д. Г. БЕЛЫХ², Ю. В. МИХАЙЛОВА³

Случай первичной диагностики коарктации аорты у 39-летней женщины

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия 680009, Россия, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 2в

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Владивосток, Россия 690922, Россия, г. Владивосток, Русский остров, п. Аякс, д. 10
E-mail: Gladkova1982@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.22 г.; принята к печати 05.09.22 г.

Резюме

Представлен клинический случай поздней диагностики коарктации аорты (КоА) у 39-летней женщины. Понимая, что КоА является редкой врожденной патологией, диагностируемой и корректируемой в основном в детстве, врачи, курирующие пациентов старше 18 лет, часто исключают из своего диагностического поиска эту болезнь. Между тем представленный клинический случай демонстрирует характерные жалобы и особенности анамнеза, которые позволили бы при внимательном их анализе установить диагноз намного раньше. Основная цель публикации – напомнить врачам первичного звена об измерении артериального давления на верхних и нижних конечностях у молодых пациентов с артериальной гипертензией, без отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям анамнеза, а также при исключении наиболее частых причин вторичных гипертензий – патологии эндокринной системы, почек и их сосудов. Кроме того, авторы ставят ряд интересных практических вопросов, которые вытекают из представленной клинической ситуации, на которые дают развернутые ответы в дискуссионной части статьи.

Ключевые слова: коарктация аорты, клинический случай, диагностика, артериальная гипертензия

Для цитирования: Корнеева Н. В., Морозова А. М., Удинкан А. Г., Бельх Д. Г., Михайлова Ю. В. Случай первичной диагностики коарктации аорты у 39-летней женщины. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):42–49. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-42-49.

UDC 616.132-07+616.12-008.331

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-42-49

N. V. KORNEEVA¹, A. M. MOROZOVA², A. G. UDINKAN²,
D. G. BELYKH², Ju. V. MIKHAYLOVA³

The case of primary diagnosis of aortic coarctation in a 39-year-old woman

¹ The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia 35, Murav'eva-Amurskogo str., Khabarovsk, Russia, 680000

² Federal center of cardiovascular surgery, Khabarovsk, Russia 2в, Krasnodarskaya str., Khabarovsk, Russia, 680009

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia 10, Russkij ostrov, p. Ayaks, Vladivostok, Russia, 690922
E-mail: Gladkova1982@mail.ru

Received 11.06.22; accepted 05.09.22

Summary

Article presents a clinical case report of late aortic coarctation (CoA) diagnosis of a 39-year-old woman. Considering that CoA is a rare congenital pathology, diagnosed and corrected mainly in childhood, physicians supervising patients over 18 years of age often exclude this disease from their diagnostic search. Meanwhile, the reported clinical case demonstrates specific complaints and features of the anamnesis, if were analyzed carefully would allow to establish a diagnosis much earlier. The main purpose of the publication is to remind primary care physicians about measuring blood pressure in the upper and lower extremities of young patients with arterial hypertension, without a history of aggravated cardiovascular diseases, and also to have the most common causes of secondary hypertension to be excluded: the endocrine system, kidneys and their vessels pathologies. In addition, the authors raise a number of interesting practical questions arising from the presented clinical case and give detailed answers in the discussion part of the article.

Keywords: aortic coarctation, clinical case, diagnosis, arterial hypertension

For citation: Korneeva N. V., Morozova A. M., Udinkan A. G., Belykh D. G., Mikhaylova Ju. V. The case of primary diagnosis of aortic coarctation in a 39-year-old woman. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(4):42–49. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-42-49.

Введение

Коарктация аорты (КоА) представляет собой врожденное сужение верхней части нисходящей грудной аорты, граничащей с областью впадения открытого артериального протока. Клинические рекомендации предлагают рассматривать миграцию дуктальной ткани, формирующей концентрическую складку в виде мембраны, в качестве основной причины КоА, однако имеются и другие теории, обсуждаемые в научной литературе [1].

Диагностические критерии КоА представлены в клинических рекомендациях 2020 г. [2]. Цель данной статьи – обратить внимание врачей общей практики, терапевтов и кардиологов, работающих в поликлинике, на эту редкую врожденную патологию, которая при соблюдении определенного диагностического алгоритма на приеме, может быть достаточно просто обнаружена. Пациенту будет установлен правильный диагноз, что в данном случае коррелирует с продолжительностью и качеством жизни.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 39 лет, поступила в клинику ФЦССХ г. Хабаровска в апреле 2022 г. с жалобами на головную боль, тошноту, рвоту на фоне повышения артериального давления (АД), дискомфорт за грудиной при волнении.

Из анамнеза известно, что с 11–12 лет отмечала частые носовые кровотечения, головную боль, быструю утомляемость. На занятиях по физической подготовке возрастную норму не выполняла из-за быстрой утомляемости, слабости в ногах. В детстве во дворе в подвижные игры со сверстниками не играла ввиду быстрой утомляемости, в основном наблюдала за игрой со скамейки. Родители это замечали, что служило неоднократным поводом для обращения к педиатру. При осмотре врач «отмечал какой-то шум в сердце, в пределах возрастной нормы». В старшей школе при ответе у доски и сдаче экзаменов возникали частые носовые кровотечения, выраженное сердцебиение и одышка. Неоднократно проходила обследование по этому поводу по месту жительства. В 2002 г. (в 20 лет) – эпизод преходящего выпадения поля зрения на левый глаз. Госпитализирована по месту жительства, осмотрена неврологом. АД при поступлении – 160/90 мм рт. ст. При дообследовании в объеме ЭхоКГ, УЗИ почек и надпочечников патологии выявлено не было. Установлен диагноз гипертонической болезни, назначен эгилон 25 мг. В дальнейшем неоднократно проходила ЭхоКГ, врачебные комиссии перед поступлением в вуз и трудоустройстве на работу без выявления патологии сердца и сосудов.

В 2017 г. (35 лет) забеременела. Во время беременности повышение АД не отмечала. Второй триместр перенесла тяжело, часто находилась на листке нетрудоспособности. После 26-й недели – выраженная тахикардия, слабость. В связи с постоянной гиперемией щек, направлялась на консультацию к гематологу – патологии не выявлено. Родоразрешение в срок операцией кесарева сечения с последующей экстирпацией матки в связи с развившимся атоническим кровотечением.

В декабре 2021 г. вновь стало повышаться АД, сердцебиение, слабость. На очередном плановом медицинском осмотре при проведении ЭхоКГ впервые выявлена КоА, в связи с чем обратилась в ФЦССХ г. Хабаровска для дальнейшего обследования и лечения. К моменту госпитализации в ФЦССХ г. Хабаровска принимала Беталок-ЗОК 25 мг. На фоне лечения АД 130–140/90 мм рт. ст. острое нарушение мозгового кровообращения, синкопальные состояния отрицает. Тolerантность к физической нагрузке удовлетворительная. Наследственность по гипертонии неотягощена.

При осмотре: нормостенической конституции, рост – 175 см, вес – 60,8 кг, индекс массы тела – 19,85 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски и влажности, периферических отеков нет. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, мышечных атрофий нет, щитовидная железа не пальпируется. При исследовании системы органов дыхания патологии не выявлено. Визуальный осмотр области сердца – без отклонений от нормы, верхушечный толчок ограничен, перкуторные границы сердца не увеличены. При аускультации тоны сердца ритмичные, ясные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 64 уд./мин, легкий систолический шум во II межреберье справа от грудины.

АД справа – 160/90 мм рт. ст., слева – 150/90 мм рт. ст., АД на ногах справа и слева – 70/60 мм рт. ст. Пульс 64 уд./мин, ритмичный: на сонных артериях слева и справа удовлетворительный, шум не выслушивается, на лучевых артериях слева и справа удовлетворительный, на общих бедренных артериях слева и справа ослабленный, шум не выслушивается, на подколенных артериях слева и справа ослабленный, на тыльных артериях слева и справа отсутствует, на задних тибиальных артериях слева и справа отсутствует.

Осмотр органов пищеварения и мочевого выделения – без отклонений от нормы. Расчет скорости клубочковой фильтрации – 76,26 мл/мин/1,73 м².

По ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС – 73 уд./мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Нарушение проведения возбуждения по правой ножке п. Гиса. Признаки увеличения левого предсердия и гипертрофии миокарда левого желудочка. Умеренные изменения в миокарде левого желудочка, более выраженные в области нижней стенки.

По результатам экспертного ЭхоКГ: левый желудочек в диастолу 48 мм (норма – до 57), в систолу – 29 мм (норма – до 38), правый желудочек – 23 мм (норма – до 30), левое предсердие – 30 мм (норма – до 40), межжелудочковая перегородка 11 мм (норма – до 11), задняя стенка левого желудочка – 11 мм (норма – до 11), диаметр выходного тракта левого желудочка – 19 мм, масса миокарда левого желудочка – 196,9 г, индекс массы миокарда – 113 г/м².

Диаметр аорты: фиброзное кольцо – 22 мм, синусы Вальсальвы – 35 мм, синотубулярный гребень – 32 мм, восходящая аорта – 38 мм, дуга – 22 мм. Аортальный клапан двустворчатый, створки неравномерно уплотнены, аортальная регургитация 1-й степени, эксцентричная вдоль комиссуры передней створки митрального клапана, выходной тракт свободен, кровотоков не изменен – 0,8 м/с, макс. PG в систолу – 2,6 мм рт. ст. Кровоток в нисходящей аорте ускорен –

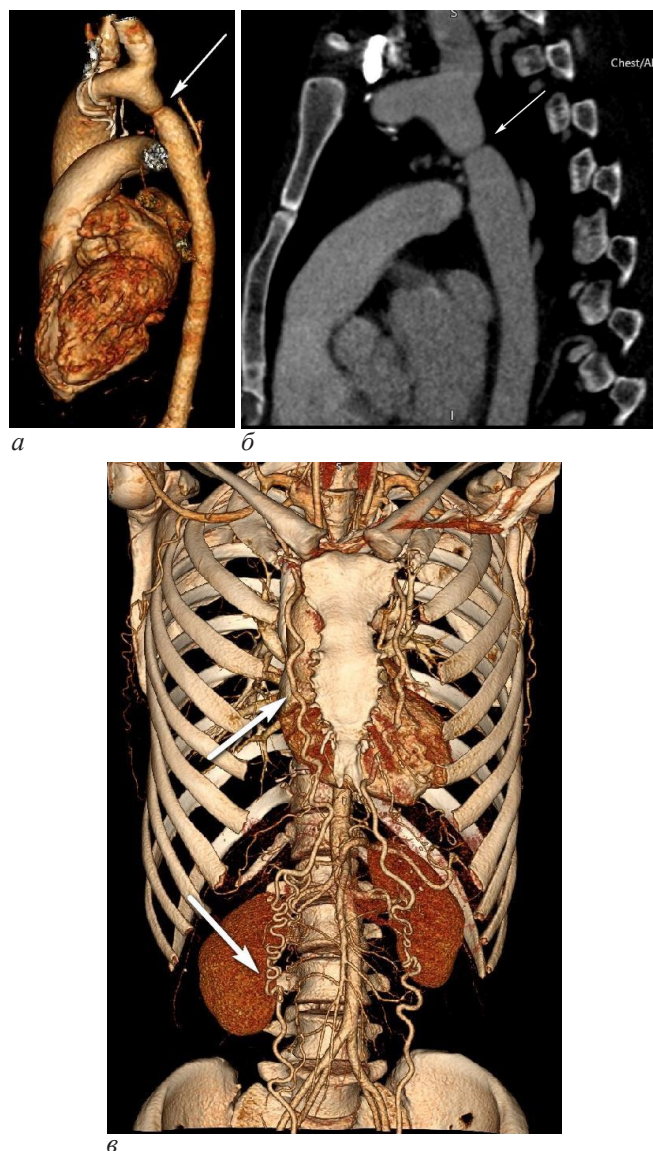


Рис. 1. Результаты СКТ-ангиографии пациентки М.: а, б – стрелкой показана КоА; в – стрелками показаны развитые коллатерали внутренних грудных (маммарных) артерий с нижними надчревными

Fig. 1. Results of computer-angiography of the patient M.: а, б – the arrow shows CoA; в – the arrows show the developed collaterals of the internal mammary arteries with the lower epigastric ones

4,4 м/с, макс. РГ в систолу – 78 мм рт. ст., РГ ср. – 38 мм рт. ст. Перешеек 6–7 мм, дуга 2 – 16 мм.

Нижняя полая вена – 15 мм в диаметре, не расширена, коллабирование на вдохе достаточное. Брюшная аорта – 20 мм в диаметре, кровоток коллатеральный, 62 см/с.

Параметры центральной гемодинамики по Тейхольдсу: КДО – 104 мл, КСО – 32 мл, УО – 72 мл, ФВ – 69,23 %. Параметры центральной гемодинамики по Симпсону: КДО – 73 мл, КСО – 23 мл, УО – 50 мл, ФВ – 68,49 %.

Клапанный аппарат: аортальный клапан: нативный, Vmax: 2,9 м/с, градиент ср.: 18 мм рт. ст., градиент max.: 34 мм рт. ст., регургитация 1 ст. SAVA: 2,8 см²; митральный клапан: нативный, регургитация 0–1 ст, VmaxE: 1,2, A: 0,8 м/с, градиент max: 2,6 мм рт. ст., ФК: 30 мм, ФК, A2C: 25 мм; трикуспидальный клапан: Vmax: 0,9 м/с, градиент max: 3,3 мм рт. ст., ФК: 33 мм, регургитация 1 ст., S потока: 3,2 см², градиент регургитации: 20 мм рт. ст.; легочная артерия: ствол:

19 мм, Vmax: 0,8 м/с, градиент max: 2,6 мм рт. ст., регургитация 0–1-й ст., СДЛА: 25 мм рт. ст.

Глобальная сократительная способность миокарда удовлетворительная, зон локального нарушения сократимости не выявлено. Перикард: анэхогенное пространство не расширено.

Заключение: ВПС: коарктация аорты в типичном месте с максимальным градиентом 78 мм рт. ст. 2-створчатый аортальный клапан, аортальная регургитация 1-й ст. незначительный стеноз аортального клапана. Общая сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена, нарушений локальной сократительной способности миокарда левого желудочка не выявлено. Трикуспидальная регургитация 1-й ст.

Результаты СКТ-ангиографии (рис. 1) подтвердили наличие двустворчатого аортального клапана. Восходящий отдел аорты – 38 мм, дуга 1 – 19 мм, дуга 2 – 16 мм, коарктация в области перешейка – 9–10 мм (возможно, больше), постстенотическое расширение до 19 мм, нисходящий отдел – 14 мм, супраренальный – 13 мм, инфраренальный – 11 мм. Выраженное расширение маммарных (внутренних грудных) артерий, артерий туловища, межреберных артерий. Чревный ствол, верхняя брыжеечная, почечные артерии – стенозов не выявлено.

Установлен диагноз: «Комбинированное заболевание»:

1) основное заболевание: врожденный порок сердца: коарктация аорты. Двустворчатый аортальный клапан, легкий аортальный стеноз;

2) фоновое заболевание: Симптоматическая артериальная гипертония 2 степени.

Осложнения основного заболевания: ХСН I ст., I ф. кл. по NYHA с сохраненной ФВ.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, ремиссия. ХБП стадия 2 (СКФ: 76,26 мл/мин/1,73 м²).

Консультирована ангиохирургом ФЦССХ, рекомендовано стентирование коарктации аорты.

Проведена операция – стентирование коарктации с имплантацией СР-стента (СР8Z39), смонтированного на BiB-баллоне 20 (10) мм × 5,5 см в область коарктации. Результаты СКТ-ангиографии после операции показаны на рис. 2.

Послеоперационный период протекал без осложнений. АД на руках – 120–130/80, на ногах – 120–130/85 мм рт. ст. Выписана под наблюдение участкового терапевта/кардиолога с рекомендацией постоянного приема Беталок–ЗОК 25 мг утром. При тенденции к гипотонии препарат отменить. Через месяц АД – 90–100/60 мм рт. ст. Беталок–ЗОК отменен, на этом фоне АД – 110–130/80 мм рт. ст. Отмечает тахикардию до 120 уд./мин при умеренной нагрузке. Назначен кораксан 5 мг – 2 раза в день, на фоне приема которого к 3-й неделе пульс уредился до 60–80 уд./мин при нагрузке, удовлетворительное самочувствие, одышки нет, слабости нет.

В связи с представленным клиническим случаем возникает несколько практических вопросов, на которые мы постараемся дать ответы в дискуссионной части статьи.

1. Чем интересен данный клинический случай?

2. Какие «благоприятные» анатомические особенности КоА в данном случае позволили пациентке дожить до 39 лет с удовлетворительным качеством жизни?

3. Можно ли было установить диагноз раньше?

4. Выявленный двустворчатый аортальный клапан в данном случае – находка или закономерное сочетание с КоА?

5. Является ли кровотечение в послеродовом периоде самостоятельным осложнением беременности или обусловлено изменением ангиоархитектоники и перераспределением кровотока при КоА?

6. Какова тактика наблюдения данной пациентки после операции?

Обсуждение

Дискуссионный раздел статьи начнем ответом на первый вопрос. Представленный клинический случай интересен, прежде всего, редкой встречаемостью КоА – от 5 до 8 % всех случаев врожденных пороков сердца с преобладанием лиц мужского пола (соотношение 2:1) [3]. Чаще всего диагностика и коррекция проводятся еще в детстве [4], без оперативного лечения 90 % пациентов умирают в молодом возрасте (медиана – 34 года [3]). Смертельный исход в 30–40 лет (по данным других авторов – 50 лет) наступает из-за системной артериальной гипертензии, рано развивающейся ишемической болезни сердца, инсульта, расслоения аорты и застойной сердечной недостаточности [5].

Представленный клинический случай интересен поздней диагностикой (в 39 лет), у женщины, отсутствием изменений телосложения и нормально протекающей беременностью с рождением здорового ребенка в срок.

Говоря о «благоприятных» анатомических особенностях КоА в данном случае, которые позволили пациентке дожить до 39 лет, следует обратиться к классификации КоА. Традиционное разделение КоА по отношению к артериальному потоку позволяет выделить преддуктальную (инфантильный тип) и постдуктальную формы (взрослый тип). Если преддуктальная форма КоА сопровождается критическим сужением перешейка аорты, то кровоток в грудную часть резко ограничивается, и дуктус-зависимая гемодинамика, при сохранении функционирования артериального протока, обеспечивает выживание пациентам в первые дни и недели жизни. Если в первые часы после рождения происходит физиологическое закрытие артериального протока, то возникает резкое ухудшение состояние ребенка с развитием полиорганной недостаточности с высокой летальностью [1, 6], таким образом, инфантильный тип является наиболее неблагоприятным. КоА, диагностируемая в возрасте старше года, относят к позднему дебюту порока, что указывает на его относительно малую выраженность [7]. В таких случаях КоА обнаруживают чаще всего в связи с артериальной гипертензией. В представленном клиническом случае речь идет о постдуктальной форме КоА, течение которой относительно благоприятно, а основным клиническим проявлением является проксимальная артериальная гипертензия.

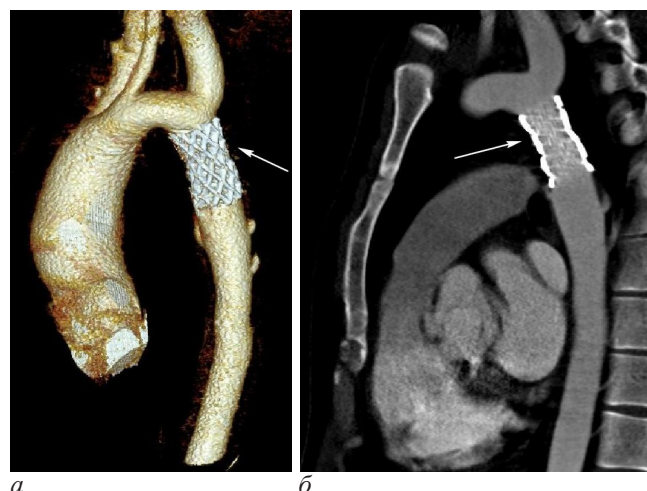


Рис. 2. Результаты СКТ-ангиографии после проведения операции: а – 3D-реконструкция стента, отчетливо видна его сетчатая структура; б – удовлетворительный ангиографический результат с восстановлением диаметра нисходящего отдела аорты

Fig. 2. The results of computer-angiography after the operation: а – 3D reconstruction of the stent, its mesh structure is clearly visible; б – satisfactory angiographic result with restoration of the diameter of the descending aorta

Наиболее интересным представляется вопрос о возможности установления диагноза в более ранние сроки при современном развитии диагностических методов. По данным Т. Н. Татариновой (2016) [8], несмотря на совершенствование методов пренатальной диагностики, фетальная эхокардиография позволяет правильно идентифицировать КоА лишь в 30 % случаев. Внутриутробно визуализировать зону перешейка аорты крайне трудно, кроме того, особенности кровообращения плода позволяют только предположить КоА на основании асимметрии размеров магистральных сосудов или желудочков и сужения дуги аорты. Ультразвуковое исследование как метод диагностики стал внедряться в Советском Союзе в клиническую практику лишь в конце 80-х гг. XX столетия, т. е. на момент рождения пациентки – 1982 г. – внутриутробная диагностика не проводилась.

Если говорить о клинической диагностике, то в течение заболевания выделяют пять периодов, в зависимости от возраста больных, во время некоторых из них клиническая картина может быть весьма скромной.

Первый период – критический, наблюдается в течение первого года жизни, когда отмечается самая высокая смертность больных. Сложности клинической диагностики КоА в этот период широко обсуждаются неонатологами и педиатрами [4].

Второй период – приспособления, или адаптации (от 1 года до 5 лет). В это время могут появляться жалобы, характерные для КоА: головные боли, одышка, утомляемость и боли в нижних конечностях при физических нагрузках. Однако чаще жалобы отсутствуют, а клинические проявления неявные, поэтому порок может быть обнаружен случайно. В этом возрасте в ранней диагностике может помочь измерение артериального давления на четырех конечностях с определением разницы полученных величин. «На глаз» могут быть видны пульсации коллатеральных сосудов (межреберные артерии, артерии лопаточной области). При аускультации – систолический шум

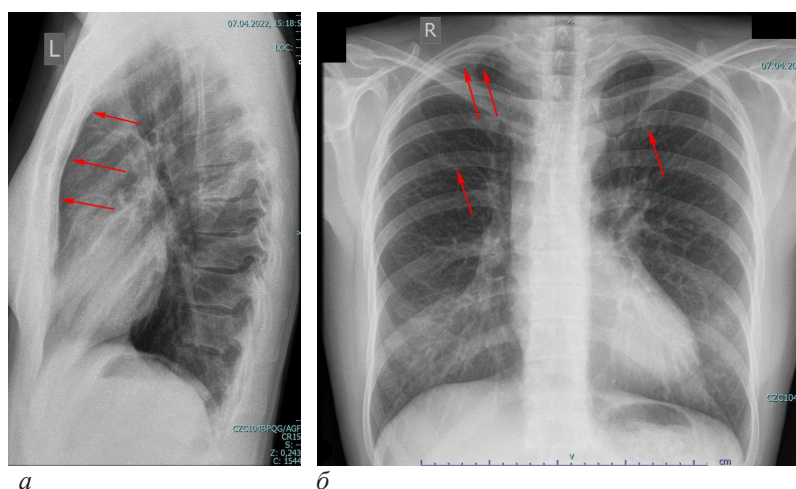


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки М.: а – стрелками показана узурация нижних краев задних отростков ребер; б – стрелками показана внутренняя грудная артерия

Fig. 3. X-ray of the chest organs of the patient M.: а – the arrows show the usuration of the lower edges of the posterior segments of the ribs; б – the arrows show the internal thoracic artery

по левому краю грудины, а также в межлопаточной области, при развитых коллатералях.

Третий период – компенсации – от 5 до 15 лет, во время которого жалобы могут отсутствовать. Диагностика заболевания в это время может стать клинической находкой при измерении артериального давления на верхних и нижних конечностях и выявления градиента более 20 мм рт. ст. Однако при развитых коллатералях у пациентов с дуктус-зависимым магистральным кровотоком в бассейне нисходящей аорты пульс на нижних конечностях может быть сопоставим с верхними, что в еще большей степени затрудняет диагностику. Интересно, что проведение пульсоксиметрии верхних и нижних конечностей может помочь в диагностике КоА, если разница насыщения крови кислородом окажется более 3 %. В представленном нами клиническом наблюдении жалобы на носовые кровотечения в связи с КоА манифестировали в возрасте 11–12 лет, т. е. при внимательном обследовании диагноз мог быть установлен в это время.

Четвертый период – относительной декомпенсации – приходится на период полового созревания. В это время появление жалоб на головные боли, утомляемость, нередко носовые кровотечения заставляет пациентов обращаться к врачу. Диагностика в этот период остается неудовлетворительной, так как по данным литературы [7], артериальное давление детям на уровне первичной медико-санитарной помощи не измеряют, тем более на нижних конечностях. Артериальное давление в нижних конечностях обычно на 10–20 % выше из-за усиления волны. Градиент давления между верхними и нижними конечностями 10 мм рт. ст. должен вызывать подозрение на коарктацию, а градиент 35 мм рт. ст. или выше считается высокоспецифичным для КоА [9].

Пятый период – декомпенсация, в возрасте 20–40 лет, заканчивается возрастом дожития. В это время жалобы связаны с проявлениями артериальной гипертензии [2, 10]. Основными проявлениями КоА в этот период являются повышение уровня артериального давления на руках в сравнении с ногами,

отсутствие или выраженное ослабление пульса на бедренных артериях и наличие интенсивного систолического шума в точках, соответствующих уровню поражения аорты, при этом максимальная интенсивность шума отмечается не на стандартных точках аускультации, а на спине [11]. Именно в этот период произошла диагностика у представленной нами пациентки. Хотя выявление артериальной гипертензии в молодом возрасте при отсутствии наследственности, заболеваний почек, почечных сосудов и гормональных сдвигов должно было стимулировать врачей к дальнейшему поиску причины повышенного артериального давления.

Следует обсудить еще один доступный метод диагностики, результаты которого при внимательной интерпретации могут натолкнуть врача на поиск КоА. Это рентгенография органов грудной клетки (ОГК). На рентгенограмме при КоА выявляют патогномичные признаки в виде узурации нижних краев задних отростков ребер, хотя этот признак может иметь место при синдроме верхней полой вены, тромбозе брюшной аорты, опухоли межреберных нервов и т. д. [12], однако выявление этих особенностей требует дополнительного внимания к такому пациенту. На рис. 3 приведен обзорный снимок ОГК из архива пациентки, где стрелками показана узурация ребер. Кроме этого, визуализируется усиление сосудистого рисунка легких и в боковой проекции – мощный ствол внутренней грудной артерии. К сожалению, неизвестно, когда этот рентгенологический признак стал определяться у демонстрируемой нами пациентки, но факт его наличия не вызывает сомнения.

Таким образом, при соблюдении определенного алгоритма обследования и диспансерного наблюдения сначала «здорового ребенка», а затем пациента с артериальной гипертензией с измерением давления и проведением пульсоксиметрии на верхних и нижних конечностях, поиском у молодого пациента без отягощенной по гипертензии наследственности причин повышения артериального давления, а также внимательном анализе данных ежегодного рентгено-

графического исследования ОГК диагноз мог быть установлен раньше.

Является выявленный двустворчатый аортальный клапан в данном случае находкой или закономерным сочетанием с КоА? По данным литературы [2, 5, 13, 14] КоА в 60–80 % случаев сочетается с двустворчатым аортальным клапаном, это позволяет исследователям искать общие механизмы развития данных пороков. Одним из таких механизмов является мутация гена *NOTCH1*, который регулирует дифференцировку клеток-предшественников вторичного сердечного поля (SHF – second heart field), дающих начало выходному отделу левого желудочка. Кроме того, КоА могут сопутствовать другие аномалии развития сердца и сосудов (до 83 % [3]), например, открытый артериальный проток (до 33 %), гипоплазия дистальных отделов дуги аорты, дефект межжелудочковой перегородки (до 48 %), единственный желудочек сердца (до 7 %), транспозиция магистральных артерий сердца (до 6 %), атрио-вентрикулярный канал (до 4 %), различные формы двухоточного правого желудочка (до 3 %) и прочие аномалии развития – менее чем в 1 % случаев [2].

Возникшее кровотечение в послеродовом периоде, послужившее причиной экстирпации матки, являлось самостоятельным осложнением беременности или было обусловлено изменением ангиоархитектоники и перераспределением кровотока при КоА? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть особенности коллатерального кровообращения при КоА. В данном случае КоА локализовалась в типичном месте, т. е. ниже отхождения основных артериальных ветвей – плечевого ствол, левой общей сонной артерии, левой подключичной артерии. При таком расположении КоА кровообращение дистальнее сужения реализуется через четыре основных коллатеральных пути: поверхностные верхние (поперечные артерии шеи и лопатки, подлопаточная артерия, анастомозирующая с II–IV межреберными артериями), глубокие верхние (внутренние грудные и боковые грудные артерии, анастомозирующие с IV–VII межреберными артериями), нижние (внутренняя грудная артерия, анастомозирующая с нижней надчревной и их соединения с VII–IX межреберными и поясничными артериями), задние (анастомозы спинальных артерий с позвоночными и задними межреберными). Напомним, что нижняя надчревная артерия является ветвью наружной подвздошной артерии, в то время как артерии, питающие матку и другие тазовые органы – ветвями внутренней подвздошной артерии, кровотоком по которым в условиях КоА обеднен.

Зарубежные исследователи [15] изучали влияние различных концентраций кислорода на модели культуры эксплантата ворсинок плаценты. Результаты показали, что воздействие гипоксической среды, которая формируется в условиях КоА, для эксплантатов модифицирует вазоконстрикцию мелких артерий миометрия, за счет значительного ослабления эндотелий-зависимой релаксации.

Кроме того, имеющиеся статистические данные и опубликованные клинические наблюдения беремен-

ных с некоррегированной КоА показывают благоприятное протекание у них беременности с рождением в срок здоровых детей [16]. Так, по данным K. P. Ram-lakhan et al. (2020) и A. S. Siegmund et al. (2017) [17] из 303 и 49 наблюдений соответственно ни в одном случае не зафиксировано акушерских осложнений в виде атонического кровотечения в послеродовом периоде. На хорошую переносимость беременности женщин с нелеченной КоА указывают и другие авторы, наблюдавшие 3 беременных с нормальными родами, 1 из которых рожала на дому без каких-либо осложнений [18]. Наиболее интересный случай первичной диагностики атретической КоА описан у 32-летней женщины после третьих родов, последние из которых были преждевременными. У новорожденной девочки выявили тяжелую КоА, что послужило поводом к надлежащему обследованию матери [19].

Таким образом, в данном случае кровотечение в послеродовом периоде являлось самостоятельным осложнением беременности.

Наконец, необходимо определить цели дальнейшего наблюдения и тактику в данном случае. Цель дальнейшего наблюдения – диагностика раннего рестеноза, который развивается при изолированной транслуминальной баллонной ангиопластике от 18 до 53 % случаев и при установке стента до 2 % [20], аневризмы аорты и контроль артериальной гипертонии.

Показано, что после коррекции КоА в зрелом возрасте нормализация артериального давления отмечается у незначительной части пациентов, у лиц, прооперированных в детстве, нормотония достигает 48–70 % [5], сохраняющаяся артериальная гипертония в послеоперационном периоде носит многофакторный характер [7, 21]. Из-за остаточной гипертензии (до 20 %) у таких пациентов рано манифестируют сердечно-сосудистые заболевания и в отдаленные сроки сохраняется высокая летальность [22].

Согласно клиническим рекомендациям 2020 г., в течение 1-го года после операции пациентам необходимо не менее 2 раз пройти обследование в следующем объеме: консультация кардиолога и ЭхоКГ в клинике, где была выполнена операция, сроки и дальнейшая кратность обследования каждый раз уточняется при амбулаторном обследовании, периодическая переоценка с помощью трансторакальной эхокардиографии и трехмерной визуализации (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография сердца) после операции должны быть проведены спустя 6–12 месяцев, а далее регулярно, поскольку сердечно-сосудистые осложнения могут возникнуть спустя десятилетия после вмешательства [21]. При удовлетворительном состоянии в последующем возможно наблюдение по месту жительства не реже 1 раза в год.

Заключение

КоА является редко встречающейся врожденной аномалией, клиническая картина которой, в зависимости от степени сужения аорты и компенсаторных возможностей пациента, может существенно варьировать и оставаться не диагностированной в

детстве. Таким образом, вся ответственность за диагностику КоА во взрослой практике ложится на врачей первичного звена – терапевтов, врачей общей практики и кардиологов. Выполняя диагностический алгоритм у молодого пациента с АГ без отягощенной наследственности, патологии эндокринной системы, почек и их сосудов, не стоит преждевременно останавливаться на диагнозе гипертонической болезни, не исследовав пульсацию и АД на верхних и нижних конечностях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Рзаева К. А., Соинов И. А., Горбатов А. В. и др. Критическая коарктация аорты. Возможности диагностики и методов хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 46–62. [Rzaeva KA, Soynov IA, Gorbatykh AV, Kulyabin YuYu, Voitov AV, Ivantsov SM, Gorbatykh YuN, Bogachev-Prokophiev AV. Critical coarctation of the aorta: diagnostic capabilities and methods of surgical treatment of aortic coarctation in newborns // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020;24(2):46–62. (In Russ.)]. Doi:10.21688/1681-3472-2020-2-46-62.
2. Коарктация аорты: клинические рекомендации. 2020. С. 44. [Koarktatsiya aorty. Klinicheskie rekomendatsii. 2020:44. (In Russ.)]
3. Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф. и др. Клинический случай симптоматической артериальной гипертонии у молодой женщины с коарктацией аорты // Бюл. сибир. мед. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 205–210. [Manukyan MA, Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Saushkin VV, Ryabova TR. A clinical case of secondary hypertension in a young woman with coarctation of the aorta // Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20(4):205–210. (In Russ.)]. Doi:10.20538/1682-0363-2021-4-205-210.
4. Левченко Е. Г., Туманян М. Р. Коарктация аорты у новорожденных: особенности гемодинамики и тактики дооперационного ведения // Детские болезни сердца и сосудов. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 76–84. [Levchenko EG, Tumanyan MR. Coarctation of aorta in newborns: features of hemodynamics and tactics of preoperative management // Children's Heart and Vascular Diseases = Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov. 2018;15(2):76–84. (In Russ.)]. Doi:10.24022/1810-0686-2018-15-2-69-75.
5. Вахненко Ю. В., Доровских И. Е., Поляков Д. С. и др. Случай первичной диагностики выраженной коарктации аорты у взрослого пациента // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 229–238. [Vakhnenko JV, Dorovskikh IE, Polyakov DS, Gordienko EN, Bruyeva ON. Case of primary diagnosis of pronounced aortic coarctation in an adult patient. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):229–238. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-2-229-238.
6. Fox EB, Latham GJ, Ross FJ, Joffe D. Perioperative and Anesthetic Management of Coarctation of the Aorta // Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2019;23(2): 212–224. Doi: 10.1177/1089253218821953.
7. Майтбасова Р. С., Бердибеков А. Б., Онласынов А. К. Артериальная гипертензия у подростка после коррекции коарктации аорты: проблемы диагностики и лечения // Педиатрия и дет. хир. – 2020. – № 2(100). – С. 69–74. [Maitbasova RS, Berdibekov AB, Onlasynov AK. Arterial hypertension in adolescents after correction of aortic coarctation: problems of diagnosis and treatment // Pediatriya i detskaya khirurgiya = Pediatrics and children's surgery. 2020;(2(100)):69–74. (In Russ.)].
8. Hamdan M. A. Coarctation of the Aorta: A Comprehensive Review // J. Arab Neonatal Forum 2006;(3):5–13.
9. Engvall J, Sonnhag C, Nylander E, Stenport G, Karlsson E, Wranne B. Arm-ankle systolic blood pressure difference at rest and after exercise in the assessment of aortic coarctation // Br Heart J. 1995;(73):270–276.
10. Багманова Н. Х., Мирилашвили Т. Ш. Коарктация аорты у пациента с артериальной гипертензией и двустворчатым аортальным клапаном // Трудный пациент. – 2017. – № 15 (6–7). – С. 5–7. [Bagmanova NH, Mirilashvili TSh. Coarctation of the aorta in a patient with arterial hypertension and a bivalve aortic valve // Trudniy Patsient = Difficult Patient. 2017;(15(6–7)):5–7. (In Russ.)].
11. Зубов Е. В., Науменко И. Е., Займенцева Г. И. и др. Коарктация аорты. Сложный путь к диагнозу // Актуальные вопросы педиатрии: Материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2017. – С. 83–90. [Zubov EV, Naumenko IE, Zajmenceva GI, Marinenko OV, Ablalimova SV. Koarktatsiya aorty. Slozhnyy put' k diagnozu // AKTUAL'NYE VOPROSY PEDIATRII: Materialy mezhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. 2017: 83–90. (In Russ.)].
12. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца. М., 2005. С. 224–236. [Sharykin AS. Vrozhdennye poroki serdca. Moscow, 2005:224–236. (In Russ.)].
13. Роль наследственной предрасположенности в формировании коарктации аорты / Т. Н. Татаринова, А. А. Костарева, Е. В. Грехов, О. М. Моисеева // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 42–47. [Tatarinova TN, Kostareva AA, Grekhov EV, Moiseeva OM. Roll of hereditary predisposition in the formation of aortic coarctation // Voprosy Sovremennoy Pediatrii = Issues of Modern Pediatrics. 2012;11(6):42–47. (In Russ.)]. Doi: 10.15690/vsp.v11i6.491.
14. Татаринова Т. Н., Фрейлихман О. А., Костарева А. А. и др. Современные представления и роль мутаций гена NOTCH1 в развитии коарктации аорты // Рос. кардиол. журн. – 2014. – Т. 19, № 10. – С. 58–63. [Tatarinova TN, Freilichman OA, Kostareva AA, Grekhov EV, Moiseeva OM. Modern ideas and the role of mutations of the NOTCH1 gene in the development of aortic coarctation // Russian Journal of Cardiology. 2014;19(10):58–63. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2014-10-58-63.
15. Robinson NJ, Wareing M, Hudson NK, Blankley RT, Baker PN, Aplin JD, Crocker IP. Oxygen and the liberation of placental factors responsible for vascular compromise // Lab Invest. 2008;88(3):293–305. Doi: 10.1038/labinvest.3700746.
16. Ramlakhan KP, Tobler D, Greutmann M, Schwerzmann M, Baris L, Yetman AT, Nihoyannopoulos P, Manga P, Boersma E, Maggioni AP, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW.; ROPAC investigators group. Pregnancy outcomes in women with aortic coarctation // Heart. 2020;107(4):290–298. Doi: 10.1136/heartjnl-2020-317513.
17. Siegmund AS, Kampman MAM, Bilardo CM, Balci A, van Dijk APJ, Oudijk MA, Mulder BJM, Roos-Hesselink JW, Sieswerda GT, Koenen SV, Sollié-Szarynska KM, Ebels T, van Veldhuisen DJ, Pieper PG.; ZAHARA investigators. Pregnancy in women with corrected aortic coarctation: Uteroplacental Doppler flow and pregnancy outcome // Int J Cardiol. 2017;(249):145–150. Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.167.
18. Fadouach S, Azzouzi L, Tahiri A, Chraïbi N. Coarctation de l'aorte et grossesse. A propos de trois cas suivis pendant

une période de 10 ans [Aortic coarctation and pregnancy. Apropos of 3 cases followed-up during a period of 10 years] // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1994;43(5):262–265.

19. Al-Ammouri I, Ayoub F, Goussous T. Aortic coarctation in a 32-year-old woman diagnosed after her third pregnancy, treated percutaneously using a covered stent // *J Cardiol Cases*. 2015;12(6):176–179. Doi: 10.1016/j.jccase.2015.07.009.

20. Kische S, D'Ancona G, Stoeckicht Y, Ortak J, Elsässer A, Ince H. Percutaneous treatment of adult isthmic aortic coarctation: acute and long-term clinical and imaging outcome with a self-expandable uncovered nitinol stent // *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1):e001799. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001799.

21. Agasthi P, Pujari SH, Tseng A, Graziano JN, Marcotte E, Majdalany D, Mookadam F, Hagler DJ, Arsanjani R. Management of adults with coarctation of aorta // *World journal of cardiology*. 2020;12(5):167–191. Doi:10.4330/wjcv.12.i5.167.

22. Соинов И. А., Архипов А. Н., Кулябин Ю. Ю. и др. Артериальная гипертензия у детей после коррекции коарктации аорты: проблемы диагностики и лечения (обзор) // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 21–34. [Soynov IA, Arhipov AN, Kulyabin YuYu, Gorbatykh YuN, Kornilov IA, Omelchenko AYU, Bogachev-Prokophiev AV. Arterial hypertension in children after aortic coarctation repair: current challenges for diagnostics and treatment // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* = *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2018;22(4):21–34. (In Russ)]. Doi: 10.21688-1681-3472-2018-4-21-34.

Информация об авторах

Корнеева Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9878-180X.

Морозова Александра Михайловна – врач кардиохирургического отделения № 4, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Хабаровск, Россия, e-mail: KHVFFCCVS@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6271-1885.

Удинкан Александр Георгиевич – врач кардиохирургического отделения № 4, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Хабаровск, Россия, e-mail: KHVFFCCVS@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4755-6316.

Белых Дмитрий Геннадьевич – врач кардиохирургического отделения № 4, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Хабаровск, Россия, e-mail: KHVFFCCVS@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2898-7543.

Михайлова Юлия Владимировна – врач клинической и лабораторной диагностики, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия, e-mail: mc@dvfu.ru, ORCID: 0000-0002-9932-5985.

Authors information

Korneeva Natalia V. – PHD, doctor of medical science, professor of faculty and ambulance medicine department with a course of endocrinology FESMU, Khabarovsk, Russia, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9878-180X.

Morozova Alexandra M. – doctor of cardiac surgery department № 4 FCCVS, Khabarovsk, Russia, e-mail: KHVFFCCVS@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6271-1885.

Udinkan Alexandr G. – doctor of cardiac surgery department № 4 FCCVS, Khabarovsk, Russia, e-mail: KHVFFCCVS@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4755-6316.

Belykh Dmitry G. – doctor of cardiac surgery department № 4 FCCVS, Khabarovsk, Russia, e-mail: KHVFFCCVS@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2898-7543.

Mikhaylova Julia V. – doctor of clinical and laboratory diagnostics, FEFU, Vladivostok, Russia, e-mail: mc@dvfu.ru, ORCID: 0000-0002-9932-5985.

УДК 616.126.52; 616-005.1; 616-035.1; 616-071.7; 616-079.2; 616-079.3

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-50-57

К. В. ЛЕГОСТАЕВА, Е. А. ВОРОБЬЕВ, С. А. ОРЛОВА,
Н. Д. ГРИГОРЬЕВА, А. В. БИРЮКОВ, А. К. БАЗУНОВ,
Б. Г. ЛУКИЧЕВ, Е. Л. ЗАСЛАВСКАЯ, Р. Д. ИВАНЧЕНКО,
Е. Ю. ОРЛОВА

Транскатетерная имплантация аортального клапана при аортальном стенозе с синдромом Хайда

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. Л. Толстого, д. 6-8
E-mail: marmazetka71@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.09.22 г.; принята к печати 07.11.22 г.

Резюме

Представлено описание клинического случая пациентки 85 лет с синдромом Хайда: рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения вследствие ангиодисплазии желудка и кишечника в сочетании с приобретенным разрушением крупных мультимеров фактора фон Виллебранда при тяжелом аортальном стенозе. В настоящий момент сохраняется сложность в постановке диагноза у таких пациентов, что затрудняет выполнение своевременного оперативного вмешательства. С учетом возраста пациентки, выраженности проявлений сердечной недостаточности, высокого риска осложнений оперативного вмешательства, методом выбора явилась транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI). Хирургическая коррекция порока сердца в данном случае направлена не только на лечение его клинических проявлений, но и на устранение причины рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений при синдроме Хайда.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, ангиодисплазия, аортальный стеноз, синдром Хайда, TAVI, транскатетерная имплантация аортального клапана

Для цитирования: Легостаева К. В., Воробьев Е. А., Орлова С. А., Григорьева Н. Д., Бирюков А. В., Базунов А. К., Лукичев Б. Г., Заславская Е. Л., Иванченко Р. Д., Орлова Е. Ю. Транскатетерная имплантация аортального клапана при аортальном стенозе с синдромом Хайда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):50–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-50-57.

UDC 616.126.52; 616-005.1; 616-035.1; 616-071.7; 616-079.2; 616-079.3

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-50-57

K. V. LEGOSTAEVA, E. A. VOROBYEV, S. A. ORLOVA,
N. D. GRIGOREVA, A. V. BIRUKOV, B. G. LUKICHEV,
A. K. BAZUNOV, E. L. ZASLAVSKAYA,
R. D. IVANCHENKO, E. Yu. ORLOVA

Transcatheter aortic valve implantation in patient with Heyde's syndrome

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

Received 26.09.22; accepted 07.11.22

Summary

Clinical case of an 85-year-old patient with Heyde's syndrome is being reported: recurrent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the stomach and intestines in combination with acquired destruction of large von Willebrand factor multimers in severe aortic stenosis. Actually it remains difficult to make a diagnosis in these patients and perform timely surgical intervention. Considering the age of the patient, severity of manifestations of heart failure and high risk of surgical complications, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) was the method of choice. Surgical correction of heart disease in this case is aimed not only at treating its clinical manifestations, but also at eliminating the cause of recurrent gastrointestinal bleeding in Heyde's syndrome.

Keywords: gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, aortic stenosis, Heyde's syndrome, TAVI, transcatheter aortic valve implantation

For citation: Legostaeva K. V., Vorobyev E. A., Orlova S. A., Grigoreva N. D., Birukov A. V., Lukichev B. G., Bazunov A. K., Zaslavskaya E. L., Ivanchenko R. D., Orlova E. Yu. Transcatheter aortic valve implantation in patient with Heyde's syndrome. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(4):50–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-50-57.

Введение

Аортальный стеноз – один из самых частых пороков сердца у пожилых людей, развивающийся на фоне дегенеративных изменений створок нормального трехстворчатого клапана или врожденного двухстворчатого клапана [1, 2]. В клинической практике встречаются пациенты с таким пороком сердца в сочетании с рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, источник которых выявить не удается.

В 1958 г. доктор Edward C. Heyde, специалист по внутренней медицине, выпускник Университета Джона Хопкинса и бывший военный врач, на тот момент работавший в Ванкуверской клинике, впервые публикует в «New England Journal of medicine» [3] небольшое клиническое наблюдение о 10 пожилых пациентах с аортальным стенозом и рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями неуточненного генеза. В дальнейшем появились публикации схожих клинических наблюдений [4, 5]. В 1986 г. R. J. Greenstein et al. описывают связь между аортальным стенозом и ангиодисплазией слизистой толстой кишки. Авторы высказывают предположение о том, что источником массивного желудочно-кишечного кровотечения являются именно ангиодисплазированные сосуды подслизистого слоя, а в публикации особое внимание уделяют тому, что большая часть эпизодов кровотечений у пациентов с аортальным стенозом так и остаются «неуточненными» [6]. В 1987 г. R. King et al. [7] сообщили о прекращении рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений у 14 пациентов со стенозом аорты после замены аортального клапана. В 1992 г. T. E. Warkentin et al. [8] выдвинули гипотезу о наличии у пациентов с тяжелым аортальным стенозом коагулопатии, а именно – приобретенного дефицита высокомолекулярных мультивомеров фактора фон Виллебранда. В 2003 г. описывается наличие приобретенного синдрома фон Виллебранда 2А типа при аортальном стенозе на основании крупного исследования [9].

В 2004 г. G. E. Pate et al. [10] формулируют новое определение синдрома Хайда в виде триады клинических состояний – массивные рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с аортальным стенозом, ангиодисплазиями слизистой желудочно-кишечного тракта и приобретенным синдромом фон Виллебранда 2А типа.

Патогенез заболевания. Аортальный стеноз характеризуется постепенным прогрессирующим сужением отверстия аортального клапана в результате хронического воспалительного процесса, вызывающего утолщение и сращение створок клапана, с развитием их обызвествления [11]. В большинстве случаев стеноз клапана аорты прогрессирует бессимптомно с переменной скоростью в течение многих лет с развитием типичного ремоделирования сердца – гипертрофии левого желудочка, позволяющей сохранять сердечный выброс за счет увеличения силы выброса через стенозированный клапан с формированием высокоскоростной турбулентной струи кровотока, что аускультативно проявляется характерным шумом [12]. В дальнейшем повышенное напряжение сдвига

вызывает повреждение эндотелия и потенцирование воспалительного процесса, что ускоряет прогрессирование аортального стеноза и, в конечном итоге, приводит к развитию декомпенсации [13].

Установлено, что частота тяжелого аортального стеноза (площадь отверстия клапана $<1 \text{ см}^2$ и градиент давления между левым желудочком и аортой $>40 \text{ мм рт. ст.}$) увеличивается с возрастом, достигая 4 % у пациентов старше 85 лет [14].

Ангиодисплазии – вид сосудистых мальформаций с вовлечением мелких артерий и вен с преимущественным доминированием последних, гистологически характеризующихся как подслизистые разрастания мелких сосудов, преимущественно артериол диаметром от 2 до 10 мм, локализованных наиболее часто в слепой и восходящей поперечно-ободочной кишке, однако встречающихся на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15]. На ангиодисплазии приходится 1–6 % всех желудочно-кишечных кровотечений, которые могут быть массивными и приводить к летальному исходу [16]. Предполагается, что ангиодисплазия возникает с большей частотой у пациентов с аортальным стенозом, гипертрофической кардиомиопатией, хронической болезнью почек, циррозом печени, системным склерозом, болезнями легких с развитием дыхательной недостаточности [17–19]. Развитие кишечных ангиодисплазий связано с переменной обструкцией посткапиллярных венул на фоне сокращения гладких миоцитов мышечной пластинки подслизистого слоя, что приводит к транзиторной внутрикапиллярной гипертензии и дилатации, а при более длительной обструкции – к устойчивой дилатации и ангиогенезу с развитием дисплазированных мелких сосудов (рис. 1) [20].

Наличие аортального стеноза значительно ускоряет и усугубляет этот процесс – гипоксия слизистой и подслизистого слоя на фоне недостаточной перфузии у пациентов с аортальным стенозом и повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при хронической гипоксии способствуют развитию ангиодисплазий. Кроме того, развитие тонкостенных диспластичных сосудов в подслизистом слое осложняется развитием геморрагических осложнений и хронической анемии, что также потенцирует неоангиогенез [20, 21].

Выявление ангиодисплазий увеличилось в последнее время за счет улучшения технической оснащенности и повышения осведомленности о данной патологии. В настоящее время кишечные ангиодисплазии могут быть наиболее частой причиной кровотечения из нижних отделов кишечника у пожилых людей [22]. Диагностика проводится в рамках эндоскопического исследования, мезентериальной ангиографии, диагностической лапаротомии, однако следует отметить сложности диагностики ангиодисплазий после развития массивного желудочно-кишечного кровотечения на фоне анемичной слизистой. Развитие кишечной ангиодисплазии увеличивается с возрастом, особенно часто встречается в возрасте старше 70 лет, а поражения часто являются мультифокальными [23].

Еще одним обязательным компонентом синдрома Хайда является приобретенный синдром фон

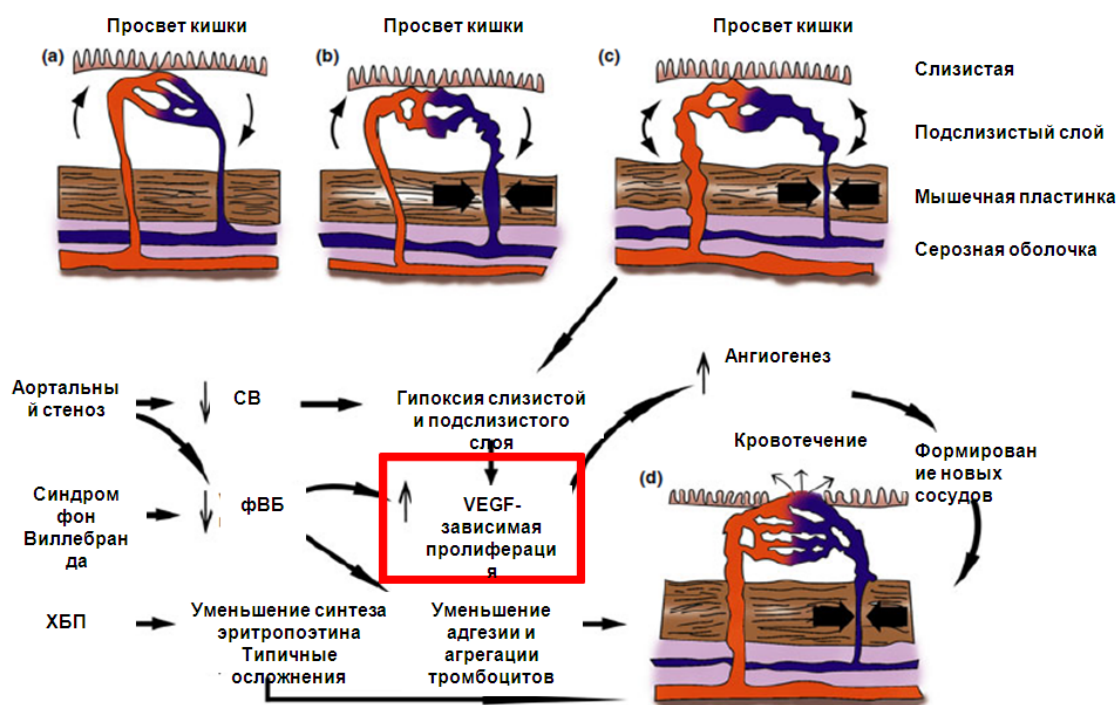


Рис. 1 Патофизиологический механизм развития ангиодисплазий и последующего кровотечения согласно Sami SS, Al-Araji SA, K. Ragunath [20]

Fig. 1 Pathophysiological mechanism of angiodysplasia development and subsequent bleeding according to Sami SS, Al-Araji SA, K. Ragunath [20]

Виллебранда 2А типа, который характеризуется наличием качественного дефекта фактора фон Виллебранда (vWF) со снижением vWF-зависимой адгезии тромбоцитов и изолированным дефицитом высокомолекулярных мультимеров vWF. Причиной такого дефицита при аортальном стенозе является механическое воздействие и протеолиз, а именно – механическое разрушение при прохождении через стенозированное отверстие аортального клапана крупных мультимеров фактора фон Виллебранда, которые и осуществляют свою гемостатическую функцию в рамках агрегации тромбоцитов. Кроме того, мономеры vWF, появившиеся после разрушения мультимеров, могут подвергаться протеолизу металлопротеиназой ADAMTS-13 [24]. Схожие явления описаны также при наличии искусственных клапанов, левожелудочковых обходов, гипертрофической кардиомиопатии, а также при врожденных пороках сердца. Недавнее исследование [25] показало, что у 46 (92 %) из 50 пациентов с аортальным стенозом имели место нарушения агрегации тромбоцитов и снижение активности связывания коллагена vWF с исчезновением из плазмы крупных мультимеров. Данные лабораторные нарушения значительно коррелировали с тяжестью аортального стеноза и регрессировали после замены клапана, причем восстановление фракции крупных гомополимеров vWF происходит в течение нескольких часов после хирургического лечения аортального клапана [26].

Клинический случай

Пациентка 85 лет поступила в клинику пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в феврале 2019 г. с жалобами на одышку инспираторного характера при незначительной физической

нагрузке, периодический сухой приступообразный кашель, преимущественно в ночное время, в положении лежа, головокружение в ортостазе, общую слабость. Клинической картины стенокардии и ее эквивалентов не описывала, синкопе отрицала. Периферические отеки отсутствовали.

С 57 лет в постменопаузе – появление и дальнейшее развитие гипертонической болезни, течение без кризов, максимальные цифры АД – 170/100 мм рт. ст., на фоне регулярной антигипертензивной терапии (диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы) в течение многих лет значения АД на целевом уровне, без тенденции к выраженной гипотонии.

Согласно амбулаторной карте, обращения в поликлинику крайне редкие. В течение многих лет регистрировалась гиперхолестеринемия, статины не получала. Клинических проявлений стенокардии и ее эквивалентов не описывала. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) отрицает. Синкопальные состояния отрицает. На ЭКГ от 2015 г. – синусовый ритм, единичная предсердная экстрасистолия, блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии левого желудочка с систолической перегрузкой, фиброзные изменения в области передне-перегородочной области. Эхокардиография (ЭхоКГ) не выполнялось более 10 лет, результатов последней ЭхоКГ не знает. Согласно предоставленным лабораторным исследованиям крови за период с 2017 г. по 27.11.2018 г., анемия не регистрировалась, уровень креатинина в пределах референсных значений, расчетная СКФ снижена до 45–50 мм/мин, что соответствует ХБП С3а стадии.

С 2017 г. отметила появление одышки инспираторного характера при умеренной физической нагрузке,

эпизодически (редко) – сухой приступообразный кашель, преимущественно в ночное время, уменьшающийся в вертикальном положении, быструю утомляемость, умеренную общую слабость. Последний осмотр терапевта в поликлинике по месту жительства в 2017 г., диагноз – гипертоническая болезнь, ИБС, хронический бронхит. Лечение амбулаторное. Постепенно присоединилось головокружение в ортостазе, синкопе отрицает. Одышка сохранялась, без выраженного прогрессирования.

7 февраля 2019 г. на фоне относительного благополучия – появление приступообразного сухого кашля в течение 2–3 ч, на этом фоне дважды без предшествующей тошноты и болей в животе обильная рвота со сгустками крови вишневого цвета, без признаков «кофейной гущи», а через 2 ч – появление скудного количества алой крови из анального прохода. Объем желудочно-кишечного кровотечения оценить трудно. Пациентка в экстренном порядке госпитализирована в дежурный хирургический стационар города, где, по данным обследования, было выявлено снижение гемоглобина до 86 г/л. Показатели коагулограммы – в пределах нормальных значений. По результатам фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выявлен очагово-атрофический гастрит, источник кровотечения не выявлен, признаков продолжающегося кровотечения нет. Фиброколоноскопия (ФКС) не выполнялась. После обследования и наблюдения в стационаре в течение 4 дней пациентка была выписана с диагнозом: «Состояние после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения, гипохромная анемия средней степени тяжести. Хронический гастрит, обострение». Была рекомендована терапия препаратами железа, блокаторами протонной помпы. На фоне терапии сохранялась умеренно выраженная слабость, более выраженное головокружение в ортостазе, одышка при умеренной физической нагрузке, без существенного нарастания в динамике, периодически – появление сухого приступообразного кашля в ночное время прежнего характера. Контроль лабораторных показателей крови амбулаторно пациентка не выполняла. Через 2 недели после выписки рецидив симптомов желудочно-кишечного кровотечения примерно такого же объема, как в первый раз, появление приступообразного кашля.

Госпитализирована в стационарное отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. При обследовании в клиническом анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 72 г/л, эритроцитов до $2,9 \cdot 10^{12}/л$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч. По данным ФГДС: поверхностный гастрит, вновь не выявлен источник кровотечения. Отмечалась примесь крови в каловых массах (ФКС в экстренном порядке не выполнялась). При анализе коагулограммы отмечалось незначительное снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 84,5 %, все остальные показатели в пределах нормы. Биохимические показатели (креатинин, мочевины, калий, натрий, билирубин, трансаминазы, общий белок) в норме. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены множественные конкременты желчного пузыря, в

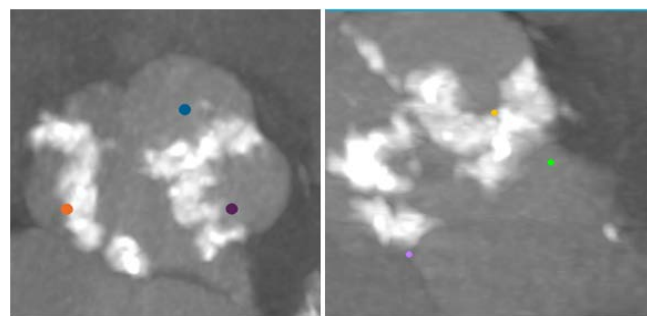


Рис. 2. Выраженный кальциноз аортального клапана

Fig. 2. Severe calcification of the aortic valve

остальном без патологических изменений. Пациентка осмотрена хирургом, источник кровотечения не выявлен. По показаниям в связи с выраженностью анемии выполнено переливание 1 дозы эритроцитарной массы. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза переведена в терапевтическое отделение университета.

Данные объективного осмотра: состояние средней тяжести. Положение в постели активное. Ортопноэ нет. Сознание ясное. Память снижена. Телосложение: рост – 150 см, масса тела – 52 кг, индекс массы тела – 23,1 (норма). Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Периферические отеки не определяются. Артериальное давление на обеих руках – 100/60 мм рт. ст. Пульс симметричный, частота 86 уд./мин, ритмичный, малого наполнения, не напряжен. Смещение границ относительной сердечной тупости влево за счет гипертрофии левого желудочка. Аускультативно: I тон ослаблен, акцент II тона на аорте. Грубый систолический шум над всей поверхностью сердца, максимум на аорте, 4-й степени громкости по Левину – Уайту, со скребущим оттенком, проводится на сосуды шеи. В легких дыхание жесткое, признаков застойных явлений нет. При осмотре живот не увеличен, обычной формы. Симптомы асцита отрицательные. Расширения подкожных вен передней брюшной стенки нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Перитонеальные симптомы отрицательные. Симптом Менделя отрицательный. Печень, селезенка не увеличены. При аускультации шумы в точках проекции брюшного отдела аорты, почечных артерий, подвздошных артерий не выслушиваются.

В связи с впервые выявленным шумом в проекции аортального клапана пациентке выполнена ЭхоКГ, по данным которой выявлено: признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), фиброз межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина МЖП – 14,7 мм, конечный диастолический размер (КДР) – 42 мм, задняя стенка (ЗС) – 12,3 мм, конечный систолический размер (КСР) – 24 мм, масса миокарда ЛЖ – 210 г, индекс массы миокарда ЛЖ – 144 г/м². Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу замедления релаксации с признаками повышения давления в левом предсердии. Систолическая функция не нарушена (фракция выброса по Симпсону 59 %). Расширение левого предсердия (54 мл; индекс объема 37 мл/м²). При исследовании аортального клапана – створки значительно кальцинированы, раскрытие их ограничено; максимальная

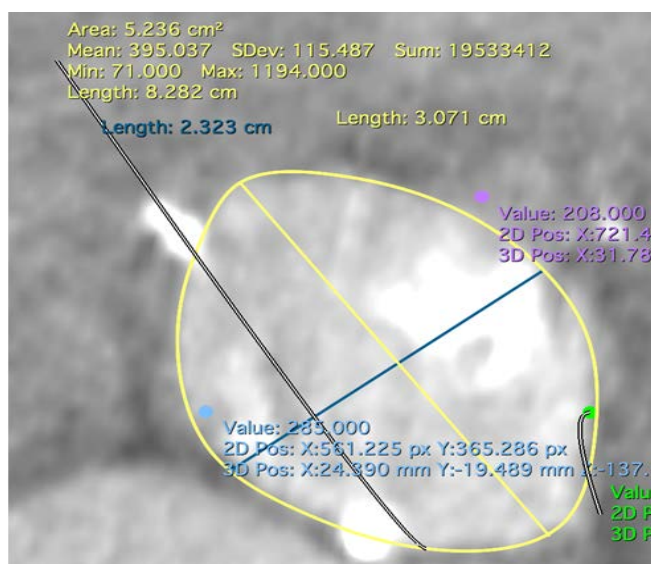


Рис. 3. Расчет периметра и диаметра аортального клапана
Fig. 3. The aortic valve perimeter and diameter calculation

скорость кровотока через аортальный клапан (V_{max}) – 5,24 м/с; максимальный градиент давления на аортальном клапане (dP_{max}) – 109,83 мм рт. ст. (норма – не более 17–18 мм рт. ст.); расчетная площадь открытия аортального клапана (AVA VTI) – 0,5 см².

Пациентка повторно обследована с целью поиска источника кровотечения (включая повторную ФГДС, ФКС), по-прежнему источник не выявлен. К сожалению, выполнить исследования гемостаза, подтверждающие дефицит высокомолекулярных мультимеров vWF, определить концентрацию фактора фон Виллебранда и vWF-зависимую агрегацию тромбоцитов не удалось по техническим причинам.

Таким образом, на основании имеющихся данных, у пациентки 85 лет со спонтанными рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями и критическим стенозом аортального клапана впервые диагностирован синдром Хайда, что явилось показанием для выполнения хирургического вмешательства.

Лечение. Для оценки степени выраженности стеноза аортального клапана была выполнена КТ-ангиография сердца: аортальный клапан двустворчатый, с выраженным кальцинозом, наличие шва между правой и левой коронарными створками. Кальциноз переходит на фиброзное кольцо и аортально-митральное соединение. Средний диаметр фиброзного кольца аортального клапана – 27 мм (максимальный – 28 мм, минимальный – 26 мм), периметр площадь в систолу, эффективный диаметр на основе периметра – 28 мм (рис. 2). Выполнен расчет периметра и диаметра аортального клапана (рис. 3).

Тактика ведения пациентки включала в себя консервативную терапию (препараты железа, иАПФ, бета-блокаторы, петлевые диуретики, спиронолактон, статины), с учетом выраженности стеноза аортального клапана определены показания к хирургическому лечению порока сердца. С учетом возраста пациентки, высокого риска осложнений, было принято решение о транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI – Transcatheter aortic valve implantation). Оперативное лечение проведено успешно, хотя со-

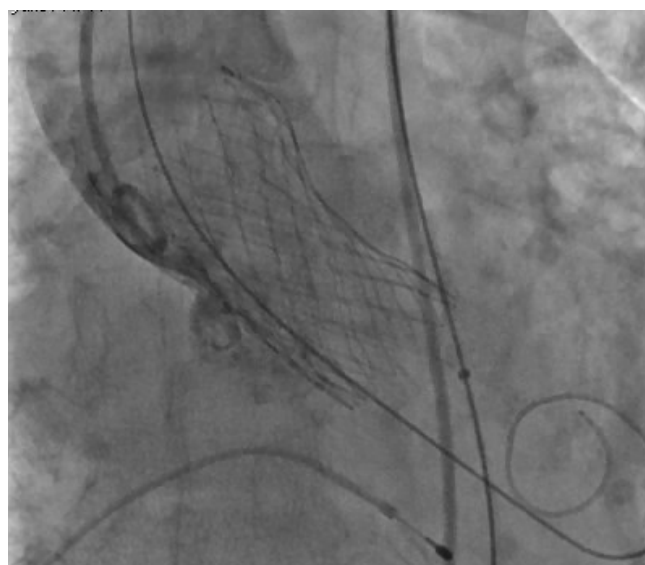


Рис. 4. Имплантированный протез аортального клапана
Fig. 4. Implanted aortic valve prosthesis

проводилось техническими трудностями во время операции и нарушениями проводимости в послеоперационном периоде (рис. 4).

В течение 6 месяцев динамического наблюдения состояние пациентки оставалось удовлетворительным. Явления сердечной недостаточности уменьшились до уровня 2 ф. кл. (NYHA). Признаков рецидива желудочно-кишечных кровотечений не отмечалось. По данным лабораторных исследований крови: в клиническом анализе крови уровень гемоглобина стабилен, в пределах 130 г/л в течение всего времени наблюдения. По данным коагулологического, биохимического исследований крови, показатели в пределах нормальных значений. На ЭКГ: ритм синусовый, с ЧСС 75 уд./мин. Одиночная предсердная экстрасистолия, неполная блокада левой ножки пучка Гиса. Нарушение межпредсердной проводимости, гипертрофия левого желудочка. По данным ЭхоКГ: фракция выброса по Симпсон 65 % (до хирургического вмешательства – 59 %), аортальный клапан: максимальная скорость кровотока через аортальный клапан (V_{max}) – 2,54 м/с (до хирургического вмешательства – 5,24 м/с); максимальный градиент давления на аортальном клапане (dP_{max}) – 25,81 мм рт. ст. (до хирургического вмешательства – 109,83 мм рт. ст.); площадь отверстия аортального клапана – 2,4 см²; регургитация 1 степени.

Обсуждение

Анализируя развитие заболевания у пациентки старческого возраста с длительным течением гипертонической болезни, дислипидемией, можно выделить сочетание двух ведущих синдромов – постгеморрагической анемии, развившейся вследствие рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений, и синдрома поражения клапанов сердца с развитием критического аортального стеноза (рис. 5).

Развитие повторного массивного желудочно-кишечного кровотечения сомнения не вызывает, подтверждается данными анамнеза (повторные эпизоды рвоты с кровью, примесь свежей крови в кале,

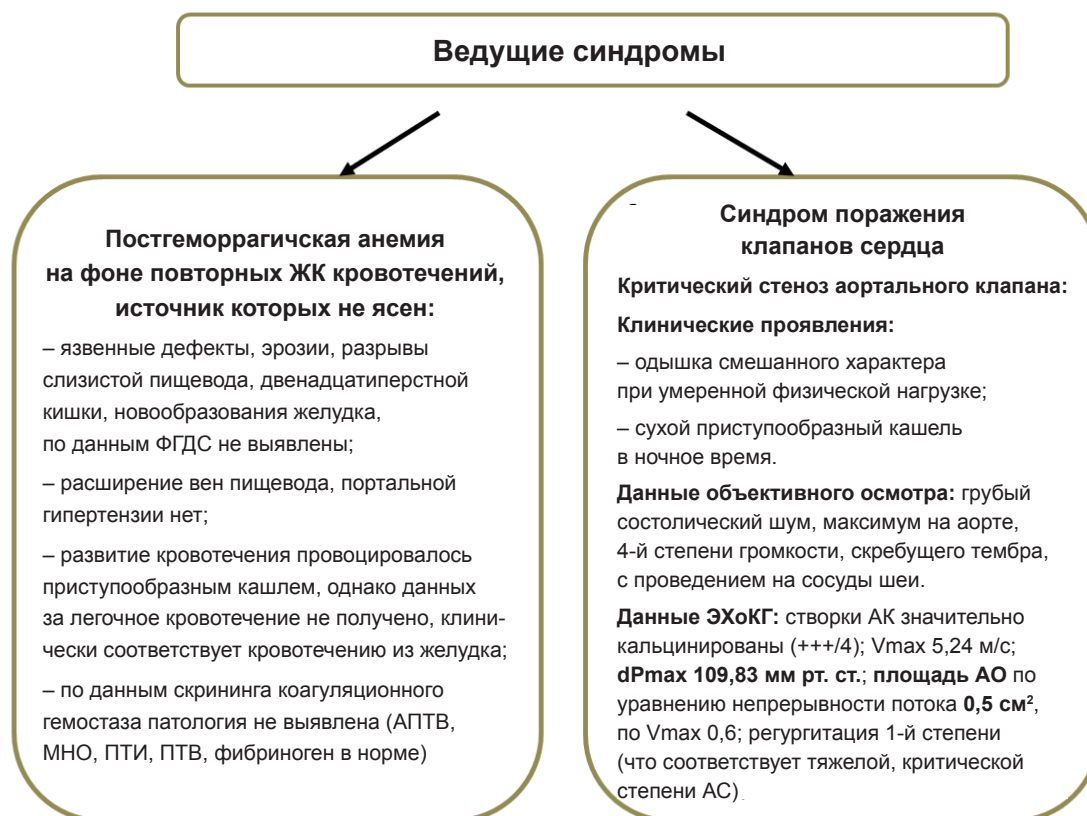


Рис. 5. Ведущие синдромы в клинике заболевания
Fig. 5. Leading syndromes in the clinic of the disease

Классификация васкулопатий [27]

Classification of vasculopathy [27]

Наиболее вовлеченная часть сосудистого русла	Тип сосудистой мальформации
Вены	Варикозное изменение
	Патология геморроидальных вен
Капилляры	GAVE – желудочная антральная сосудистая эктазия
	Портальная гастропатия
Вены и артерии	Ангиодисплазия
	Телеангиоэктазия
Артерии	Болезнь Дьеафуа
	Мальформации на фоне синдрома Элерса – Данло
	Мальформации на фоне эластической псевдоксантомы

нарастание одышки, выраженная слабость, головокружение), данными физикального осмотра (гипотония, бледность кожных покровов, одышка), данными лабораторного исследования (снижение гемоглобина за короткий период со 130 до 72 г/л, подтвержденная гематохезия). При этом по результатам проведенного обследования (ФГДС, ФКС) каких-либо значимых дефектов слизистой желудка и кишечника, новообразований, которые можно рассматривать как источник кровотечения, не выявлено, геморроидальные вены не расширены, расширения вен пищевода нет, нарушения коагуляционного гомеостаза нет.

В таком случае в качестве возможного источника кровотечения, прежде всего, следует рассматривать какой-либо вариант васкулопатии. Согласно J. Regula et al. [27], можно выделить некоторые типы сосу-

дистой мальформации в зависимости от типа образования и наиболее вовлеченной части сосудистого русла (таблица).

В представленном случае, с учетом клинической картины заболевания, характера и объема желудочно-кишечного кровотечения, результатов обследования, в первую очередь, в качестве наиболее вовлеченной части сосудистого русла и возможного источника кровотечения следует рассматривать вены и артерии, скорее всего, с развитием ангиодисплазии.

С учетом впервые выявленного критического аортального стеноза, следовало ответить на вопрос: нет ли связи имеющейся сердечно-сосудистой патологии, которая может быть причиной развития хронической ишемии органов брюшной полости, с точки зрения патогенеза, с развитием возможной васкулопатии

и кровотечения? И какой причиной возможной коагулопатии можно было бы объяснить столь массивное кровотечение? С учетом анализа имеющихся по этой проблеме литературных данных, мы пришли к выводу о наличии у пациентки синдрома Хайда, что позволило определить дальнейшую тактику ведения и лечения.

Заключение

В качестве возможной причины развития желудочно-кишечного кровотечения у пожилых пациентов с признаками аортального стеноза при отсутствии явных источников кровотечения следует рассматривать развитие ангиодисплазии слизистой желудочно-кишечного тракта в сочетании с приобретенным дефицитом высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда (синдром Хайда). Протезирование аортального клапана у пациентов с синдромом Хайда обосновано не только с точки зрения коррекции проявлений порока сердца, но и с целью предотвращения рецидивов желудочно-кишечных кровотечений. С учетом высокой доли пациентов старше 80 лет, следует отдавать предпочтение транскатетерному протезированию аортального клапана, как наиболее щадящему оперативному воздействию. Также необходимо учитывать возможный риск развития дисфункции TAVI, которая приведет к рецидиву синдрома Хайда, поэтому целесообразно проведение динамического эхокардиографического исследования у данной категории больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: A surgical pathologic study of 236 cases from 1990 // *Human Pathology*. 1993;(24):1330–1338. Doi: 10.1016/0046-8177(93)90267-K.
2. Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves // *Heart*. 2002;(88):321–322. Doi: 10.1136/heart.88.4.321.
3. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis (Letter) // *The New England Journal of Medicine*. 1958; 259(4):196. Doi: 10.1056/NEJM195807242590416.
4. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 49-1965 // *The New England Journal of Medicine*. 1965;(273):1096–1105. Doi: 10.1056/NEJM196511112732010.
5. Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, Greenstein AJ. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: Coincidence or causal relationship // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1986;(151):347–351. Doi 10.1016/0002-9610(86)90465-4.
6. Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, Greenstein AJ. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: Coincidence or causal relationship // *The American Journal of Surgical Pathology*. 1986;(151):347–351. Doi 10.1016/0002-9610(86)90465-4.
7. King R Michael, James R Pluth, Emilio R Giuliani. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis // *The Annals of thoracic surgery*. 1987; 44(5):514–516. Doi: 10.1016/s0003-4975(10)62112-1.
8. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von

Willebrand's disease the link? // *Lancet*. 1992;340(8810):35–37. PMID: 1351610 Doi: 10.1016/0140-6736(92)92434-h.

9. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis // *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(4):343–349. PMID: 12878741. Doi: 10.1056/NEJMoa022831.

10. Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review // *Journal Heart Valve Disease*. 2004;13(5):701–712. PMID: 15473466.

11. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: Endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement // *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;(36):2257–2262. Doi: 10.1016/S0735-1097(00)00998-0.

12. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome // *Circulation* 1997;(95):2262–2270. Doi: 10.1161/01.CIR.95.9.2262.

13. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly // *The New England Journal of Medicine*. 1999;(341):142–147. Doi: 10.1056/NEJM199907153410302.

14. Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies // *Thromb Res*. 2016;(139):85–89. Doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.016.

15. D'Elia G, Lucandri G, Di Giulio E, et al. Gastric angiodysplasia: A rare cause of bleeding from the upper digestive tract // *G Chir*. 1994;(15):460–465. PMID: 7848775.

16. Clouse RE, Costigan DJ, Mills BA, Zuckerman GR. Angiodysplasia as a cause of upper gastrointestinal bleeding // *Archives of Internal Medicine* 1985;145:458–461 PMID3872107

17. Sabanathan S, Nag SB. Angiodysplasia of the colon: A post-mortem study // *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1982;(27):285–291. PMID: 6982972.

18. Okawa K, Shimizu Y, Suga Y, et al. A case of colonic vascular ectasia with hypertrophic cardiomyopathy manifested by massive rectal bleeding // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi The Japanese journal of gastro-enterology*. 1992;(89):645–649. PMID: 1578810.

19. Dalle I, Geboes K. Vascular lesions of the gastrointestinal tract // *Acta Gastro-entero-enterologica // Belgica*. 2002; (65):213–219. PMID: 12619428.

20. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;39(1):15–34. Doi: 10.1111/apt.12527. PMID: 24138285

21. Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом / Д. В. Белов, Д. В. Гарбузенко, О. П. Лукин, С. С. Ануфриева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2503. [Belov DV, Garbuzenko DV, Lukin OP, Anufrieva SS. Haid syndrome, as a rare cause of gastrointestinal bleeding in patients with aortic stenosis // *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(1):2503. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2503.

22. Cappell MS, Gupta A. Changing epidemiology of gastrointestinal angiodysplasia with increasing recognition of clinically milder cases: Angiodysplasia tend to produce mild chronic gastrointestinal bleeding in a study of 47 consecutive patients admitted from 1980-1989 // *The American Journal of Gastroenterology*. 1992;(87):201–206. PMID: 1734698.

23. Helmrich GA, Stallworth JR, Brown JJ. *Angiodysplasia: Characterization, diagnosis, and Heyde's syndrome* G. E. Pate et al // *The Journal of heart valve disease* 707 Vol. 13. No. 5 September 2004 *advances in treatment* // *The Southern Medical Journal*. 1990;(83):1450–1453.

24. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. *Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis* // *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(4):343–349. Doi: 10.1056/NEJMoa022831. PMID: 12878741.

25. Sadler JE. *Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding* // *The New England Journal of Medicine*. 2003; (349):323–325. Doi: 10.1056/NEJMp030055.

26. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. *Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis* // *The New England Journal of Medicine*. 2003. Doi: 10.1056/NEJMoa022831.

27. Regula J, Wronska E, Pachlewski J. *Vascular lesions of the gastrointestinal tract* // *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. 2008;22(2):313–28. Doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.026. PMID: 18346686.

Информация об авторах

Легостаева Кристина Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: marmazetka71@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7006-0215.

Воробьев Евгений Александрович – врач-нефролог нефрологического отделения № 1 клиники научно-исследовательского института нефрологии клиники научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vorobyeveval@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4528-9373.

Орлова Светлана Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: orlova_s_2001@mail.ru, ORCID 0000-0003-0515-2575.

Григорьева Наталья Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. отделением, врач-терапевт терапевтического отделения № 3 клиники научно-исследовательского института нефрологии клиники научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lucas69@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4631-2766.

Бирюков Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: m.l.m@bk.ru, ORCID: 0000-0003-2872-5663.

Базунов Алексей Константинович – врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bazunovak@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6011-8073.

Лукичев Борис Георгиевич – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Санкт-Петербург, Россия, e-mail: borislukichev@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-4768-3780.

Заславская Екатерина Леонидовна – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Dr.kzaslavskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1209-7765.

Иванченко Роман Дмитриевич – врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: r.d.ivanchenco@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2293-3277.

Орлова Елизавета Юрьевна – студент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, e-mail: orl1699@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0903-3672.

Authors information

Legostaeva Kristina V. – MD, assistant of the department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: marmazetka71@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7006-0215.

Vorobyev Eugene A. – MD, nephrologist of Research Institute of Nephrology, Pavlov University, e-mail: vorobyeveval@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4528-9373.

Orlova Svetlana A. – MD, PhD, Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: orlova_s_2001@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0515-2575.

Grigoreva Natalia D. – MD, Ph. D., head of the therapeutic department № 3 of the Clinic of the Research Institute of Nephrology of the Clinic of the Clinical Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lucas69@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4631-2766.

Birukov Alexey V. – MD, Ph.D., head of the department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment № 1, doctor for X-ray endovascular diagnosis and treatment of Research Institutes of surgery and emergency aid, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: m.l.m@bk.ru, ORCID: 0000-0003-2872-5663.

Bazunov Alexey K., MD, doctor for X-ray endovascular diagnosis and treatment, Research Institutes of surgery and emergency aid, Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment № 1, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bazunovak@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6011-8073.

Lukichev Boris G. – MD, PhD, DMedSci, Professor of Department of Propaedeutics of Internal Disease, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: borislukichev@inbox.ru, ORCID: 000-002-4768-3780.

Zaslavskaya Ekaterina L., MD, Assistant professor of Department of Faculty Therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with the G. F. Lang Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Dr.kzaslavskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1209-7765.

Ivanchenko Roman D., MD, doctor for X-ray endovascular diagnosis and treatment of Research Institutes of surgery and emergency aid, Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment № 1, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: r.d.ivanchenco@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2293-3277.

Orlova Elizaveta Yu. – student of Department of Propaedeutics of Internal Disease, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: orl1699@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0903-3672.

УДК 612.135; 612.15; 616-092.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66

И. З. ЧХАИДЗЕ

Гендерные особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии

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

Статья поступила в редакцию 20.09.22 г.; принята к печати 07.11.22 г.

Резюме

Введение. Известно, что в развитии системных нарушений микроциркуляции определенное значение имеет гендерная принадлежность. Однако особенности реактивности микрососудов и их функциональный резерв недостаточно изучены. **Цель** – изучение гендерных особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в условиях проведения функциональных проб. **Материалы и методы.** Исследование проводили на самцах и самках крыс стока Wistar. В эксперимент отбирали самок с устойчивым 4-дневным эстральным циклом по данным кольпоцитогаммы. Методом ЛДФ оценивали исходную перфузию кожи и ее динамику в условиях проведения пробы с локальной контактной гипотермией, вызванной термоэлементом. Распределение температурных полей оценивали с помощью тепловизора FLIR ONE Pro. **Результаты.** При контактном охлаждении кожи развивалась реакция сосудов микроциркуляторного русла, имеющая фазный характер. Сразу после воздействия локальная контактная гипотермия сопровождалась значимым снижением температуры кожи и тканевой перфузии (в зоне лазерной флоуметрии). При этом процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) у самцов был выше, чем у самок, и составил 54 % от исходных значений. Максимальная перфузия после восстановления кровотока отмечена на 5-й минуте у самцов, на 3-й минуте у самок и составила 147 и 149,9 % соответственно. Исходный кровоток в микрососудах кожи в разных фазах эстрального цикла у самок статистически значимо не отличался. Однако при проведении функциональной пробы в стадии проэструса, характеризующейся максимальной секрецией эстрогенов яичниками, вазоконстрикция была менее выражена, чем в других фазах цикла. **Заключение.** Выявленные особенности редукции кровотока с последующей «холодовой вазодилатацией» в условиях проведения проб с локальной контактной гипотермией свидетельствуют о большем функциональном резерве микрососудов и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови у самок крыс.

Ключевые слова: локальное охлаждение, кожный кровоток, микроциркуляция, микрососуды, реактивность, крыса, эстральный цикл, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Чхаидзе И. З. Гендерные особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):58–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.

UDC 612.135; 612.15; 616-092.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66

I. Z. CHKHAIDZE

Gender specificity of reactivity rat skins microvessels according to laser doppler flowmetry

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
7/9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034
E-mail: chkhaidze_i@mail.ru

Received 20.09.22; accepted 07.11.22

Summary

Introduction. In the development of systemic microcirculation disorders, gender is known to have a certain significance. However, the features of the microvessels reactivity and their functional reserve have not been sufficiently studied. **Purpose** – to study the gender specificity of the microvessels reactivity of rat skin according to LDF data in the conditions of functional tests. **Materials and methods.** The study was carried out on male and female Wistar rats. Females with a stable 4-day estrous cycle according to colpocytogram data were selected for the experiment. The LDF method was used to evaluate the initial skin perfusion and its dynamics under the conditions of a test with local contact hypothermia induced by a thermoelement. The distribution of temperature fields was evaluated using a FLIR ONE Pro thermal imaging camera. **Results.** While contact cooling of the skin, microvessels developed a reaction having phase pattern. Immediately after exposure, local contact hypothermia was accompanied by a significant decrease in skin temperature and tissue perfusion (in the area of laser flowmetry). At the same time, males had higher percentage of reduction in skin blood flow ($Q_{\%}$) than females and amounted to 54 % of the initial values. The maximum perfusion after the restoration of blood flow was noted at the 5th minute in males, at the 3rd

minute in females and amounted to 147 and 149.9 %, respectively. The initial blood flow in the skin microvessels in different phases of the estrous cycle in females did not differ significantly. However, when conducting a functional test in the proestrus stage, characterized by the maximum secretion of estrogens by the ovaries, vasoconstriction was less pronounced than in other phases of the cycle. *Conclusion.* The revealed features of blood flow reduction followed by «cold vasodilation» under conditions of local contact hypothermia tests indicate a greater functional reserve of microvessels and a more effective mechanism of autoregulation of the microcirculation system in female rats.

Keywords: local cooling, skin blood flow, microcirculation, microvessels, reactivity, rat, estrous cycle, laser Doppler flowmetry

For citation: Chkhaidze I. Z. Gender specificity of reactivity rat skins microvessels according to laser doppler flowmetry. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(4):58–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.

Введение

Универсальный механизм участия сосудистого эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний сомнений не вызывает. Немаловажную роль в регуляции функций эндотелия играют половые гормоны. Известно, что эстрогены регулируют функциональную активность эндотелия путем увеличения продукции вазодилататоров оксида азота (NO) и простагличина, уменьшения образования вазоконстриктора эндотелина-1 [1–3], снижения экспрессии АПФ и рецептора-1 ангиотензина II [4]. Эстрогены предотвращают ремоделирование сосудистой стенки, препятствуя фиброзированию за счет снижения синтеза коллагена и эластина в гладкомышечных клетках. Кроме этого, эстрогены уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, снижают экспрессию адгезивных молекул, способствующих прикреплению моноцитов к клеткам эндотелия, и хемокинов, которые участвуют в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой [2].

Эндотелиопротективное действие эстрогенов объясняют несколькими механизмами: снижением окислительного стресса, модуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ослаблением клеточной системы эндотелина-1 [5, 6]. Считают, что дефицит именно эстрогенов ассоциируется с повышением кардиоваскулярных рисков у женщин в постменопаузальном периоде. Мужчины подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами того же возраста до наступления менопаузы [3, 7–9].

Гендерные отличия функционального состояния эндотелия отмечены рядом исследований по разным показателям: по тромбозостойкости сосудистой стенки бедренной артерии самцов и самок крыс [10]; миогенному тону и реактивности коронарных сосудов [11]; различиям в продукции HNO (нитроксил) эндотелием изолированных сегментов аорты крыс [12] и др. Большинство из этих работ касались гендерных особенностей функционирования эндотелия крупных сосудов.

Ресурсы мониторинга функционального состояния эндотелия в клинической практике весьма ограничены небольшим числом методов исследования и сложностью интерпретации полученных данных. Появление доступных оптических (в том числе и лазерных) инструментов для неинвазивной оценки системы микроциркуляции крови *in vivo* расширяет возможности исследователя. Среди лазерных методов исследования системы микроциркуляции крови можно выделить метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанный на регистрации

доплеровского сдвига частоты оптического излучения на движущихся форменных элементах крови при зондировании поверхности биоткани *in vivo* низкоинтенсивным лазерным излучением [13]. При этом оценивается не сам доплеровский сдвиг частоты или скорость кровотока в сосудах, а некий интегральный параметр – индекс микроциркуляции, или показатель микроциркуляции (в российской терминологии), часто называемый также индексом перфузии тканей кровью (perfusion index), просто перфузией (perfusion) или потоком крови (blood flow). Показатель микроциркуляции (ПМ) пропорционален скорости движения и количеству эритроцитов (основных рассеивателей света) в зоне обследования [13, 14]. В отличие от ультразвуковых методов диагностики, основанных на эффекте Доплера, при применении более коротковолнового зондирующего лазерного излучения возможно получить отраженный сигнал наибольшей амплитуды от отдельных эритроцитов из более тонкого слоя ткани, толщиной около 1 мм [13, 14]. Этот слой зондирования может содержать в зависимости от типа ткани, следующие звенья микроциркуляторного русла: артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапиллярные венулы, венулы и артериоло-венулярные анастомозы (АВА).

Выраженная физиологическая вариабельность ПМ и его зависимость от множества факторов, в том числе от температуры окружающего воздуха, от психоэмоционального состояния испытуемого и т. п., диктует необходимость разработки методик, позволяющих оценивать относительные изменения в перфузии тканей кровью в разных физиологических ситуациях без привязки к абсолютным значениям с целью повышения достоверности измерений в ЛДФ. Такими относительными методами являются различные функциональные тесты – с нагревом (тепловая проба), с охлаждением (холодовая проба), с артериальной окклюзией (окклюзионная проба), с глубоким вдохом и задержкой дыхания (дыхательный тест) и ряд других тестов, которые способны вызвать быстрые и динамичные изменения в локальной микрогемодинамике [13]. По относительному изменению ПМ(t) во время проведения теста можно более точно и объективно судить о функционировании системы микроциркуляции крови. Одним из преимуществ функциональных тестов считается потенциальная возможность стандартизации условий их проведения.

Несмотря на большой интерес к методу, гендерные различия функционального состояния микроциркуляторного русла по данным ЛДФ мало изучены. При этом необходимость учитывать эти особенности продемонстрирована в ряде работ, анализирующих

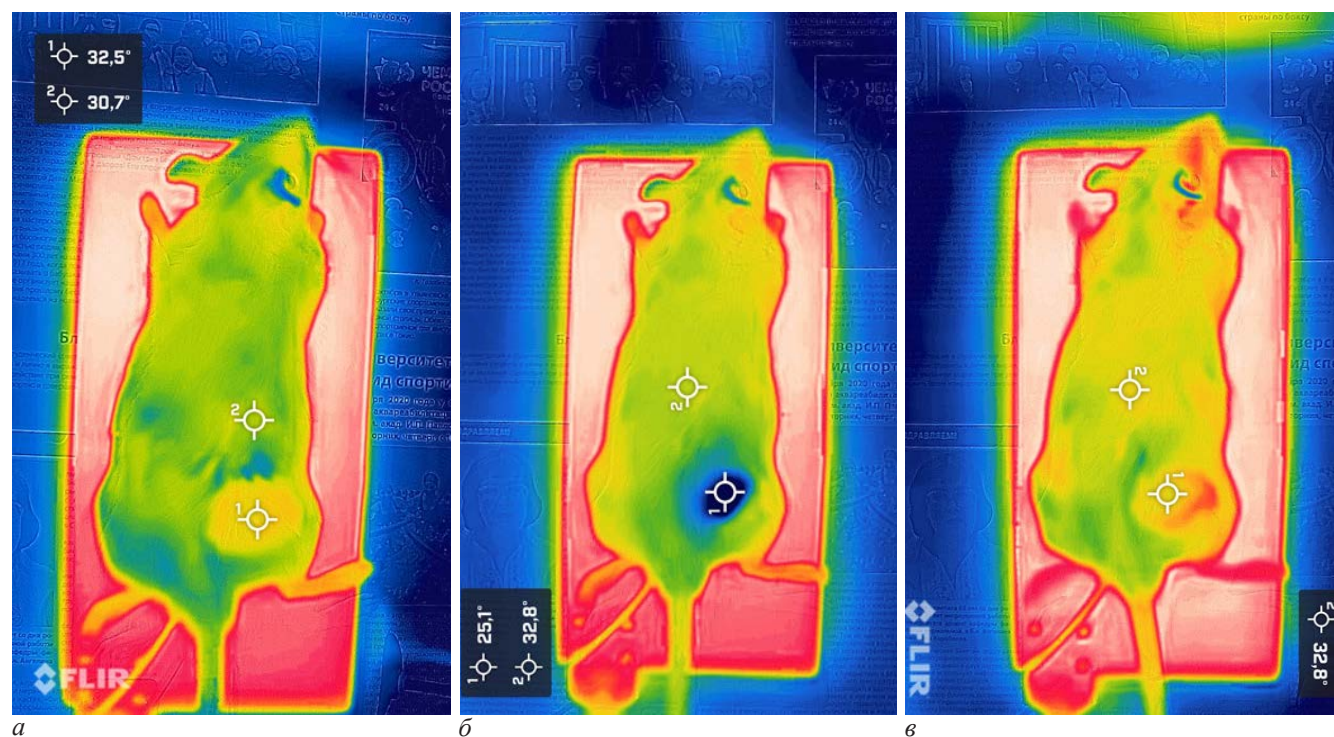


Рис. 1. Термометрия кожи крысы с помощью тепловизора FLIR ONE Pro: а – контроль, маркер – температура кожи крысы; б – термометрия кожи крысы сразу после локальной контактной гипотермии (10 °С): точка 1 – зона воздействия; точка 2 – интактная зона; в – термометрия кожи крысы после восстановления кровотока

Fig. 1. Rat skin thermometry using the thermal imaging camera FLIR ONE Pro: а – control, marker is rat skin temperature; б – thermometry of rat skin immediately after local contact hypothermia (10 °C): point 1 – exposure zone; point 2 – intact zone; в – thermometry of a rat skin after restoration of blood flow

влияние половых гормонов на функциональное состояние микрососудов по данным ЛДФ [15–18].

Цель исследования – изучение гендерных особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии в условиях проведения функциональных проб с локальной гипотермией.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на крысах самках и самцах стока Wistar весом 250 ± 30 г, полученных из 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. Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс K-120 фирмы «Информ-корм», Россия) и воды при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет: темнота). Температура воздуха поддерживалась в пределах 22–25 °С, относительная влажность – 50–70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла не менее 14 дней.

Перед началом эксперимента животных наркотизировали путем внутримышечного введения препаратов Золетил 100 (VIRBAC, Франция) и Ксила (B. V. De Adelaar, Нидерланды) в равных объемах в дозе 0,88 мл/кг. Наркотизированных крыс помещали на термостатируемый столик TCAT-2LV (Physitemp, США) с ректальным датчиком температуры для контроля и поддержания постоянной

температуры тела животных в период проведения эксперимента.

Кожу спины животных очищали от шерсти механическим путем. Маркером по трафарету, с учетом костных ориентиров, на коже спины отмечали зону оценки кожного кровотока, которая составляла $0,78 \text{ см}^2$. Температуру кожи (в зоне лазерной флоуметрии) в ходе эксперимента измеряли бесконтактным инфракрасным термометром AND DT-635 (Япония). Распределение температурных полей оценивали с помощью тепловизора FLIR ONE Pro (FLIR Systems, Inc., США) с диапазоном рабочих температур от –20 до 120 °С, точностью ± 5 % и тепловой чувствительностью 100 мК (рис. 1).

Животных разделили на две группы: самки ($n=15$) и самцы крыс ($n=8$). Оценивали исходную перфузию кожных покровов в исследуемой зоне и ее динамику в условиях проведения функциональной пробы с локальной гипотермией.

Для локальной контактной гипотермии кожи крыс использовали прибор с охлаждаемым до 10 °С элементом площадью $1,5 \text{ см}^2$ (термоэлектрический преобразователь – элемент Пельтье), с регулируемым термостатом собственной сборки. Исследуемую зону кожи животных охлаждали в течение 5 мин.

Для оценки тканевой перфузии в коже использовали лазерный доплеровский флоуметр Laser Doppler Monitor BLF21 (Transonik Systems Inc., США), подключенный к компьютеру с программным обеспечением для анализа полученных данных. Мощность диодного источника излучения с длиной волны 780 нм не более 2,0 мВт. Флоуметр позволяет регистрировать тканевую перфузию от 0 до 100 мл/мин

Таблица 1

Показатели перфузии кожи крыс в ходе локальной контактной гипотермии (M±SD), пф. ед.

Table 1

Skin blood flow response to local cooling test (TPU – tissue perfusion unit, M±SD)

Время, мин	Показатель перфузии кожи, пф. ед.	
	самцы	самки
1	1,53±0,42*	1,82±0,38*
2	2,58±0,38*	3,30±0,61
3	3,86±1,68	5,15±1,77*
4	4,59±1,06*	5,0±1,79*
5	4,94±1,4*	3,58±1,23
6	4,06±0,48	3,58±1,24
7	3,99±0,83	3,25±0,83
8	3,86±0,41	3,21±0,93
9	3,6±0,13	3,06±0,99
10	3,19±0,29	3,03±0,98
15	2,97±0,4	2,85±0,71
20	2,92±0,26	3,09±0,92
30	3,26±0,16	3,62±0,9
60	3,24±0,4	3,83±0,8

* – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

на 100 г ткани, на глубину до 1 мм. Результаты в виде ПМ приводятся в перфузионных единицах (пф. ед.).

Схема проведения экспериментов: 1) регистрация исходного кровотока, температуры кожи, ректальной температуры до воздействия локальной гипотермии; 2) регистрация кровотока, температуры кожи, ректальной температуры поминутно сразу после окончания локального охлаждения. Процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) выражается как $Q_{\% \text{сниж}} = \frac{Q_{\text{исх}} - Q_{\text{мин}}}{Q_{\text{исх}}} \cdot 100$, где $Q_{\text{исх}}$ – исходный кровоток в коже; $Q_{\text{мин}}$ – минимальный кровоток в коже.

С целью верификации регулярного эстрального цикла у половозрелых самок крыс ежедневно, в одно и то же время, производилось взятие вагинальных мазков с последующим цитологическим исследованием. В эксперимент отбирались самки с устойчивым 4-дневным эстральным циклом и характерной цитологической картиной мазков на каждой стадии цикла по данным кольпоцитогаммы [19]. Фазы эстрального цикла определяли по соотношению основных типов клеток в мазке при увеличении $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$, микроскоп медицинский МИК-МЕД5 «МТПК-ЛОМО» (Россия)).

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с использованием стандартного пакета программ («Statistica 7.0 Stat Soft for Windows», «Sigma Plot 12.5»). Вид распределения количественных признаков проводили по критерию Шапиро – Уилка. Данные описаны средним значением и стандартным отклонением (M±SD). Оценку значимости различий показателей проводили с применением t-критерия Стьюдента. Для оценки силы связи между изучаемыми переменными использовали

коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Значимость различий определяли при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку параметры кровотока в коже с помощью флоуметра Transonic Laser Doppler Monitor BLF21 исследуются на глубину до 1 мм, в экспериментах регистрировался ПМ в капиллярах и поверхностном артериоло-венулярном сплетении.

Исследование перфузии у наркотизированных животных проводили в течение часа на термостатируемом столике при постоянной ректальной температуре, равной $37,2 \pm 0,3$ °C. Показатель микроциркуляции в коже спины у самцов крыс колебался от 2,9 до 4,9 пф. ед. Среднее значение ПМ составило $3,5 \pm 0,41$ пф. ед. Показатель микроциркуляции в коже спины у самок крыс колебался от 2,8 до 5,6 пф. ед. Среднее значение ПМ составило $3,4 \pm 0,52$ пф. ед. Таким образом, исходный кровоток в сосудах микроциркуляторного русла кожи спины у самцов и самок крыс статистически значимо не отличался.

При проведении функциональной пробы с локальной контактной гипотермией кожи регистрировались поминутные изменения ПМ в динамике холодовой пробы (табл. 1).

Реакция микрососудов кожи крыс на холодовую пробу имела фазный характер: **I фаза** – при охлаждении кожи и подлежащих тканей в зоне контакта с охлаждаемым элементом прибора на ЛДФ-записи регистрировался резкий спад кривой и снижение ПМ, что можно объяснить вазоконстрикцией артериол и АВА в исследуемой зоне. При этом процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) у самцов составил 54 % (рис. 2), у самок – 47 % от исходных значений

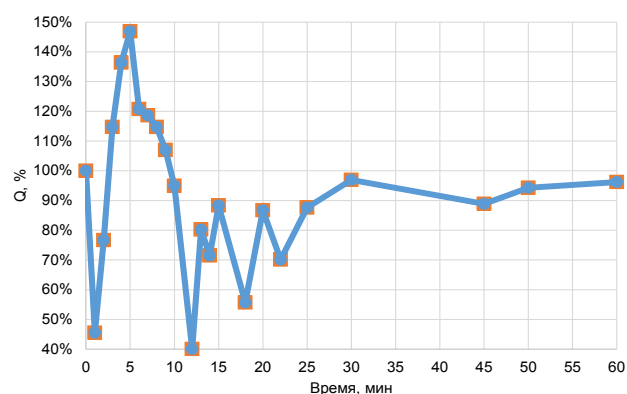


Рис. 2. Динамика кожного кровотока при проведении локальной контактной гипотермии у самцов крыс (относительно исходного значения)

Fig. 2. Skin blood flow response to local cooling test in male rats (compared to baseline, $M \pm SD$)

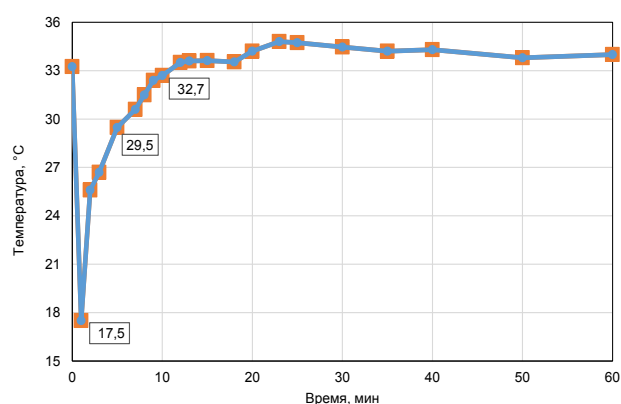


Рис. 4. Динамика температуры кожи у самцов крыс в зоне локальной контактной гипотермии по данным тепловизора FLIR ONE Pro (относительно исходного значения)

Fig. 4. Skin temperature response to local cooling test in male rats according to the thermal imaging camera FLIR ONE Pro (compared to baseline)

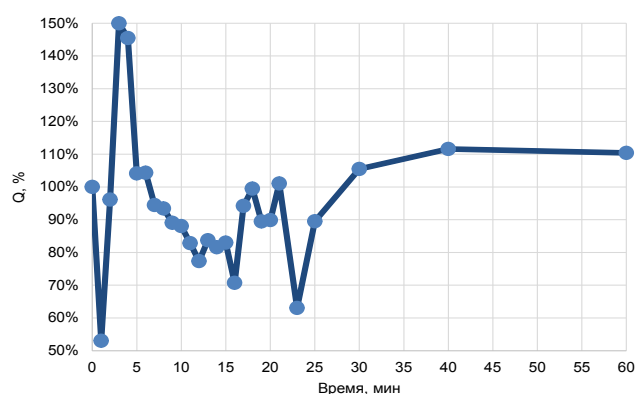


Рис. 3. Динамика кожного кровотока при проведении локальной контактной гипотермии у самок крыс (относительно исходного значения)

Fig. 3. Skin blood flow response to local cooling test in female rats (compared to baseline, $M \pm SD$)

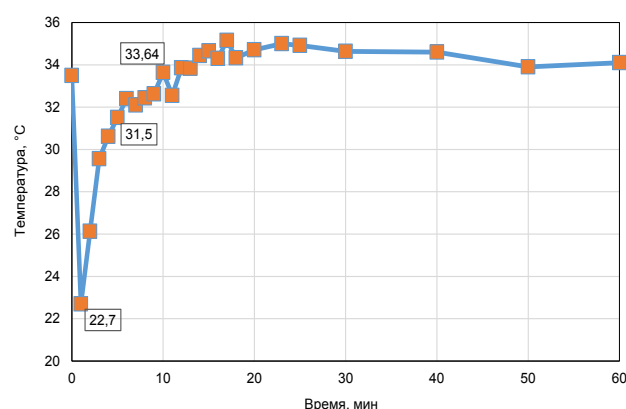


Рис. 5. Динамика температуры кожи у самок крыс в зоне локальной контактной гипотермии по данным тепловизора FLIR ONE Pro (относительно исходного значения)

Fig. 5. Skin temperature response to local cooling test in female rats according to the thermal imaging camera FLIR ONE Pro (compared to baseline)

(рис. 3). Вызванная гипотермией кожная вазоконстрикция включает прямые локальные эффекты охлаждения гладкой мускулатуры сосудов, эндотелия и окружающих тканей, приводя к быстрому сужению сосудов в коже, которое, по-видимому, длится до тех пор, пока раздражитель действует на кожу [20, 21]. Серия классических исследований показала, что первоначальная вазоконстрикция длится короткое время, а уровень кожной тканевой перфузии со временем повышается, а затем снижается, несмотря на продолжение действия холодного раздражителя [22, 23]. **II фаза** – постепенное повышение ПМ на ЛДФ-записи, что объясняют увеличением локальной температуры кожи и дилатацией сосудов. В наших опытах возврат ПМ к исходным значениям наблюдался на 3-й минуте после локальной гипотермии кожи у самцов и на 2-й минуте – у самок. Максимальная перфузия после восстановления кровотока отмечена на 5-й минуте у самцов, на 3-й минуте у самок и составила 147 % и 149,9 %, соответственно (рис. 2; 3). Эти колебания кровотока во время локального охлаждения кожи называют «охотничьей реакцией» или «холодовой вазодилатацией». Причина вазодилатации – холодовой паралич лейомиоцитов сосудистой стенки, в результате чего они теряют способ-

ность сокращаться, расширяются и превращаются в пассивное сосудистое ложе [13, 20, 23]. По мнению некоторых исследователей, основной очаг этого паттерна кровотока находится в артериоло-венулярных анастомозах [20], основываясь на наблюдении, что явление наиболее заметно на участках кожи, богатых АВА [22, 23]. **III фаза** – постепенный спад кривой и снижение ПМ на ЛДФ-записи. По мере возрастания температуры за счет нагрева стенок сосудов кровью, поступающей в большем объеме, способность к сокращению сосудов восстанавливается, что и приводит к вазоконстрикции [13, 23].

Изучение вазомоторных механизмов локальной гипотермии было предметом значительного числа исследований, но только относительно недавно появились методы измерения собственно кожной перфузии без одновременного лоцирования кровотока подлежащих скелетных мышц [24]. Пространственное разрешение, обеспечиваемое ЛДФ, является ключевым, особенно в сочетании с применением функциональных проб, ограниченных областью измерения без доказуемых системных эффектов [20]. Это особенно полезно для анализа механизмов контроля кровообращения в коже, включая реакцию на прямое локальное охлаждение кожи.

Таблица 2

Показатели перфузии кожи крыс в ходе локальной контактной гипотермии ($M \pm SD$), пф. ед.
в разных фазах эстрального цикла

Table 2

Skin blood flow response to local cooling test (TPU – tissue perfusion unit, $M \pm SD$) in different phases
of the estrous cycle

Время, мин	Показатель перфузии кожи, пф. ед.	
	проэструс	эструс
Исходные значения	3,69±0,24	3,18±0,4
1	2,14±0,49*	1,48±0,53*
2	3,65±0,26	2,86±0,3*
3	6,09±0,82*	3,73±0,31
4	5,53±0,44*	6,10±0,58*
5	4,41±0,28	2,83±0,37*
6	5,29±0,41*	3,36±0,51
7	4,79±0,31	3,17±0,39
8	4,38±0,4	3,25±0,27
9	4,24±0,35	3,48±0,3
10	3,80±0,27	2,83±0,32
15	3,43±0,3	2,78±0,34
20	3,56±0,49	2,97±0,54
30	3,62±0,5	3,12±0,42
60	3,83±0,61	3,30±0,47

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Известно, что NOS играет центральную роль в сужении сосудов кожи в ответ на местное охлаждение [21, 25, 26]. Антагонизм NOS сам по себе вызывает кожную вазоконстрикцию за счет устранения любых тонических сосудорасширяющих эффектов продукции NO в нормотермических условиях. При последующем применении локального охлаждения вазоконстрикция происходит как в участках, ингибируемых NOS, так и в контрольных участках. Исходя из этих данных, исследователи заключают, что реакция на локальную гипотермию частично зависит от NO: охлаждение ингибирует NOS, остальное происходит за счет активации адренергической системы и (или) других вазоконстрикторных систем [20]. Так, было показано, что одновременная блокада обеих систем полностью подавляла сосудосуживающую реакцию на медленное локальное охлаждение кожи [25]. Таким образом, когда NOS не функционирует, вазоконстрикция осуществляется только за счет активации альфа-2С-адренорецепторов; когда симпатическая иннервация подавлена, вазоконстрикция достигается за счет ингибирования NOS. Когда обе системы заблокированы, вазоконстрикция в ответ на местное охлаждение устраняется.

В наших экспериментах одновременно с регистрацией динамики ПМ в ходе холодовой пробы проводилась поминутная фиксация ректальной температуры и температуры кожи у лабораторных животных. В течение эксперимента ректальная температура оставалась постоянной и составляла $37,2 \pm 0,3$ °C. Исходная температура кожи и распределение температурных

полей у самцов и самок крыс статистически значимо не отличались. Локальная контактная гипотермия сопровождалась снижением температуры кожи и тканевой перфузии (в зоне лазерной флоуметрии) сразу после воздействия, достигая на 1-й минуте после проведения холодовой пробы $17,5$ °C у самцов (рис. 4) и $22,7$ °C у самок (рис. 5), с последующим увеличением температуры кожи и ПМ, что отражает значительный функциональный резерв сосудов микроциркуляторного русла.

Полученные в ходе проведения холодовых проб данные свидетельствуют, что исходная перфузия и перфузия после восстановления кровотока у самцов и самок крыс статистически значимо не отличались. При этом следует отметить, что максимальная перфузия и резерв капиллярного кровотока у самок выше по сравнению с самцами, вероятно, ввиду существенного влияния эстрогенов на состояние сосудистого тонуса. Известно, что эстрогены стимулируют продукцию эндотелием эндогенного фактора сосудистой релаксации – оксида азота, повышают его биодоступность, приводя к возрастанию резерва вазодилатации [1, 2]. Эстрогены могут оказывать быстрые эффекты на эндотелий негеномным механизмом через мембранные рецепторы и отсроченные геномные эффекты посредством взаимодействия с ядерными рецепторами [27]. Негеномный механизм реализуется через эстрогеновые рецепторы $ER\alpha$ и $ER\beta$, находящиеся в мембране эндотелиальных клеток [28]. Важнейшую роль в эндотелиальных клетках играет изоформа рецептора $ER\alpha$ – $ER46$, которая

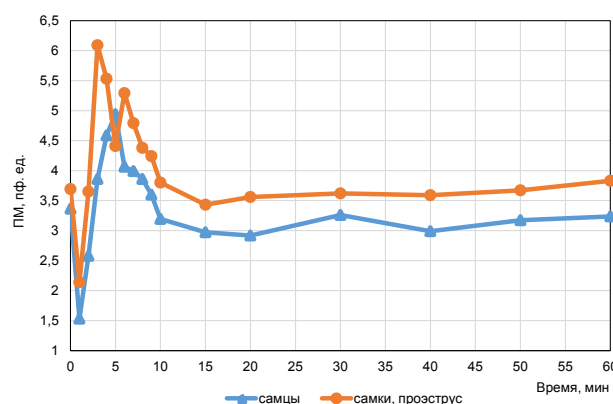


Рис. 6. Динамика кожного кровотока при проведении локальной контактной гипотермии у самцов крыс и самок в стадии проэструса (ПМ, относительно исходного значения)

Fig. 6. Skin blood flow response (TPU – tissue perfusion unit) to local cooling test in male rats and pro-oestrous group (compared to baseline)

обуславливает быструю активацию eNOS и выброс NO эстрогенами [29]. Вероятно, эстрогены изменяют основные параметры кровотока, оказывая влияние на рецепторы гладких миоцитов прекапиллярных сфинктеров через NO-cGMP-сигнальный путь [30]. Интересно, что эстрогены стимулируют образование оксида азота, но при этом ингибируют активность НАДФН-оксидазы, тем самым ограничивая производство супероксидного радикала и пероксинитрита eNOS-системой, оказывая антиоксидантное воздействие [31].

У большинства самок млекопитающих циклические изменения в продукции эстрогенов и прогестина проявляются в виде эстральных циклов с четкой стадийной организацией. Эстральный цикл самок крыс адекватно отражает морфологические изменения клеток слизистой влагалища в связи с циклическими гормональными преобразованиями. Известно, что стадия проэструса характеризуется максимальной секрецией эстрогенов созревающими фолликулами яичника и морфологически выражена в виде гипертрофии и гиперплазии эпителиальных клеток слизистой влагалища. В стадии эструса уровень эстрогенной стимуляции резко снижается, что приводит к расслаиванию эпителиальных клеток влагалища, стимулированных высоким уровнем эстрогенов в стадии проэструса, и формированию чешуек. Дальнейшее снижение концентрации эстрогенов в стадии метаэструса сопровождается некрозом и отторжением клеток базального слоя слизистой, что совпадает с образованием желтых тел и секрецией ими прогестина, являющихся функциональными антагонистами эстрогенов в отношении влияния на клетки влагалищного эпителия. Стадия диэструса характеризуется слабой пролиферативной активностью и продукцией эпителиальными клетками слизи за счет низкого уровня эстрогенов [19, 32–34].

В нашем исследовании определяли показатели перфузии кожи в ходе локальной контактной гипотермии у самок крыс в разных фазах эстрального цикла (табл. 2). Исходный кровоток в микрососудах кожи в разных фазах цикла статистически значимо не отличался, что согласуется с литературными данными [15].

При проведении функциональной пробы с локальной контактной гипотермией кожи регистрировались по минутные изменения ПМ в динамике холодовой пробы. При этом в стадии проэструса, характеризующейся максимальной секрецией эстрогенов яичниками, вазоконстрикция была менее выражена, чем в других фазах цикла. Эти результаты согласуются с нашими предыдущими исследованиями реактивности микрососудов брыжейки в условиях прижизненной биомикроскопии, в которых отмечено преобладание констрикторных влияний на вазоактивные вещества у самок в эструсе и дилататорных – проэструсе [35]. В похожей работе исследователи оценивали ацетилхолин-индуцированную дилатацию изолированных мезентериальных сосудов у крыс в разных фазах эстрального цикла и при беременности [36]. Максимальная реактивность отмечена у крыс в стадии проэструса, а также у беременных крыс. В присутствии альфа-(1)-адреномиметика констрикторная реакция была минимальной у беременных крыс и крыс в стадии проэструса. Исследователи пришли к выводу, что ацетилхолин-индуцированная дилатация мезентериальных сосудов самок крыс опосредована преимущественно через активацию K^+ -каналов, что указывает на важную роль эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF – Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor) [36].

В нашей работе мы также сравнили реактивность микрососудов у самцов крыс и самок в стадии проэструса. У последних отмечалась более выраженная «холодовая вазодилатация» по сравнению с самцами, при этом кинетика реакций несколько отличалась: возврат к исходному ПМ у самок произошел к 10 минуте пробы и далее значительно не менялся (рис. 6).

Заключение

Таким образом, выявленные особенности редукции кровотока с последующей «холодовой вазодилатацией» в условиях проведения проб с локальной контактной гипотермией свидетельствуют о большем функциональном резерве микрососудов и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови у самок крыс. Полученные данные требуют дальнейшего изучения, особенно с учетом реактивности микрососудов в разных фазах эстрального цикла, характеризующихся разным гормональным профилем.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Miller VM, Duckles SP. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications // *Pharmacol. Rev.* 2008; 60(2):210–241. Doi:10.1124/pr.107.08002.
2. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation // *Cardiovasc. Res.* 2002; 55(4):714–726. Doi:10.1016/s0008-6363(02)00487-x.
3. Novella S, Pérez-Cremades D, Mompeón A, Hermenegildo C. Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women // *J. Physiol.* 2019; 597(19):4873–4886. Doi:10.1113/JP278063.

4. Aroor AR, DeMarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meiningner GA, Sowers JR. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2013;4:161. Doi:10.3389/fendo.2013.00161.
5. Gohar EY, Pollock DM. Sex-specific contributions of endothelin to hypertension // *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):58. Doi:10.1007/s11906-018-0856-0.
6. Favre J, Vessieres E, Guihot A-L, Proux C, Grimaud L, Rivron J, Garcia M, Cl Réthoré L, Zahreddine R, Davezac M, Fébrissy C, Adlanmerini M, Loufrani L, Procaccio V, Foidart J-M, Flouriot G, Lenfant F, Fontaine C, Arnal J-F, Henrion D. Membrane estrogen receptor alpha (ERα) participates in flow-mediated dilation in a ligand-independent manner // *Elife*. 2021;(10):e68695. Doi: 10.7554/eLife.68695.
7. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging // *Climacteric*. 2009;12(1):6–11. Doi:10.1080/13697130902986385.
8. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, Flouriot G, Henrion D, Adlanmerini M, Fontaine C, Gourdy P, Chambon P, Katzenellenbogen B, Katzenellenbogen J. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications // *Physiol Rev*. 2017;97(3):1045–1087. Doi:10.1152/physrev.00024.2016.
9. Niță A-R, Knock GA, Heads RJ. Signalling mechanisms in the cardiovascular protective effects of estrogen: With a focus on rapid/membrane signaling // *Curr Res Physiol*. 2021;(4):103–118. Doi: 10.1016/j.crphys.2021.03.003.
10. Васина Е. Ю., Чёфу С. Г., Петрищев Н. Н. Гендерные отличия тромборезистентности сосудистой стенки в эксперименте при фотоповреждении бедренной артерии крысы // Регинарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 81–83. [Vasina EYu, Chifu SG, Petrishchev NN. Gender differences in resistance to thrombosis induced in rat femoral artery by a photochemical reaction // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(3):81–83. (In Russ.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2012-11-3-81-83.
11. Kingma JG Jr, Laher I. Effect of endothelin on sex-dependent regulation of tone in coronary resistance vessels // *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;(540):56–60. Doi:10.1016/j.bbrc.2020.12.103.
12. Hamilton K, MacKenzie A. Gender specific generation of nitroxyl (HNO) from rat endothelium // *Vascul Pharmacol*. 2015;(71):208–214. Doi: 10.1016/j.vph.2015.03.004.
13. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук. для врачей. М.: Медицина, 2005. 256 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi*. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.)].
14. Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. Функциональное исследование системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альм. клин. медицины. – 2016. – № 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.
15. Ногеров А. Р. Половой диморфизм у белых крыс перфузии ткани и функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла // Бюллетень мед. Интернет-конф. 2013;3(7):1007–1009. [Nogero AR. Sexual dimorphism of tissue perfusion and functional state of the endothelium of the microcirculatory bed in white rats // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(7):1007–1009. (In Russ.)].
16. Гурова О. А., Рыжакин С. М. Гендерные различия показателей ЛДФ-метрии у здоровых молодых людей // Естественные и техн. науки. – 2015. – Т. 84, № 6. – С. 176–177. [Gurova OA, Ryzhakin SM. Gender differences in LDF metry indices in healthy young people // *Natural and Technical Sciences*. 2015;6(84):176–177. (In Russ.)].
17. Stupin A, Stupin M, Baric L, Matic A, Kolar L, Drenjancevic I. Microvascular reactivity of young healthy subjects // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2019;72(4):339–351. Doi: 10.3233/CH-180483.
18. Омельяненко К. В., Горшков А. Ю., Федорович А. А. и др. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 8. – С. 3111. [Omelyanenko KV, Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Korolev AI, Dadaeva VA, Akasheva DU, Drapkina OM. Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3111. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2021-3111.
19. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears // *Toxicol. Pathol*. 2015;43(6):776–793. Doi: 10.1177/0192623315570339.
20. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL Jr. Cutaneous Vasodilator and Vasoconstrictor Mechanisms in Temperature Regulation // *Compr. Physiology*. 2014;4(1):33–89. Doi: 10.1002/cphy.c130015.
21. Alba BK, Castellani JW, Charkoudian N. Cold-induced cutaneous vasoconstriction in humans: Function, dysfunction and the distinctly counterproductive // *Exp Physiol*. 2019;104(8):1202–1214. Doi: 10.1113/EP087718.
22. Greenfield ADM. The circulation through the skin. In: Hamilton WF, Dow P, editor: *Handbook of Physiology, Circulation*. Washington, DC: Am. Physiol. Soc., 1963.
23. Shepherd JT, Rusch NJ, Vanhoutte PM. Effect of cold on the blood vessel wall // *Gen Pharmacol*. 1983;14(1):61–64. Doi: 10.1016/0306-3623(83)90064-2.
24. Saumet JL, Kellogg DL Jr, Taylor WF, Johnson JM. Cutaneous laser-Doppler flowmetry: Influence of underlying muscle blood flow // *J Appl Physiol*. 1988;65(1):478–481. Doi: 10.1152/jappl.1988.65.1.478.
25. Hodges GJ, Zhao K, Kosiba WA, Johnson JM. The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans // *J Physiol. (London)*. 2006;574(Pt 3):849–857. Doi: 10.1113/jphysiol.2006.109884.
26. Yamazaki F, Sone R, Zhao K, Alvarez GE, Kosiba WA, Johnson JM. Rate dependency and role of nitric oxide in the vascular response to direct cooling in human skin // *J Appl Physiol*. 2006;100(1):42–50. Doi: 10.1152/japplphysiol.00139.2005.
27. Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen // *Mol. Endocrinol*. 2005;19(8):1951–1959. Doi: 10.1210/me.2004-0390.
28. Miller AP, Xing D, Feng W, Fintel M, Chen Yiu-Fai, Oparil S. Aged rats lose vasoprotective and anti-inflammatory actions of estrogen in injured arteries // *Menopause*. 2007;14(2):251–260. Doi: 10.1097/01.gme.0000235366.39726.f6.
29. Li L, Haynes MP, Bender JR. Plasma membrane localization and function of the estrogen receptor α variant (ER46) in human endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(8):4807–4812. Doi: 10.1073/pnas.0831079100.
30. Tropea T, De Francesco EM, Rigracciolo D, Maggiorini M, Wareing M, Osol G, Mandalà M. Pregnancy augments G protein estrogen receptor (GPER) induced vasodilation in

rat uterine arteries via the nitric oxide - cGMP Signaling Pathway // PLoS One. 2015;10(11):e0141997. Doi: 10.1371/journal.pone.0141997.

31. Traupe T, Stettler CD, Li H, Haas E, Bhattacharya I, Minotti R, Barton M. Distinct roles of estrogen receptors alpha and beta mediating acute vasodilation of epicardial coronary arteries // Hypertension. 2007; 9(6):1364–1370. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.081554.

32. Ayodeji Folorunsho Ajayi, Roland Eghoghosa Akhigbe. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update // Fertil Res Pract. 2020;(6):5. Doi: 10.1186/s40738-020-00074-3.

33. Половые и возрастные различия системной воспалительной реакции при экспериментальной эндотоксинемии / А. М. Косырева, О. В. Макарова, Л. П. Михайлова, Л. В. Кактурский // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 3. – С. 28–40. [Kosyрева AM, Makarova OV, Mikhaylova LP, Kakturskiy LV. Sex and age differences of the systemic inflammatory response in experimental endotoxemia // Immunologiya. 2019;40(3):28–40. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/0206-4952-2019-13004.

34. Розен В. Б. Основы эндокринологии / под ред. д-ра биол. наук О. В. Смирновой. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 384 с. [Rozen VB. Osnovy endokrinologii /

pod red. d-ra biol. nauk O. V. Smirnovoj. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow, Izd-vo MGU, 1994:384. (In Russ.)].

35. Чхаидзе И. З. Реактивность микрососудов брыжейки крыс в разные фазы эстрального цикла // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 18, № 4. – С. 86–89. [Chkhaidze IZ. Reactivity of the mesenteric microvessels in rats in the various phases of the estrous cycle // Regional blood circulation and microcirculation. 2005; 4(18):86–89. (In Russ.)].

36. Dalle Lucca JJ, Adeagbo AS, Alsip NL. Influence of oestrous cycle and pregnancy on the reactivity of the rat mesenteric vascular bed // Hum Reprod. 2000;15(4):961–968. Doi: 10.1093/humrep/15.4.961.

Информация об авторе

Чхаидзе Ия Зурабовна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

Author information

Chkhaidze Iya Z. – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

УДК 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74

И. В. АНДРЕЕВА, В. Д. ТЕЛИЯ, И. Б. ГЛУХОВЕЦ,
Р. Ю. СИМАКОВ

Возрастные изменения гемодинамики и морфометрии воротной вены крыс

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия

390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 04.07.22 г.; принята к печати 12.09.22 г.

Реферат

Введение. Одним из актуальных и недостаточно исследованных вопросов гемодинамики печени являются возрастные изменения показателей кровотока и морфометрии стенки воротной вены печени. **Цель** – изучить изменения портальной гемодинамики и провести морфометрический анализ стенки воротной вены крыс в различные возрастные периоды. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–350 г, разделенных на три возрастные группы. В I группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяца, во II – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев и в III – 20 крыс в возрасте более 18–24 месяцев. Изучение качественных и количественных показателей гемодинамики в воротной вене печени выполняли с помощью ультразвуковых сканеров под золотил-ксилазиновым наркозом. Выполняли морфометрическое исследование воротной вены. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. **Результаты.** Диаметр воротной вены во II и III группах был больше соответствующего показателя в I группе ($R=-0,40$ и $R=0,64$ соответственно). Показатель усредненной по времени средней скорости кровотока во II возрастной группе увеличился по сравнению с I группой на 9,11 %, в III группе уменьшился на 10,43 % (различия статистически недостоверны). Показатель объемной скорости кровотока умеренно увеличился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 13,07 % и 11,13 % соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель отношения объемной скорости кровотока к массе животного во II возрастной группе увеличился по сравнению с I группой на 3,85 %, в III группе уменьшился на 11,54 % (различия статистически недостоверны). Так как масса животных с возрастом достоверно увеличилась, то можно считать, что объемная скорость кровотока в воротной вене у животных предстарческого возраста несколько уменьшилась. У крыс зрелого и предстарческого возраста наблюдались достоверное уменьшение толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя. **Заключение.** Возрастные изменения портальной гемодинамики крыс заключались в незначительном достоверном увеличении диаметра воротной вены и площади ее поперечного сечения. Статистически значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока от возраста и массы животных не выявлено. Обнаружены выраженные изменения морфометрических показателей стенки воротной вены крыс различных возрастных групп. Старение стенки воротной вены у крыс зрелого и предстарческого возраста заключалось в достоверном уменьшении толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя.

Ключевые слова: печень, гемодинамика, морфометрия, воротная вена, ультразвуковое дуплексное сканирование, доплерометрия, крысы различного пола и возраста

Для цитирования: Андреева И. В., Телия В. Д., Глуховец И. Б., Симаков Р. Ю. Возрастные изменения гемодинамики и морфометрии воротной вены крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74.

УДК 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74

I. V. ANDREEVA, V. D. TELIA, I. B. GLUKHOVETS,
R. Yu. SIMAKOV

Age-related changes of rats portal vein hemodynamics and morphometry

Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

7, Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026

E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Received 04.07.22; accepted 12.09.22

Summary

Introduction. Age-related changes of blood flow parameters and hepatic portal vein wall morphometry are one of the topical and insufficiently investigated issues of liver hemodynamics. The aim was to study changes of portal hemodynamics and to analyze the portal vein wall morphometry of rats at different age periods. **Materials and methods.** 60 mongrel rats of both

sexes weighing 120–350 g were divided into three age groups. The first group included 20 rats aged 1 month, the second – 20 rats aged 6–12 months and the third – 20 rats aged more than 18–24 months. The qualitative and quantitative portal vein hemodynamics parameters were obtained by ultrasound scanners under zoletil-xylazine anesthesia. Morphometric examination of the portal vein was performed. Digital data were processed by methods of variational statistics. *Results.* The diameter of the portal vein in groups II and III was greater than the corresponding parameter in group I ($R=-0.40$ and $R=0.64$, respectively). The time-averaged average blood flow rate in the II age group increased by 9.11 % compared to the I group, decreased by 10.43 % in the III group (the differences are statistically unreliable). The volumetric blood flow rate increased moderately in age groups II and III compared to group I (by 13.07 and 11.13 %, respectively; the difference is statistically unreliable). The ratio of the volumetric blood flow rate to the weight of the animal in the II age group increased by 3.85 % compared to the I group, decreased by 11.54 % in the III group (the differences are statistically unreliable). Since the mass of animals significantly increased with age, the portal vein volumetric blood flow of old animals is likely to be decreased. Mature and old rats demonstrated significant decrease of the muscle membrane thickness, the Kernogan index and the width of the collagen layer. *Conclusion.* Age-related changes of rats portal hemodynamics resulted in a slight reliable increase of portal vein diameter and its cross-sectional area. Linear and volumetric parameters of blood flow were found not to have statistically reliable dependence on the age and weight of animals. Morphometric parameters of the rats portal vein wall were revealed to have pronounced changes in different age groups. The aging of the portal vein wall of elder rats consisted in a significant decrease of the muscle membrane thickness, the Kernogan index and the width of the collagen layer.

Keywords: liver, hemodynamics, morphometry, portal vein, ultrasound duplex scanning, dopplerometry, rats of different genders and ages

For citation: Andreeva I. V., Telia V. D., Glukhovets I. B., Simakov R. Yu. Age-related changes of rats portal vein hemodynamics and morphometry. 2022;21(4):67–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-67-74.

Введение

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании возрастных изменений стенки артерий [1, 2]. Доказано, что возраст-ассоциированные изменения на органном уровне – это расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий, в первую очередь за счет утолщения интимы, и повышение жесткости артерий [2]. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений, как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция [1, 2]. При этом возрастные изменения вен, в частности, воротной вены (ВВ) печени, остаются противоречивыми. Показано, что с возрастом у здоровых людей увеличивается общая толщина стенки ВВ. Один и тот же слой стенки вены имел неравномерную толщину во всех возрастных группах. При портальной гипертензии толщина мышечного слоя ВВ в возрастном аспекте оказалась вариабельной, отмечали различную степень утолщения интимы, в мышечном слое и адвентиции наблюдали явления атрофии, вплоть до полного отсутствия мышечных волокон [3].

Актуальность исследования связана также с тем, что одним из факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, является увеличение в популяции хронических диффузных заболеваний печени [4–7]. В структуре этих пациентов преобладают лица с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [8, 9]. В основе эффекта НАЖБП на сердечно-сосудистую систему лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии и воспаления вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов, что может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции и тем самым способствовать развитию атеросклеротических изменений стенки артерий [9].

Наиболее доступным неинвазивным методом оценки гемодинамики печени является ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование (УДС)

[6, 7, 10]. Метод позволяет адекватно исследовать параметры кровотока в печеночных артериях, печеночных венах и ВВ [11, 12, 14]. Характерная форма спектра кривой кровотока в сосудах печени связана с анатомическим положением сосуда в системе кровообращения и циклическими изменениями давления, вызванными сердечной деятельностью [11, 13].

Гемодинамика печени, особенно ее возрастные изменения, у лабораторных животных изучена недостаточно. УДС у крыс позволяет получать адекватные данные по параметрам кровотока в ВВ, каудальной полой вене, которая является аналогом нижней полой вены у человека, и брюшном отделе аорты [15–17]. Понимание гемодинамических паттернов в сосудах печени крыс позволит проводить правильный выбор лабораторных животных для тех или иных экспериментальных целей [1, 15, 18]. Учет особенностей портальной гемодинамики в различные возрастные периоды жизни крыс поможет избежать неправильного толкования полученных в эксперименте результатов. Поэтому изучение возрастных особенностей гемодинамики в системе ВВ крыс как экспериментальных объектов является важной задачей.

Также недостаточно исследованными являются возрастные изменения в стенке вен, в частности, ВВ у крыс. У животных старшей возрастной группы показано статистически значимое увеличение толщины стенки аорты (в среднем $110,13 \pm 4,45$ мкм), такая же закономерность прослежена у стрессированных животных (в среднем $102,28 \pm 3,19$ мкм) по сравнению с контрольной группой (в среднем $88,33 \pm 4,21$ мкм) на 19,79 и на 13,63 % соответственно [19]. Для морфометрических исследований сосудов венозного типа индекс Керногана дает возможность получить информацию о наличии застойных явлений в венозной системе органа. Вено-артериальный индекс позволяет оценить емкостные характеристики кровеносного русла органа [20]. Поэтому морфометрическое исследование стенки ВВ крыс в различные возрастные периоды также является актуальным.

Цель исследования – изучить изменения портальной гемодинамики и провести морфометрический анализ стенки ВВ крыс в различные возрастные периоды.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–350 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. В I группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяца массой 120–150 г, во II – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев массой 210–270 г и в III – 20 крыс в возрасте более 18 месяцев массой 310–350 г. Для оценки возраста крыс традиционно используют массу и длину тела животных, однако масса животных и длина их туловища лишь приближенно могут служить показателями возраста, поскольку они зависят от особенностей содержания и кормления. Учитывая возрастную периодизацию жизни крыс по данным И. П. Западнюк и др. (1983), В. И. Белякова (2021), животные I группы примерно соответствовали периоду полового созревания крыс (возраст ювенильный), II группы – репродуктивному периоду (возраст зрелый), III группы – периоду старческих изменений (возраст предстарческий) [21, 22]. В каждой возрастной группе было поровну самцов и самок. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, где они находились в условиях группового содержания на стандартном световом и температурном режимах, стандартном кормлении с использованием гранулированного полнорационного комбикорма для содержания конвенциональных мелких грызунов «Чара» (ООО «Фаворит», Россия), с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных», которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986 г.), «Принципов надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015 г.), приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac (Франция). Получено положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета № 25 ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 12.02.2021 г.

Ультразвуковое дуплексное сканирование и доплерометрию крыс проводили на различных ультразвуковых сканерах (Vivid 3 GE (Нидерланды), Sonosite Titan (США), Vivid iq (Китай), Logiq e GE (Китай)) линейными высокочастотными датчиками 5–15 МГц. В условиях наркоза (Золетил Virbac (Франция) 20–40 мг/кг массы, Ксилазин НИТАфарм (Россия) 5–10 мг/кг массы внутримышечно) крысу фиксировали к подставке в положении лежа на спине за четыре конечности. Термостатирование наркотизи-

рованных животных не проводилось. Шерсть в проекции зоны сканирования обильно смазывали гелем для ультразвуковых исследований.

У всех животных проводили сканирование печени в режиме серой шкалы (В-режим) и исследование показателей кровотока в ВВ. Затем получали цветное окрашивание потока крови в ВВ в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), проводили оптимизацию настроек прибора. После этого в спектральном доплеровском режиме определяли спектр кровотока в ВВ. Анализ кривой проводили в режиме автоматической или ручной трассировки с определением количественных показателей кровотока с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера. К количественным показателям портальной гемодинамики относили диаметр сосуда (D), см; максимальную систолическую линейную скорость кровотока (Vms), см/с; конечную диастолическую линейную скорость кровотока (Ved), см/с; усредненную по времени среднюю линейную скорость кровотока (TAV), см/с [23].

Также рассчитывали дополнительные параметры гемодинамики в ВВ:

- площадь поперечного сечения сосуда (S), $S = \pi D^2 / 4$, см²;
- объемную скорость кровотока (Q), $Q = S \cdot TAV \cdot 60$, мл/мин;
- отношение объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m), мл/мг/100 г.

После окончания эксперимента животным проводили декапитацию после передозировки золетила. На исследование брали участки ВВ. Препараты фиксировали в 10 %-м растворе формалина, приготовленном на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4 и охлажденном до +4 °С. На следующий день материал перекладывали в свежеприготовленный 10 %-й раствор формалина, приготовленный на фосфатном буфере с pH 7,2–7,4, и фиксировали в течение 24 ч. После окончания фиксации отобранные кусочки сосудов промывали 2 ч в проточной воде. Затем их обезвоживали путем проводки через батарею спиртов возрастающей крепости, смесь спирта с ксилолом и ксилол. Обезвоженные кусочки заливали в парафиновые блоки, из которых изготовляли срезы толщиной 3–4 мкм. Для выявления коллагеновых волокон в стенке сосудов использовали окраску гистологических срезов по Маллори, эластических волокон – окраску орсеином.

Морфометрическое исследование срезов выполняли на цифровых микроскопах Zeiss Axio Scope.A1 (Zeiss, Германия) с видеокамерой AxioCam 105 color (Zeiss, Германия) и лицензионным программным обеспечением Zen 3.0 blue edition (Zeiss, Германия). Каждый микропрепарат изготавливали по стандартной методике и окрашивали гематоксилин-эозином, затем исследовали в 10 полях зрения на $\times 100$ увеличении. Измерения проводили в программе Zen 3.0 blue edition (Zeiss, Германия). Определяли средний диаметр просвета сосуда, толщину мышечной оболочки стенки сосуда, ширину коллагенового слоя, количество слоев эластических волокон. Индекс Керногана рассчитывали как отношение толщины

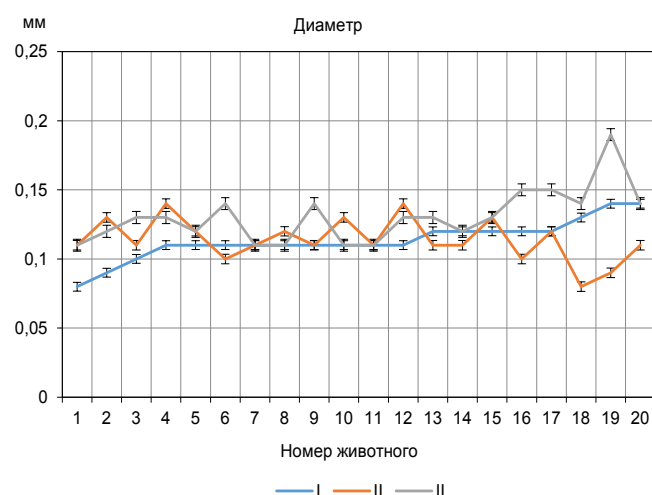


Рис. 1. Возрастные изменения диаметра воротной вены крыс. Синяя кривая – I возрастная группа, красная кривая – II, зеленая кривая – III

Fig. 1. Age-related changes of the rats portal vein diameter. Blue curve – age group I, red curve – II, green curve – III



Рис. 2. Возрастные изменения усредненной по времени средней линейной скорости кровотока (TAV) в воротной вене крыс. Синяя кривая – I возрастная группа, зеленая кривая – II, красная кривая – III

Fig. 2. Age-related changes in the time-averaged average linear blood flow rate (TAMX) in the rats portal vein. Blue curve – age group I, green curve – II, red curve – III



Рис. 3. Возрастные изменения объемной скорости кровотока (Q) в воротной вене крыс. Синяя кривая – I возрастная группа, зеленая кривая – II, красная кривая – III

Fig. 3. Age-related changes in the volumetric blood flow rate (Q) in the rats portal vein. Blue curve – age group I, green curve – II, red curve – III



Рис. 4. Возрастные изменения отношения объемной скорости кровотока (Q) в воротной вене к массе крыс (показатель Q/m). Синяя кривая – I возрастная группа, зеленая кривая – II, красная кривая – III

Fig. 4. Age-related changes in the volumetric blood flow rate (Q) in the rats portal vein. Blue curve – age group I, green curve – II, red curve – III

мышечной оболочки стенки сосуда к среднему диаметру просвета сосуда.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AXA003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли среднюю арифметическую выборки (M); ошибку средней арифметической выборки (m); вероятность ошибки (P); t-критерий Стьюдента. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. При распределении данных, отличном от нормального, в независимых выборках статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна – Уитни. Наличие связи между исследуемыми группами определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что показатели портальной гемодинамики у животных отличались достаточно выраженным размахом абсолютных значений, которые имели некоторую взаимосвязь с полом и возрастом крыс. Так, показатель диаметра ВВ достоверно повышался с увеличением возраста животных: показатель D ВВ во II и III группах был больше соответствующего показателя в I группе ($R=-0,40$ и $R=0,64$ соответственно). Эта закономерность прослеживается на графике (рис. 1). Подобная динамика характерна для показателя S ВВ, который закономерно связан с показателем диаметра ВВ ($R=-0,42$ и $R=0,68$ соответственно).

Показатели линейной скорости кровотока в ВВ не показали определенной закономерности изменений в зависимости от возраста животных. Так,

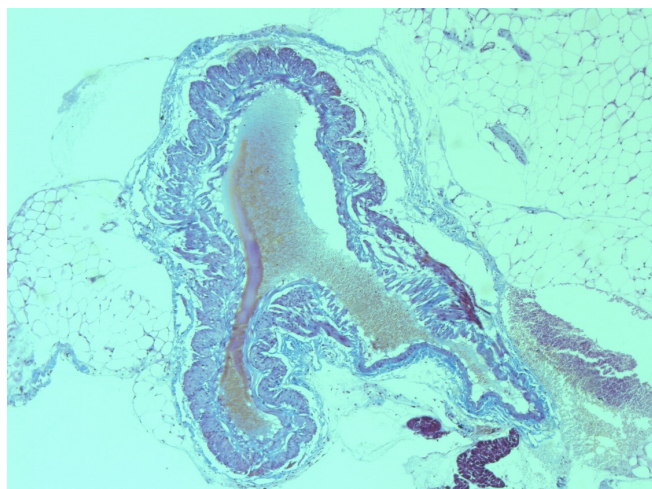


Рис. 5. Гистоструктура стенки воротной вены у крысы II возрастной группы. Ув. $\times 10$. Окраска по Маллори

Fig. 5. The histostructure of the portal vein wall in a rat of the II age group. $\times 10$. Mallory staining

показатель максимальной систолической линейной скорости кровотока (V_{ms}) незначительно увеличился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 2,67 и 1,16 % соответственно; различие статистически недостоверно). Показатель конечной диастолической линейной скорости кровотока (V_{ed}) значительно уменьшился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 19,86 и 32,16 % соответственно; различие статистически недостоверно). Соответственно, с повышением возраста животных увеличился систоло-диастолический размах. Показатель усредненной по времени средней скорости кровотока (TAV) во II возрастной группе увеличился по сравнению с I группой на 9,11 %, в III группе уменьшился на 10,43 % (различия статистически недостоверны). График колебаний показателя TAV не выявил определенной зависимости от возраста (рис. 2).

Показатель объемной скорости кровотока (Q) умеренно увеличился во II и III возрастных группах по сравнению с I группой (на 13,07 и 11,13 % соответственно; различие статистически недостоверно). График показал колебания показателя Q ВВ без определенной зависимости (рис. 3).

Масса животных с возрастом достоверно увеличилась ($R=0,78$ между I и II возрастными группами, $R=0,84$ между I и III группами). В I возрастной группе масса животных колебалась от 120 до 150 г (в среднем $136,5 \pm 8,00$ г), показатель у самцов составил $135,50 \pm 7,50$ г, у самок – $137,50 \pm 8,50$ г. Во II группе масса крыс колебалась от 210 до 270 г (в среднем $238,00 \pm 14,75$ г), показатель у самцов составил $244,00 \pm 15,50$ г, у самок – $232,00 \pm 12,40$ г. В III группе масса крыс колебалась от 310 до 350 г (в среднем $333,25 \pm 9,93$ г), показатель у самцов составил $330,00 \pm 10,00$ г, у самок – $336,50 \pm 8,50$ г.

Показатель отношения объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m) во I возрастной группе колебался от 0,014 до 0,064 мл/мин/г, составляя в среднем $0,040 \pm 0,009$ мл/мин/г. Во II группе показатель колебался от 0,015 до 0,045 мл/мин/г, составляя в среднем $0,027 \pm 0,006$ мл/мин/г. В III груп-

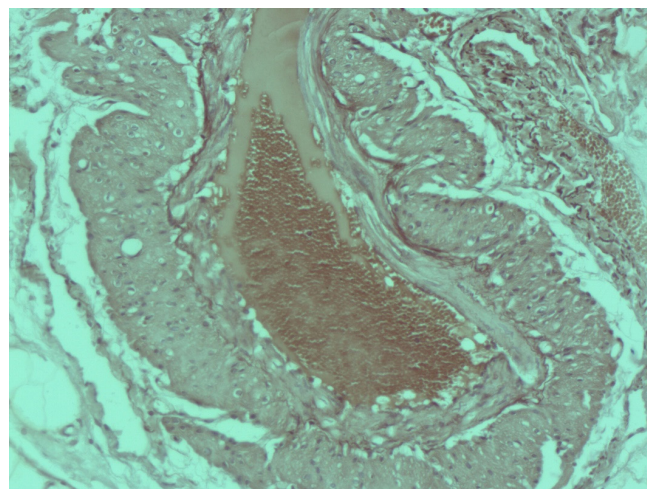


Рис. 6. Гистоструктура стенки воротной вены у крысы II возрастной группы. Ув. $\times 20$. Окраска орсеином

Fig. 6. The histostructure of the portal vein wall of a rat of the II age group. $\times 20$. Orsein staining

пе показатель колебался от 0,007 до 0,030 мл/мин/г, составляя в среднем $0,019 \pm 0,005$ мл/мин/г. Показатель Q/m уменьшился во II группе по сравнению с I группой на 66,67 %, в III группе уменьшился на 47,62 % (различия статистически недостоверны). Так как масса крыс с возрастом увеличилась, то можно считать, что объемная скорость кровотока в ВВ у животных предстарческого возраста уменьшилась (рис. 4).

Гистологическое исследование стенки ВВ у животных различного пола и возраста не показало выраженных возрастных и половых различий. Окраска по Маллори позволяла выявлять коллагеновые волокна в стенке ВВ (рис. 5), окраска орсеином – эластические волокна (рис. 6).

Морфометрическое исследование выявило изменение структуры стенки ВВ крыс различных возрастных групп (табл. 1). Так, средний диаметр просвета уменьшился во II возрастной группе по сравнению с I на 12,5 % ($R=0,98$), а в III группе не отличался от показателя в I группе ($R=0,96$). Толщина мышечной оболочки значительно уменьшилась с возрастом: во II возрастной группе по сравнению с I на 53,3 % ($R=0,98$) и на 47,2 % в III группе по сравнению с I ($R=0,98$). Однако показатель толщины мышечной оболочки в III группе увеличился по сравнению со II группой, хотя и не достиг уровня животных молодого возраста. Индекс Керногана также значительно уменьшился возрастом: во II возрастной группе по сравнению с I на 52,4 % ($R=0,92$) и на 52,4 % в III группе по сравнению с I ($R=0,86$). Ширина коллагенового слоя выражено уменьшилась с возрастом: во II возрастной группе по сравнению с I на 61,8 % ($R=0,97$) и на 28,1 % в III группе по сравнению с I ($R=0,97$). При этом показатель ширины коллагенового слоя в III группе увеличился по сравнению со II группой, хотя и не достиг уровня животных молодого возраста.

В результате исследования установлена выраженная вариабельность количественных показателей портальной гемодинамики во всех возрастных группах. Корреляционный анализ не выявил статистически значимых

Морфометрические показатели стенки воротной вены крыс различных возрастных групп

Morphometric parameters of the rats portal vein wall of different age groups

Показатель	Возрастная группа		
	I	II	III
Средний диаметр просвета, мкм	810,9±12,9	709,7±30,8	816,1±13,7
Толщина мышечной оболочки, мкм	148,0±12,0	69,1±5,7	78,2±9,0
Индекс Керногана, у. е.	0,21±0,02	0,10±0,0	0,10±0,01
Ширина коллагенового слоя, мкм	105,5±8,10	40,30±5,5	75,9±7,1
Число слоев эластических волокон	1	1	1

зависимостей показателей кровотока от возраста животных за исключением диаметра ВВ. Показатель D ВВ увеличился на 15,4 % в III возрастной группе, которая соответствовала предстарческому возрасту у человека, по сравнению с I возрастной группой ($R=0,64$). При этом не обнаружено достоверного увеличения объемной скорости кровотока в ВВ [24]. Однако с увеличением возраста животных статистически достоверно увеличилась их масса. И показатель отношения объемной скорости кровотока в ВВ к массе животного (Q/m) показал выраженное снижение во II и III возрастных группах по сравнению с I (различия статистически недостоверны). По отношению к массе животных объемная скорость кровотока в ВВ у крыс зрелого и предстарческого возраста уменьшилась (рис. 4).

При этом большой размах колебаний показателей портальной гемодинамики у крыс и отсутствие четких статистических критериев, подтверждающих зависимость от возраста, подтверждают необходимость поиска других методов оценки гемодинамики печени. Такими методами могут быть оценка микроциркуляции либо применение нагрузочных тестов, способных выявить возрастные различия при функциональной нагрузке. Установлено, что после пищевого нагрузочного теста, связанного с пероральным введением стандартной сбалансированной смеси для энтерального питания, в печени крыс отмечено увеличение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах. Базовый показатель микроциркуляции увеличился на 45,13 % ($R=0,82$) в I, на 27,99 % ($R=0,64$) во II и на 15,88 % ($R=0,91$) в III возрастной группе. Увеличение показателя микроциркуляции в печени после нагрузочного теста свидетельствует об увеличении притока крови к печени и другим органам пищеварительной системы. При этом наибольший прирост показателя выявлен у молодых животных. Однако с увеличением возраста животных прирост показателя микроциркуляции после нагрузки значительно снизился. Поэтому уменьшение реакции микроциркуляторного русла на пищевую нагрузку также свидетельствует о возрастных изменениях регуляции системы микрососудов печени [25].

Возрастные изменения выявлены также и в стенке ВВ. У крыс зрелого и предстарческого возраста наблюдали достоверное уменьшение толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя. Можно полагать, что максимальные морфометрические показатели в I возрастной группе отражают возможности и потенциал юной

соединительной ткани в стенке сосуда. Достоверное снижение показателей у крыс II группы может свидетельствовать о максимальной функциональной активности сосудистой стенки в зрелом возрасте без проявления дегенеративных изменений. Более высокие значения толщины коллагенового слоя и толщины мышечной оболочки у животных III группы по сравнению со II группой могут характеризовать сохранение компенсаторных возможностей ВВ, отражая повышение давления крови в синусоидах печени, вероятно, связанное с возрастным склерозом паренхимы, что хорошо видно по индексу Керногана – у крыс II и III групп он остается на одном уровне. Можно предположить, что при дальнейшем старении показатели толщины мышечной стенки и толщины коллагенового слоя будут продолжать уменьшаться, отражая состояние суб- и декомпенсации сосудистой стенки ВВ. Вероятно, данная особенность характерна только для системы ВВ, которая по своим абсолютным значениям выбранных морфологических показателей ближе к артериям, чем к венам. Например, ширина мышечной оболочки стенки ВВ составляет в среднем 98 мкм, каудальной полой вены – 23 мкм. И при изучении обозначенных критериев каудальной полой вены было получено ожидаемое снижение ширины коллагенового слоя (123,5 и 112,4 мкм соответственно). Обнаруженные возрастные морфологические особенности стенки ВВ требуют дальнейшего исследования на большем числе наблюдений в сравнении с гистологическим исследованием печени.

В перспективе дальнейших исследований целесообразно провести комплексное исследование возрастных и половых особенностей гемодинамики и микроциркуляции печени, в том числе системы ВВ, с изучением реакции портальной гемодинамики на различные функциональные тесты, исследовать взаимосвязи между портальной и центральной гемодинамикой, гистологические проявления старения печени и ее сосудов.

Заключение

В целом возрастные изменения портальной гемодинамики крыс заключались в незначительном достоверном увеличении диаметра ВВ и площади ее поперечного сечения. Статистически значимых изменений линейных и объемных показателей кровотока в зависимости от возраста и массы животных не выявлено. Обнаружены выраженные изменения морфометрических показателей стенки ВВ крыс

различных возрастных групп. Старение стенки ВВ у крыс зрелого и предстарческого возраста заключалось в достоверном уменьшении толщины мышечной оболочки, индекса Керногана и ширины коллагенового слоя, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность научному отделу и виварию ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России за активное содействие исследованию. / The authors express their gratitude to the Scientific department and vivarium of the Ryazan State Medical University for actively contributing to the study.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Калинин А. Л. Морфологические и патофизиологические особенности печени у пожилых пациентов // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1. – С. 13–17. [Kalinin AL. The morphological and pathophysiological features of the liver in elderly patients. *Health and Ecology Issues*. 2016;(1):13–17. (In Russ.)]. Doi:10.51523/2708-6011.2016-13-1-3.
2. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171. [Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160–171. (In Russ.)]. Doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
3. Гетман Н. В. Возрастная гистотопография портальной вены в норме и при портальной гипертензии // Кубан. науч. мед. вестн. – 2016. – № 3. – С. 39–43. [Getman NV. Age related histo-topography of portal vein in normal individuals and during portal hypertension // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(3):39–43. (In Russ.)]. Doi:10.25207/1608-6228-2016-3-39-43.
4. Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 36–46. [Baranovsky AY, Belyaev AM, Kondrashina EA. Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and Measures to Reduce Them // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36–46. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-36-46.
5. Бацких С. Н., Винницкая Е. В., Сбикина Е. С. и др. Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (4). – С. 28–34. [Batskikh SN, Vinnitskaya EV, Sbikina ES, Borunova ZV, Dorofeev AS, Sandler YuG. Risk of Cirrhosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Previous Viral Hepatitis B // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):28–34. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2020-30-4-28-34
6. Afif AM, Chang JP, Wang YY, Lau SD, Deng F, Goh SY, Pwin MK, Ooi CC, Venkatanarasimha N, Lo RHG. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore // *Ultrasound*. 2017;25(4):213–221. Doi:10.1177/1742271X17721265.
7. Yang Y-L, Di L, Duan Y-Y, Liu X, Liu J, Yang R-J, Chen S, Yuan L-J. A prospective experimental study of liver fibrosis with ultrasound and its correlation with hepatic reserve function and hemodynamics // *BMC Gastroenterology*. 2012;(12):1–6.
8. Евсютина Ю. В., Ивашкин В. Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 28 (2). – С. 4–10. [Yevsyutina YuV, Ivashkin VT. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):4–10. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10
9. Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 22–29. [Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, Pirogova IYu, Chesnokov EV, Kodzoeva KB, Ivashkin VT. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.)]. Doi:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
10. Solhjoo E, Mansour-Ghanaei F, Moulaei-Langorudi R, Joukar F. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control // *Hepat Mon*. 2011;11(9):740–744. Doi:10.5812/kowsar.1735143X.729.
11. McNaughton DA, Monzer MA. Doppler US of the Liver Made Simple // *RadioGraphics*. 2011;31(1):161–189. Doi:10.1148/rg.311105093.
12. Lechowicz R, Elwertowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society. Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels // *Journal of Ultrasonography*. 2015;(15):208–226. Doi:10.15557/JoU.2015.0018.
13. Galindo P, Gasca C, Argai ER, Koratala A. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment // *World J. Crit. Care Med*. 2021;10(6):310–322. Doi:10.5492/wjccm.v10.i6.310
14. Omarjee L, Stivalet O, Hoffmann C, Scissons R, Bressollette L, Mahé G, Jaquinandi V. Heterogeneity of Doppler waveform description is decreased with the use of a dedicated classification // *Vasa*. 2018;(47):471–474. Doi:10.1024/0301-1526/a000724.
15. Андреева И. В., Виноградов А. А. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии брюшной полости крысы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 180 с. [Andreeva IV, Vinogradov AA. Atlas of normal and ultrasound anatomy of the rat abdominal cavity. Moscow, GEOTAR-Media, 2014:180. (In Russ.)].
16. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М. и др. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях // Дальневосточ. мед. журн. – 2019. – № 2. – С. 54–58. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Zhestkova TM, Kalina NV, Simakov RYu, Simakova ES, Grigoriev AS, Svyativoda RV. Modern options of hemodynamics studies in experimental researches // *Far Eastern Medical Journal*. 2019;(2):54–58. (In Russ.)]. Doi:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.
17. Андреева И. В., Виноградов А. А. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях // Наука

молодых. – 2015. – № 4 – С. 59–69. [Andreeva IV, Vinogradov AA. The perspectives of usage of modern visualization methods in morphological and experimental researches // *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2015;(4):59–69. (In Russ.)].

18. Джадранов Е. С., Ергазина М. Ж., Джангельдина З. Н. и др. Возрастные морфологические особенности печени и щитовидной железы беспородных лабораторных крыс // *Вестн. КазНМУ*. – 2015. – № 3. – С. 220–222. [Jadranov ES, Ergazina MZh, Dzhangeldina ZN, Krasnoshtanov AV, Krasnoshtanov VK. Age-related morphological features of the liver and thyroid gland of mongrel laboratory rats // *Bulletin of KazNMU*. 2015;(3):220–222. (In Russ.)].

19. Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Степанов Д. А. и др. Морфометрические параметры аорты у крыс разного возраста и в условиях хронического стресса // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29429> (дата обращения: 13.02.2022). [Averkin NS, Fedorova MG, Stepanov DA, Latynova IV, Vishnyakova ZhS, Samartsev AD, Titarenko AV. Morphometric parameters of the aorta in rats of different ages and under conditions of chronic stress // *Modern problems of science and education*. 2020;(1). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29429> (accessed: 13.02.2022). (In Russ.)].

20. Никель В. В., Ефремова В. П. Возрастные особенности морфо-функциональных показателей кровеносных сосудов желудка // *Сибир. мед. обозрение*. – 2018. – № 6. – С. 58–62. [Nickel VV, Efremova VP. Age-related features of morphofunctional parameters of gastric blood vessels // *Siberian Medical Review*. 2018;(6):58–62. (In Russ.)]. Doi: 10.20333/2500136-2018-6-58-62.

21. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения / В. И. Беляков, Е. М. Инюшкина, Д. С. Громова, А. Н. Инюшкин. – Самара: Изд-во Самар. ун-та, 2021. – 96 с. [Belyakov VI, Inyushkina EM, Gromova DS, Inyushkin AN. Laboratory rats: maintenance, breeding and bioethical aspects of use in experiments on the physiology of behavior. Samara, Samara University Press, 2021:96. (In Russ.)].

22. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: Высшая школа, 1983. – 386 с. [Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakharia EA, Zapadnyuk BV. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiment. 3rd ed. Kiev, Higher School, 1983:386. (In Russ.)].

23. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – 2-е изд. – М.: Реальное время. 2003. – 322 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. 2nd ed. Moscow, Real Time, 2003:322. (In Russ.)].

24. Андреева И. В., Телия В. Д., Симаков Р. Ю. Изменения показателей портальной гемодинамики животных в различные возрастные периоды // *Крым. журн. эксперимент. и клин. мед.* – 2022. – № 12 (2). – С. 5–12. [Andreeva IV, Teliya VD, Simakov RYu. Changes of animals' portal hemodynamics parameters in different age periods // *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2022,12(2):5–12. (In Russ.)]. Doi: 10.37279/2224-6444-2022-12-2-5-12.

25. Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста / И. В. Андреева, А. А. Виноградов, В. Д. Телия, Р. Ю. Симаков // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 71–77. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Teliya VD, Simakov RYu. Impact of food load test on microcirculation parameters in the liver of rats of different gender and age. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):71–77. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77.

Информация об авторах

Андреева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБУ Рязанской области «ГКБСМП»; руководитель НИР «Влияние физиологических факторов на функциональную адаптацию центральной, портальной и органной гемодинамики», г. Рязань, Россия, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Телия Владимир Демурьевич – соискатель кафедры физиологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Рязань, Россия; врач ортопед-травматолог, врач ультразвуковой диагностики травматологического и приемного отделения, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия, e-mail: stroncys_872@mail.ru.

Глуховец Илья Борисович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; зав. патанатомическим отделением ГБУ Рязанской области «ГКБСМП», г. Рязань, Россия, e-mail: bsmp@mail.ryazan.ru.

Симаков Роман Юрьевич – соискатель кафедры физиологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; врач-хирург, врач ультразвуковой диагностики ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия, e-mail: simakovryazan@gmail.com.

Authors information

Andreeva Irina V. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Urology with a course of surgical diseases of the Ryazan State Medical University, Head of Functional and Ultrasound Diagnostics Department of Ryazan City Clinical Emergency care hospital; Head of research «The influence of physiological factors on the functional adaptation of central, portal and organ hemodynamics», Ryazan, Russia, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Teliya Vladimir D. – Graduate student of the Department of Physiology of the Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; Orthopedic traumatologist, doctor of ultrasound diagnostics of Traumatology and Emergency Department of Moscow Central Clinical Hospital «Russian Railway Medicine», Moscow, Russia, e-mail: stroncys_872@mail.ru.

Glukhovets Ilya B. – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, Ryazan State Medical University, Head of Pathanatomic Department of the Ryazan City Clinical Emergency care hospital, Ryazan, Russia, e-mail: bsmp@mail.ryazan.ru.

Simakov Roman Yu. – Graduate student of the Department of Physiology of the Ryazan State Medical University, surgeon, doctor of ultrasound diagnostics of Ryazan Region State Clinical Hospital, Ryazan, Russia, e-mail: simakovryazan@gmail.com.

УДК 616-001.21

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-75-83

В. В. ГРЫЗУНОВ¹, Т. Г. ГРИШАЧЕВА¹, С. Г. ЧЕФУ¹,
А. Е. БЕРКОВИЧ², Н. Н. ПЕТРИЩЕВ¹**Зональность распределения кровотока в микроциркуляторном русле в лимфосаркоме Плисса при однократном воздействии высокоинтенсивного фокусированного ультразвука**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. Л. Толстого, д. 6-8² Общество с ограниченной ответственностью «Медико-техническая лаборатория», Санкт-Петербург, Россия 19525, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29
E-mail: bajnnemech2@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.06.22 г.; принята к печати 12.09.22 г.

Резюме

Введение. В механизме действия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) при лечении опухолей имеют значение не только повреждение клеток, но и сопутствующие нарушения микрогемодикуляции, закономерности изменений которых изучены недостаточно. **Цель** исследования – анализ перфузии по периметру опухоли в зависимости от экспозиции HIFU воздействия. **Материалы и методы.** Использовали стенд для HIFU-терапии (ООО «МТЛ»). Режим: интенсивность – 8,2 кВт/см² в фокусном пятне 0,6 мм с частотой 1,4 МГц и экспозициями 150, 200, 250 и 500 мс. Объект исследования – сосудистая сеть лимфосаркомы Плисса. Контроль температуры ткани опухоли осуществляли с помощью термографа Т-8 (Россия), для измерения кровотока использовали лазерный доплерограф BLF21 (USA). **Результаты.** Сразу после HIFU-воздействия с экспозициями от 150–250 мс отмечали снижение перфузии до 1,06 перфузионной единицы (пф. ед.) в центральной зоне (p<0,01) по сравнению в контроле, но с увеличением к 30-й минуте до 1,22 пф. ед. При экспозиции 500 мс признаков улучшения перфузии не выявлено. В периферической зоне на фоне снижения кровотока до 3,6 пф. ед. (p<0,05) к 30-й минуте эксперимента отмечали восстановление гиперперфузии до 5,86 пф. ед. при всех экспозициях. В центральной зоне наблюдалось резкое снижение микроциркуляции, вероятно, вызванное повреждением сосудов, на периферии опухоли изменения перфузии имели фазный и обратимый характер. **Заключение.** Увеличение экспозиции HIFU-индуцированного воздействия коррелирует с ростом температуры в ткани лимфосаркомы Плисса вблизи фокуса воздействия. При однократном облучении HIFU с разной экспозицией лимфосаркомы Плисса крыс регистрируются характерные изменения перфузии в центральной и периферической зонах опухоли, выраженность которых зависит от продолжительности действия ультразвука и характеризуется зональным распределением кровотока, обусловленного формированием зон необратимого и обратимого повреждения микрогемодикуляции.

Ключевые слова: ультразвук, HIFU, микроциркуляция, лимфосаркома Плисса

Для цитирования: Грызун В. В., Гришачева Т. Г., Чеву С. Г., Беркович А. Е., Петрищев Н. Н. Зональность распределения кровотока в микроциркуляторном русле в лимфосаркоме Плисса при однократном воздействии высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):75–83. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-75-83.

UDC 616-001.21

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-75-83

V. V. GRYZUNOV¹, T. G. GRISHACHEVA¹, S. G. CHEFU¹,
A. E. BERKOVICH², N. N. PETRISHCHEV¹**Zonal pattern of blood flow distribution in the pliss lymphosarcoma microcirculatory bed caused by single exposure of high-intensity focused ultrasound**¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Limited Liability Company «Medical and technical laboratory», Saint Petersburg, Russia

29, Polytechnicheskaya str., Saint Petersburg, Russia, 195251

E-mail: bajnnemech2@yandex.ru

Received 23.06.22; accepted 12.09.22

Summary

Introduction. Cell damage is not the only important mechanism of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for cancer therapy; concomitant microcirculation disorders having alterations patterns not studied enough also have high significance.

The aim of the study was to analyze perfusion along the tumor perimeter depending on the HIFU exposure. *Materials and methods.* We used a stand for HIFU therapy (MTL LLC). Mode: 8.2 kW/cm² intensity at 0.6 mm focal spot at 1.4 MHz, exposure time: 150, 200, 250 and 500 ms. The object of the study is the vascular bed of Pliss lymphosarcoma. Tumor tissue temperature was monitored by a T-8 thermograph (Russia), blood flow was measured by the BLF21 laser Doppler recorder (USA). *Results.* After HIFU exposure time from 150–250 ms, perfusion was noted to have decreased to 1.06 perfusion units (pf.u) in the central zone ($p<0.01$) compared to the control, but by the 30 min perfusion has increased to 1.22 pf.u. No signs of perfusion improvement were found in exposure time of 500 ms. In the peripheral zone, against the background of a decrease in blood flow to 3.6 pf. u. ($p<0.05$) by 30 min of the experiment, hyperperfusion was restored to 5.86 pf. u. in all exposure time. In the central zone, a sharp decrease in microcirculation was observed, probably caused by damage of blood vessels; in the periphery of the tumor, perfusion changes had a phasic and reversible pattern. *Conclusion.* An increase of HIFU exposure correlates with an increase of temperature of Pliss lymphosarcoma tissue near the focus of exposure. Specific perfusion changes are recorded in the central and peripheral zones of the tumor when single exposed to HIFU with different time exposure; the severity of changes depends on ultrasound exposure-time and is characterized by a zonal pattern of blood flow distribution due to the formation of zones of irreversible and reversible damage to microcirculation.

Keywords: ultrasound, HIFU, microcirculation, Pliss limosarcoma

For citation: Gryzunov V. V., Grishacheva T. G., Chefu S. G., Berkovich A. E., Petrishchev N. N. Zonal pattern of blood flow distribution in the pliss lymphosarcoma microcirculatory bed caused by single exposure of high-intensity focused ultrasound. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(4):75–83. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-75-83.

Введение

Одним из перспективных направлений лечения онкологических заболеваний является метод, связанный с использованием фокусированного высокоинтенсивного ультразвука (HIFU), основной лечебный эффект которого обусловлен локальной термической деструкцией патологически измененной ткани [1–3]. Поглощенная биологической средой ультразвуковая энергия способна породить не только тепловые, но и нетепловые эффекты [4]. Тепловая энергия концентрируется в очаге HIFU-фокуса, обеспечивая селективную термоабляцию [5]. Возможность использовать управляемую избирательную термодеструкцию в патологически измененных тканях, обеспечивающую максимально щадящую, селективную, малотравматичную, практически бескровную операцию, привлекает внимание врачей [6]. Поэтому HIFU-терапию можно рассматривать в качестве альтернативного варианта лечения онкологических заболеваний или в качестве дополнения для повышения эффективности химиотерапии, лучевой терапии [3, 6–8].

Источники генерации ультразвука, расположенные экстракорпорально, генерируют акустические колебания, не вызывающие повреждения тканевых структур на пути распространения волн, а обеспечивающих быструю термоабляцию целевого участка [6–8]. Несмотря на всю привлекательность метода HIFU-терапии [9], у больных возникают осложнения, частота которых варьирует, по данным разных авторов [10]. Неопределенность в отношении клинической эффективности HIFU-терапии опухолей дала основания Американской урологической ассоциации (AUA) и Европейской ассоциации урологов (EUA) рассматривать HIFU-терапию только в рамках клинических испытаний [10]. Характер ряда осложнений указывает на возможность электромеханического повреждения, вызванного акустическими колебаниями, и в этом немаловажную роль играет нарушение микроциркуляции в опухоли вследствие термического, механического и электрического эффектов [4].

Формирование температурного градиента инициирует термомеханические и термоэлектрические

явления (эффекты Зеебека, Пельтье, Томсона), которые способны повлиять на интенсивность кровотока на разных расстояниях от фокуса воздействия, что можно обозначить как феномен распределенной зональности микрогемодинамики при HIFU-индуцированном воздействии.

Цель исследования – сравнительно-пространственный анализ изменения интенсивности перфузии по периметру опухоли в зависимости от экспозиции HIFU-индуцированного воздействия и от расстояния до фокуса термоабляции.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на 17 крысах-самцах Wistar весом 260±25 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“ ФГБУ «Национальный исследовательский центр „Курчатовский институт“». Эксперименты проводили с соблюдением этических принципов в работе с лабораторными животными [11].

Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс «К-120» фирмы «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.

Крысам подкожно перевивался клеточный гомогенат лимфосаркомы Плисса (штамм из ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России). Трансплантацию солидного штамма лимфосаркомы Плисса проводили в асептических условиях подкожно в области правого бедра. Вводили 10 %-й суспензию клеточной взвеси на 0,9 %-м стерильном растворе хлорида натрия в объеме 0,2 мл.

На 6–7-е сутки после перевивки, когда диаметр неоплазии достигал в среднем 1,5±0,1 мм, опухольную ткань подвергали HIFU-индуцированному воздействию. Перед облучением животных экспериментальной группы наркотизировали путем внутривенного введения препаратов Золетил 50 (VIRBAC,

Франция) и Ксила (*Interchemie werken «De Adelaar» B.V.*, Нидерланды) в равных объемах и в дозе 0,5 мл/кг. Затем крыс помещали на термостатируемый столик TCAT-2 Temperature Controller (*Physitemp*, США), с постоянным поддержанием ректальной температуры в пределах 37,0–37,8 °C.

Для контроля за температурой в зонах воздействия HIFU с помощью венозного катетера вводили микротермодатчики многоканального цифрового термографа Т-8 (Россия) в опухолевую ткань. Измерение величины перфузии осуществляли по периметру опухоли в 12 условных точках с выделением центральной и периферической зон, расположенных на разных расстояниях от фокуса, с помощью контактного датчика лазерного флуометра Laser Doppler Monitor BLF21 (*Transonic Systems, Inc.* USA), подключенного к компьютеру с программным обеспечением для анализа полученных данных. Расстояние между условными точками по периметру каждой зоны поддерживали в средних пределах от 4 – 8 мм. Результаты оценивали в перфузионных единицах (пф. ед.). Объем исследуемой зоны кровотока с помощью лазерного датчика не превышал 1 мм³, а глубина оценки микрогемодинамики – не более 1 мм, что позволяло исследовать пространственные и временные вариации кровотока в прилежащих к коже структурах лимфосаркомы Плисса, так как толщина эпидермиса и дермы крыс не превышает 312–589 мкм [12]. Для оценки распределенности регионарного кровотока в центральной и периферических зонах, окружающих фокус HIFU-индуцированного воздействия, у крыс экспериментальной группы анализировали степень тканевой перфузии с помощью контактного датчика лазерного флуометра сразу после воздействия и на 30-й минуте после эксперимента.

Экспериментальная работа проведена на установке, состоящей из вогнутого преобразователя Н-148 S/N 010 (компания *Sonic Concepts, Inc.*) с центральной частотой генерации колебаний 2,5 МГц (минимальная частота – 1,4 МГц), активным диаметром 64 мм и центральным отверстием 20 мм. Частота воздействия – 1,4 МГц с интенсивностью 8,2 кВт/см² в усредненном фокусном пятне 0,6 мм и экспозициями 150, 200, 250 и 500 мс. Для обеспечения прохождения ультразвуковых волн использовали эхогель «Аквагель» с вязкостью 6 ед. (Россия, ЗАО «ДЕСМО»). После HIFU-облучения и удаления эхогеля осуществляли измерение кровотока в центральной и периферических зонах (по отношению к фокусу воздействия) по 6 выбранным точкам с помощью контактного датчика лазерного флуометра, а в каждой точке проводили от 7–10 замеров.

Экспериментальная установка была представлена ООО «Медико-техническая лаборатория», лабораторией ультразвуковых исследований Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого и состояла из штатива с вертикальным расположением оптической оси с двойной системой микровинтов, позволяющих регулировать точку фокусировки в двух плоскостях, и с лазерным целеуказателем.

Процедуры статистического анализа экспериментальных данных выполняли с использованием

статистического пакета IBM «SPSS Statistics 21». При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для всех количественных переменных в сравниваемых группах рассчитывали и оценивали средние арифметические величины и среднеквадратичные ошибки с расчетом доверительного интервала и вариации. При определении класса распределения осуществляли оценку достоверности различий переменных в каждой конкретной выборке с использованием параметрических и непараметрических критериев – *t* Стьюдента для зависимых переменных и *T* (Уилкоксона). Для выявления связей между парами дискретных переменных проводили корреляционный анализ, позволяющий выявить зависимость между переменными и совместную изменчивость исследуемых показателей, оценить интенсивность их связей. Учитывая минимальный размах вариации (<15 %) в динамическом ряду переменных одинакового качества, по формуле Стерджесса определяли количество выделяемых точек (6,8) для каждой зоны в зависимости от суммарного числа наблюдений для выбора и построения диаграмм. За основу взято 6 точек, каждая из которых являлась отражением средней величины 7–10 измерений тканевой перфузии, что позволяло построить графический образ в виде гексаграмм центральной и периферической зон. Используя метод наименьших квадратов, разработали аппроксимирующие уравнения, отражающие общую тенденцию в поведении некоторых переменных. Для оценки точности подбора тренда рассчитывали коэффициент детерминации, тесноту эмпирической корреляционной связи по шкале Чеддока между переменными, определяли критерий Фишера для оценки значимости тренда.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая особенности сосудистой сети лимфосаркомы Плисса, был проведен статистический анализ с использованием критериев достоверности различий эмпирических распределений в каждой выборке тканевой перфузии 5 крыс контрольной группы, которые не облучались. Распределение в каждой выборке являлось нормальным, что позволяло использовать параметрические и непараметрические критерии для оценки значимости полученных результатов.

Средние показатели перфузии лимфосаркомы в центральной и периферической зонах не отличались (центральная зона – 6,03±0,08; периферическая зона – 6,03±0,13 пф. ед.), однако при сравнении показателей в разных точках одной зоны были выявлены значимые различия (рис. 1) Так, например, во 2-й и 6-й точках центральной зоны величина перфузии превалировала над аналогичными параметрами в периферической зоне ($p<0,05$), а в 3-й и 4-й точках разных зон существенных различий не выявлено ($p>0,05$). В других случаях отмечается

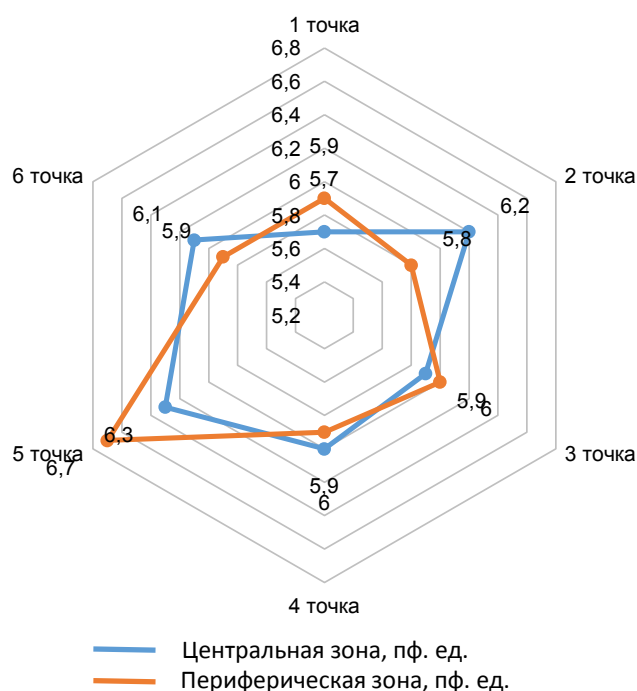


Рис. 1. Гексаграмма, построенная по 12 точкам измерения, расположенным по периметру патологического образования, в углах которых отражены средние показатели тканевой перфузии (пф. ед.) центральной и периферической зон лимфосаркомы Плисса крыс контрольной группы

Fig. 1. Hexagrams constructed from 12 measurement points located along the perimeter of the pathological lesion, in the corners of which the average tissue perfusion parameters (perf. units) of the central and peripheral zones of the Pliss lymphosarcoma of rats are reflected (control group)

обратная картина, когда интенсивность кровотока в 1-й и 5-й точках периферической зоны существенно выше, чем в симметричных структурах центральной зоны. На основании полученных данных построена гексаграмма, позволяющая оценить ряд зависимых переменных, отражающих кровоток в центральной и периферической зонах (рис. 1).

Подобные различия в интенсивности перфузии опухолевой ткани свидетельствуют о сложности в установлении закономерности кровотока, что подтверждается литературными данными [13–15] и отражает мозаичность кровотока, характеризующего хаотический васкулогенез. Средняя величина перфузии контрольной группы стала отправным показателем при использовании метода сопоставления выборок. Следует отметить, что во всех исследуемых точках интенсивность кровотока в опухолевой конструкции сосудистой сети на 44,7 % превышала аналогичный показатель в коже здоровых крыс [16]. На феномен опухолевой гиперперфузии еще в 1895 г. обратил внимание Р. Вирхов [13].

Таким образом, можно отметить, что вариации интенсивности перфузии в исследуемых точках разных зон лимфосаркомы Плисса крыс контрольной группы не выявили четкой закономерности и, вероятно, отражали мозаичность гиперперфузионной конструкции опухолевой сосудистой сети, в которой чередовались зоны с высокоинтенсивной и низкоинтенсивной гемоциркуляцией.

Для анализа зависимости температуры от времени воздействия HIFU в опухоли 5 крыс контрольной

группы вводили 4 микротермодатчика цифрового многоканального термографа Т-8. Экспозиции HIFU-индуцированного воздействия – от 150, 200, 250 до 500 мс при однократном акустическом импульсе. В каждом споте отмечалось статистически значимое приращение средней температуры при нормальном распределении переменных ($p < 0,05$). Логарифмические преобразования исследуемых параметров свидетельствовали о линеаризации отношений между переменными величинами, что указывало на прямо пропорциональную зависимость между температурой вблизи фокуса термоабляции и экспозицией HIFU-воздействия (рис. 2).

На основании полученных данных с использованием метода наименьших квадратов построен аппроксимирующий тренд, характеризующий связь между экспозицией HIFU (Y) и температурой (X) в районе фокуса термоабляции:

$$X = 0,0921 \cdot Y + 30,431.$$

Сам тренд отражал линейное поведение рассматриваемых параметров с достаточно высокой точностью, о чем свидетельствуют эмпирическая корреляция по шкале Чеддока, отражающая высокую связь ($\eta = 0,99$), коэффициент детерминации (0,98), указывающий на высокую точность подбора уравнения с надежностью более 95 %. По критерию Фишера достоверность тренда составляет 98,37 % и является статистически значимой.

В целях изучения особенностей регионарного кровотока в опухолевой ткани исследовали реакцию микроциркуляторной конструкции в ответ на HIFU-индуцированное воздействие у 12 крыс в центральной и периферических зонах лимфосаркомы, которых разделили на 4 группы ($n = 3$). В каждой группе проводили около 720 измерений.

При экспозиции 150 мс HIFU-индуцированного воздействия максимальная температура, зарегистрированная термодатчиками, расположенными вблизи очага термоабляции, достигла 46 °С, что ниже температуры, вызывающей термоабляцию. В этой группе экспериментальных животных наиболее выраженное снижение перфузии отмечается сразу после HIFU-индуцированного воздействия в центральной зоне (рис. 3, а; б), где интенсивность кровотока уменьшилась в 5 раз ($p < 0,05$), а в периферической области интенсивность перфузии снизилась на 42 % по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). На 30-й минуте исследования в центральной зоне исследования параметры перфузии свидетельствовали о значительном ограничении кровотока ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что, возможно, обусловлено комбинированным воздействием акустической волны на сосудистую стенку (таблица). Несмотря на точечный характер HIFU-индуцированного воздействия при экспозиции 150 мс, изменения со стороны сосудистой сети лимфосаркомы носят необратимые и обратимые черты. Об обратимости сосудистой реакции свидетельствует интенсивность перфузии в периферической зоне, которая возросла на 30-й минуте исследования практически в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем сразу после HIFU-индуцированного воздействия

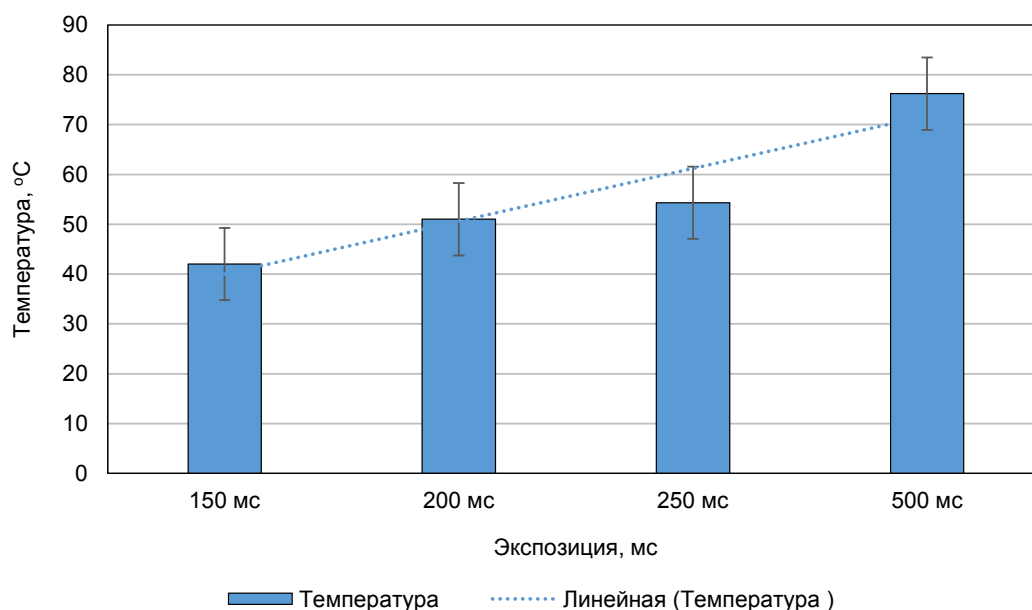


Рис. 2. Динамика роста средней температуры в опухоли вблизи фокуса воздействия HIFU в зависимости от экспозиции

Fig. 2. Average temperature growth in the studied zones depending on exposure time

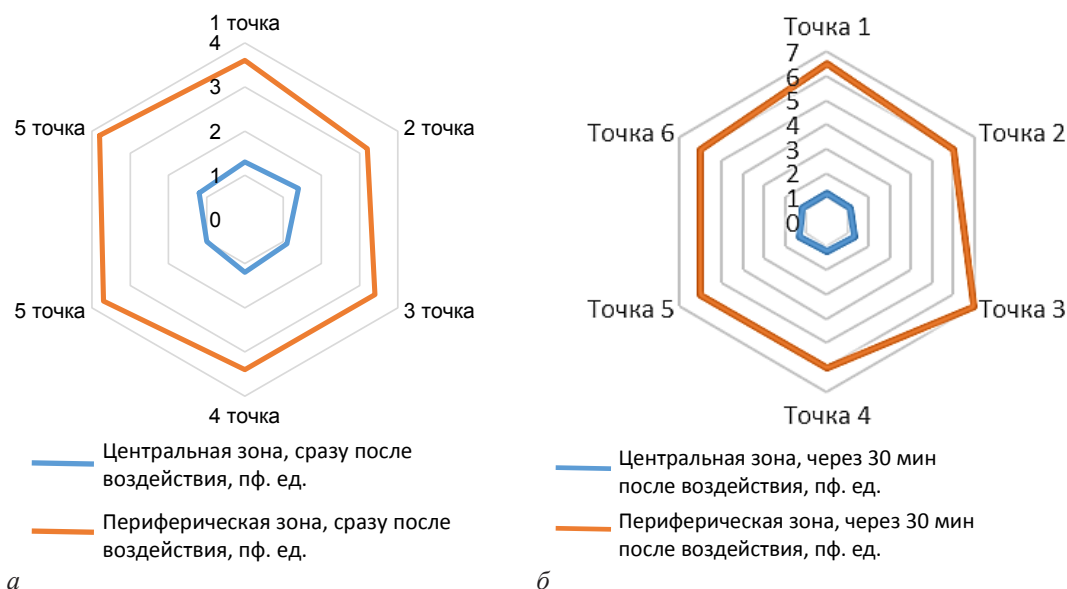


Рис. 3. Паттерн перфузии центральной и периферической зон лимфосаркомы у крыс при экспозиции 150 мс сразу после воздействия (а) и через 30 мин после воздействия (б)

Fig. 3. Perfusion pattern of the central and peripheral zones of Pliss lymphosarcoma, exposure time of 150 ms immediately after HIFU (a) and 30 minutes after HIFU (b)

($p < 0,05$) и незначительно, лишь на 6 %, превысила контрольный показатель. Подобное распределение циркуляции в микрососудистой конструкции лимфосаркомы Плисса (таблица) указывает на тенденцию к формированию распределенной зональности кровотока после однократного HIFU-воздействия. Следует отметить отсутствие признаков мозаичности функционирования микроциркуляторного русла лимфосаркомы Плисса к 30-й минуте исследования.

При увеличении экспозиции HIFU-воздействия до 200 мс и повышении температуры до 53 °C (зона термоабляции) вблизи фокуса отмечается более выраженное снижение тканевой перфузии ($p < 0,05$) сразу после термоабляции в центральной зоне, чем при экспозиции в 150 мс. Некоторая вариация интенсив-

ности перфузии в зонах исследования при сравнительном анализе двух выборок с разной экспозицией 150 и 200 мс может быть обусловлена несколькими причинами:

- 1) особенностями локации точки измерения в каждом конкретном случае;
- 2) характером геометрического периметра при выборе точек измерения;
- 3) особенностями микрососудистой конструкции лимфосаркомы Плисса в конкретном случае.

На 30-й минуте исследования отмечаются признаки усиления перфузии в центральной и периферической зонах, соответственно, в 1,42 и 1,52 раза ($p < 0,05$) по сравнению с анализируемыми параметрами сразу после воздействия ультразвуком. Однако и в данном

Показатели перфузии в центральной и периферической зонах лимфосаркомы Плисса при HIFU-индуцированном воздействии

Perfusion parameters in the central and peripheral zones of Pliss lymphosarcoma with HIFU-exposure

Экспозиция, мс	Показатели перфузии, пф. ед.			
	Центральная зона		Периферическая зона	
	сразу после воздействия	через 30 мин после воздействия	сразу после воздействия	через 30 мин после воздействия
150	1,2±0,05*	1,22±0,03*	3,5±0,02*	6,44±0,19
200	0,9±0,04*	1,28±0,06*	3,85±0,06*	5,86±0,4
250	1,1±0,04*	1,18±0,07*	3,94±0,09*	6,05±0,05
500	0,42±0,05*	0,3±0,08*	3,25±0,20*	5,1±0,08

* – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

эксперименте прослеживается универсальная реакция со стороны сосудистого русла лимфосаркомы Плисса после HIFU-воздействия, что обусловлено, вероятно, повреждением сосудов центральной зоны и обратимой реакцией со стороны сосудов микроциркуляторного русла периферической зоны, что указывает на эффект распределенной зональности кровотока. К 30-й минуте исследования перфузия в периферической зоне восстанавливается до контрольных цифр (таблица).

Паттерн изменений интенсивности перфузии указывает на универсальность реакции микроциркуляторного русла на всех этапах исследований при экспозиции 200 мс и отсутствие признаков мозаичности кровотока, характерных для лимфосаркомы Плисса, наблюдавшихся в контрольной группе. Сравнительный анализ двух выборок при экспозициях 150 мс и 200 мс HIFU-воздействия продемонстрировал однотипность изменений. При дальнейшем увеличении экспозиции точечного воздействия ультразвуком до 250 мс на лимфосаркому Плисса (рис. 4, а, б) и повышении температуры до 57 °С (зона абляции) вблизи фокуса отмечается снижение тканевой перфузии ($p < 0,05$) сразу после воздействия в центральной и в периферической зонах, по сравнению с группой контроля. Существенных различий в уровне перфузии сразу после воздействия при экспозициях 200 и 250 мс не выявлено (таблица).

Аналогичность паттернов перфузии при экспозициях 200 и 250 мс при HIFU-воздействии свидетельствует об однотипности сосудистой реакции, связанной как необратимыми процессами в опухолевой конструкции гемокрикуляции, так и с обратимыми реакциями, степень выраженности которых зависит от продолжительности действия акустической волны. Имеющиеся различия в параметрах перфузии во многом связаны с объективностью выбора точек локализации и геометрическим расположением по периметру опухоли, особенностями кровотока в лимфосаркоме Плисса. В периферической зоне на 30-й минуте исследования отмечается восстановление перфузии до контрольных значений, но, несмотря на признаки гиперперфузии в периферической зоне опухолевой ткани, по сравнению с показателями кровотока в коже здоровых крыс ($p < 0,05$), мозаичность гемокрикуляции не регистрировалась. Вероятно, подобный

эффект микрососудистой конструкции опухоли объясняется переключением ауторегуляторных сосудистых механизмов хаотического васкулогенеза, природа которого недостаточно исследована.

При увеличении экспозиции до 500 мс HIFU-воздействия, когда температура в перифокальной зоне достигает 79 °С (зона абляции), наблюдается более выраженное снижение тканевой перфузии в центральной и периферической зонах, чем в остальных случаях ($p < 0,05$). Аналогичность перфузионных паттернов при экспозициях в 250 и 500 мс свидетельствует о направленности сосудистой реакции, выраженность которой зависит от продолжительности воздействия акустической волны. Сохранность кровотока в центральной зоне при экспозиции 500 мс свидетельствует, вероятно, о неравномерности распространения тепловой энергии в зоне термоабляции и перифокальных областях. Низкая величина перфузии в центральной зоне лимфосаркомы Плисса указывает на необратимые процессы в сосудистом русле опухоли, лишь в периферической зоне регистрируются признаки восстановления кровотока (таблица).

Таким образом, основные механизмы, инициирующие распределенную зональность тканевой перфузии, связаны с необратимыми и обратимыми процессами в сосудистой сети опухолевой ткани. Однородность направленности реакций кровотока оценивали с помощью метода наименьших квадратов, позволившего построить аппроксимирующие тренды, отражающие тенденцию в поведении переменных.

Для ближней зон аппроксимация приняла вид

$$Y = 1,216 \cdot X - 0,105,$$

где Y – величина перфузии сразу после воздействия HIFU в ближней зоне; X – величина перфузии через 30 мин после воздействия HIFU в ближней зоне.

Эмпирическое корреляционное отношение составило 0,906, что демонстрирует о высокой связи по шкале Чеддока, а коэффициент эластичности превысил 1 и указывает, что изменение X существенно влияет на Y . Коэффициент детерминации достигал 82,1 %, что свидетельствует о высокой точности подбора тренда.

Для дальней зоны формула тренда приняла вид

$$Y = 0,891 \cdot X + 2,625,$$

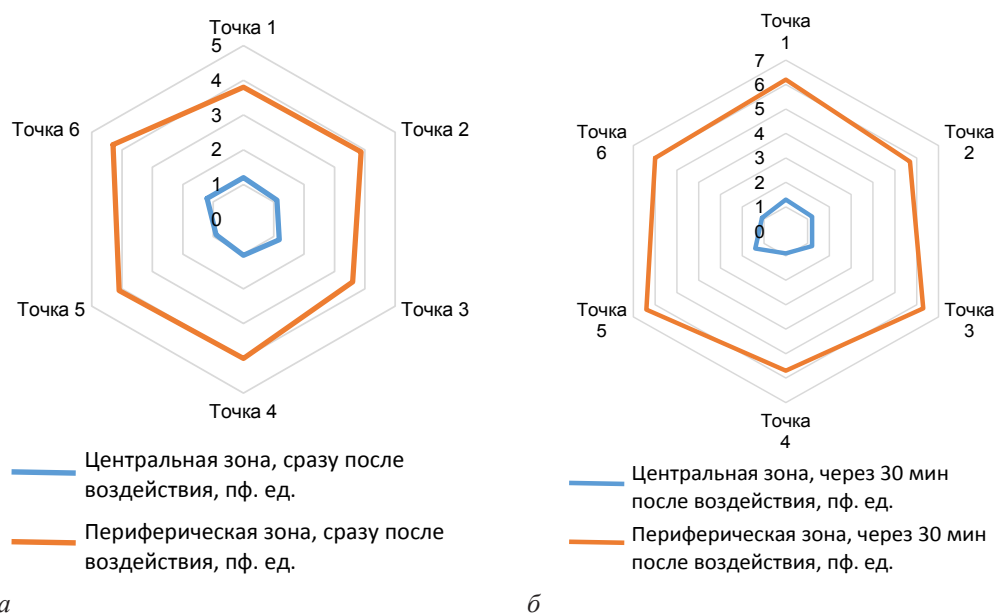


Рис. 4. Паттерн перфузии центральной и периферической зон лимфосаркомы у крыс при экспозиции 250 мс сразу после воздействия (а) и через 30 мин после воздействия (б)

Fig. 4. Perfusion pattern of the central and peripheral zones of Pliss lymphosarcoma exposure time of 250 ms immediately after HIFU (a) and 30 minutes after HIFU (b)

где Y – величина перфузии сразу после воздействия HIFU в дальней зоне; X – величина перфузии через 30 мин после воздействия HIFU в дальней зоне.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об однородной направленности реакций кровотока в центральной и периферической зонах после воздействия HIFU, выраженность которых зависит от экспозиции.

Использование высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в онкологии остается одним из методов выбора, так как многие физико-химические процессы, возникающие в тканевых структурах в ответ на действие акустических волн, недостаточно изучены [4]. HIFU вызывает несколько физических эффектов в биотканях. Ультразвук за счет механизмов релаксационного и классического поглощения волн в тканях генерирует тепловые эффекты, инициирует формирование температурных градиентов, вызывающих дополнительные повреждающие эффекты [17]. Механические воздействия связаны с ударно-волновой кавитацией, сдвиговыми напряжениями, акустическими потоками.

Основные физические эффекты HIFU в биотканях реализуются в виде термоабляции, причем граница между летальным и сублетальным воздействием на ткани может быть чрезвычайно резкой [18, 19]. Кроме того, в механизме действия HIFU на биоструктуры важное значение придается нарушениям микроциркуляции, что сопровождается тромбозом, разрывами сосудов и их окклюзией в результате сдавливания [20]. Термические и механические факторы действуют сочетанно, но, в зависимости от характеристик акустической волны и условий воздействия, один из факторов может превалировать над другим. Фокальная область термоабляции представляет собой эллипсоид, вытянутый в направлении распространения ультразвуковых волн. Диаметр фокального пятна

уменьшается с увеличением частоты ультразвука, что указывает на ограниченность термической деструкции [21, 22].

Механические эффекты HIFU способны инициировать повреждения биоструктур и за пределами термоабляции. Если в зоне термического повреждения HIFU процессы носят необратимый характер, то механические явления, инициируя необратимые и обратимые реакции, способствуют увеличению области поражения. Подобные эффекты наблюдали при действии высокоинтенсивного фокусированного ультразвука на сосудистую сеть лимфосаркомы Плисса крыс. Тепловые эффекты, обуславливающие стойкие, необратимые изменения в фокальной области, обнаруживают прямую зависимость от экспозиции воздействия акустической волны [23].

Нетепловые эффекты (гистотрипсия) в зависимости от интенсивности HIFU способны инициировать необратимые и обратимые процессы, что наглядно проявляется в реакциях микрососудистой сети лимфосаркомы Плисса. Показано, что векторы выраженности и направленности изменений микроциркуляции во многом определяются суммарной величиной поглощенной энергии акустической волны биоструктурами. При экспозиции в 150 мс в центральной зоне на 30-й минуте отмечается лишь тенденция к незначительному росту перфузии, по сравнению с величиной кровотока сразу после воздействия HIFU, что, вероятно, обусловлено механическими повреждениями микрососудов в виде их разрыва с последующим кровоизлиянием. В динамике наблюдения за уровнем перфузии в периферической зоне регистрируется устойчивый рост увеличения кровотока, что указывает на обратимость сосудистой реакции. Аналогичные процессы с разной степенью выраженности сосудистой реакции отмечали в центральных зонах при экспозициях в 200, 250 и 500 мс. Однако

значимое улучшение тканевой перфузии выявили во всех случаях в периферических зонах на 30-й минуте эксперимента.

Последствия вышеуказанных явлений, возможно, находят свое проявление в распределенной зональности тканевой перфузии, в которой снижение интенсивности микрогемодинамики в центральной зоне обусловлено прямым повреждением сосудов и уменьшением плотности сосудистой сети, а в периферической зоне, вероятно, связано с функциональным нарушением за счет механотрансдукции, вызванной коллапсирующей кавитацией, акустическими потоками. Во всех случаях уровень тканевой перфузии в периферической зоне уже к 30-й минуте исследования приближался к контрольным показателям, что свидетельствует об обратимости сосудистой реакции. В центральной зоне характер изменения интенсивности перфузии после воздействия ультразвуком не демонстрировал положительной динамики, а свидетельствовал о признаках повреждении близлежащих сосудов и частично сохранившегося кровотока даже при температуре 79 °С. Подобное явление не может быть объяснено только неравномерным распространением тепловой энергии и, в связи с практической значимостью, требует дальнейшего исследования. Несмотря на признаки мозаичности сосудистой конструкции опухоли и гиперперфузии в контроле, при HIFU-индуцированном воздействии с разной экспозицией регистрируются однотипные паттерны перфузии, что указывает на универсальность сосудистых реакций.

Можно полагать, что необратимые нарушения в близлежащих к фокальной области сосудистых структурах способны разорвать порочный круг опухолевого ангиогенеза и роста опухолевых клеток. Как известно, ангиогенез неопластического процесса и его регенераторный потенциал взаимозависимы и образуют отягчающий сосудисто-клеточный цикл, который приводит к бесконечной пролиферации [22]. Обратимость реакции со стороны микроциркуляторной сети лимфосаркомы Плисса в периферической зоне указывает на ограниченность механических возмущений при использованных режимах воздействия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

Заключение

Увеличение экспозиции HIFU-воздействия коррелирует с ростом температуры в ткани лимфосаркомы Плисса вблизи фокуса воздействия.

При однократных воздействиях HIFU с разной экспозицией на лимфосаркому Плисса крыс регистрируются характерные изменения перфузии в центральной и периферической зонах опухоли, выраженность которых зависит от продолжительности действия ультразвука и характеризуется зональным распределением кровотока, обусловленного формированием зон необратимого и обратимого повреждения микроциркуляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Ганцев Ш. Х., Липатов О. Н., Ганцев К. Ш. и др. Современное применение ультразвуковых технологий в хирургии и онкологии // *Мед. вестн. Башкортостана*. – 2016. – Т. 11, № 6. – С. 90–96. [Gantsev ShKh, Lipatov ON, Gantsev KSh, Leonteva OS, Tursumetov DS, Mazitov IM. Rationale for the use of ultrasound technology in surgery and oncology // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2016;11(66):90–96. (In Russ.)].
2. Stanislavova N, Karamanliev M, Ivanov T, Yotsov TKD. Is high-intensity focused ultrasound (HIFU) an option for neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic cancer patients? – a systematic review // *Int J Hyperthermia*. 2021;38(20):75–80. Doi: 10.1080/02656736.2021.1909150.
3. Lopez W, Nguyen NJCh, Shung KK. Ultrasound Therapy, Chemotherapy and Their Combination for Prostate Cancer. *Technol // Cancer. Res. Treat*. 2021;(20):15330338211011965. Doi: 10.1177/15330338211011965.
4. Gryzunov VV, Zaycev AN, Kim YuVi, Tkhai DV. Effects of collapsing cavitation on HIFU-exposed biological objects // *Eastern European Scientific J*. 2021;10(74):22–25. Doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.3.74.140.
5. Marinova M, Wilhelm-Buchstab T, Strunk H. Advanced Pancreatic Cancer: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Other Local Ablative Therapies // *Rofo*. 2019;191(3):216–227. Doi: 10.1055/a-0820-5564.
6. Hwang H. Emerging HIFU applications in cancer therapy // *Int. J. Hyperthermia*. 2015;31(3):302–309. Doi: 10.3109/02656736.2014.969789.
7. Шевченко Е. В., Хлопенко Н. А. Действие ультразвука на организм // *Сибир. мед. журн*. – 2009. – № 2. – С. 96–99. [Shevchenko E, Kchlopenko NA. The influence of ultrasound on the organism // *Siberian Medical J*. 2009;(2):96–99. (In Russ.)].
8. Сулейманов Э. А., Филоненко Е. В., Москвичева Л. И. др. Самсонов Ю. В., Исаев А. Р. Возможности HIFU-терапии на современном этапе // *Исследования и практика в медицине*. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 76–82. [Suleimanov EA, Filonenko EV, Moskvicheva LI, Kaprin AD, Kostin AA, Samsonov YuV, Isaev AR. The possibility of HIFU therapy at the present stage // *Research 'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(3):76–82. (In Russ.)]. Doi: 10/17709/2409-2231-2016-3-3-8.
9. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevalier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, Martin X, Gelet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Clinical Tri*. 2014;65(5):907–914. Doi: 10.1016/j.euro.2013.04039.
10. Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto PA. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(3):200–206. Doi: 10.1097/CCO.0000000000000515.
11. Белозерцева И. В., Беспалов А. Ю., Большаков О. П. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 57 с. [Belozerceva IV, Bepalov AJu, Bol'shakov OP. Guidance on the use of laboratory animals for scientific and educational purposes in SPbGMU im. Akad. I. P. Pavlova. SPb., SPbGMU, 2003:57. (In Russ.)].
12. Гуцин Я. А., Ковалева М. А. Сравнительная морфология кожи человека и лабораторных животных (краткое сообщение) // *Лабораторные животные для науч. исслед.* – 2019. – № 2. [Guschin, YaA Kovaleva MA. Comparative Morphology of Human and Laboratory Animals // *Laboratory animals for scientific research*. 2019;(2). (In Russ.)]. Doi: 10.29296/2618723X-2019-02-06.

13. Кораблев Р. В., Васильев А. Г. Неоангиогенез и опухолевый рост // Рос. биомед. исслед. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 3–10. [Korablev RV, Vasilyev AG. Neoangiogenesis and tumor growth. Russian Biomedical Research. 2017;2(4):3–10. (In Russ.)].

14. Guan L, Xu G. Destructive effect of HIFU on rabbit embedded endometrial carcinoma tissues and their vascularities // *Oncotarget*. 2017;8(12):19577–19591. Doi: 10.18632/oncotarget.14751.

15. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities // *World J Surg Oncol*. 2016;(14):153. Doi: 10.1186/s12957-016-0908-3.

16. Файзуллина Д. Р., Беркович А. Е., Грызунов В. В. и др. Влияние гипертермии, индуцированного HIFU-воздействия и лазерного облучения на микроциркуляцию в коже // Актуальные проблемы лазерной медицины. – СПб., 2022. – С. 300–322. [Faizullina DR, Berkovich AE, Gryzunov VV, Chefu SG, Struy AV, Grishacheva TG, Petrishchev NN. Influence of hyperthermia induced by HIFU exposure and laser irradiation on microcirculation in skin. Actual problems of laser medicine. SPb., 2022:300–322. (In Russ.)].

17. Поверхность кавитирующего пузырька / В. Б. Акупян, С. В. Альков, М. В. Бамбура, Ю. А. Ершов // Машиностроение. – 2015. – № 12. – С. 10–15. [Акопян ВБ, Алков СВ, Бамбура МВ, Ершов ЮА. The surface of the cavitating bubble // *Mechanical engineer*. 2015;(12):10–15. (In Russ.)].

18. Петрищев Н. Н., Семенов Д. Ю., Цибин А. Ю. и др. Применение HIFU-технологий в ангиологии // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2017. – № 5. – С. 101–105. [Petrishchev NN, Semyonov DYU, Tsibin AYU, Berkovich AE, Bursian AA. Application of HIFU technology in angiology // *Vestnik khirurgii named after I. I. Grekov*. 2017;(5):101–105. (In Russ.)].

19. Schlesinger D, Benedict S, Diederich Ch, Gedroyc W, Klivanov A, Larner J. MR-guided focused ultrasound surgery, present and future // *Med Phys*. 2013;40(8):080901. Doi: 10.1118/1.4811136.

20. Li Sh, Xu H-X, Wu Ch-T, Wang W-Q, Jin W, Gao H-L, Li H, Zhang Sh-R, Jin-Zhi Xu J-Z, Qi Z-H, Ni Q-X, Yu X-J, Liu L. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications // *Angiogenesis*. 2019;22(1):15–36. Doi: 10.1007/s10456-018-9645-2.

21. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, Freedland SJ, Greene K, Klotz LH, Makarov DV, Nelson JB, Rodrigues G, Sandler HM, Taplin ME, Treadwell JR. Clinical Lokalized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options // *J Urol*. 2018;199(3):683–690. Doi: 10.1016/j.juro.2017.11.095.

22. Giordano G, A, Venditti M, Campidoglio S, N, Raieta K, P, GC, Remo A, Pancione M. Targeting angiogenesis and tumor microenvironment in metastatic colorectal cancer: role of

aflibercept // *Gastroenterol. Res. Pract*. 2014;(2014):526178. Doi: 10.1155/2014/526178.

23. Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Sharma V. Tumour Angiogenesis and Angiogenic Inhibitors: A Review // *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):XE01–XE05. Doi: 10.7860/JCDR/2015/12016.6135.

Информация об авторах

Грызунов Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bajnnemech2@yandex.ru.

Гришачева Татьяна Георгиевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: laser82@mail.ru.

Чефу Светлана Григорьевна – канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальных исследований Центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svetlanachefu@gmail.com.

Беркович Александр Ефимович – генеральный директор ООО «Медико-техническая лаборатория», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aeberkovich@yandex.ru.

Петрищев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Authors information

Gryzunov Vladimir V. – doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bajnnemech2@yandex.ru.

Grishacheva Tatyana G. – candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Experimental Research of the Center for Laser Medicine of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: laser82@mail.ru.

Chefu Svetlana G. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Experimental Research of the Center for Laser Medicine of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svetlanachefu@gmail.com.

Berkovich Alexander E. – Limited Liability Company «Medico-Technical Laboratory», Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aeberkovich@yandex.ru.

Petrishchev Nikolai N. – doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Center for Laser Medicine of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, professor of the Department of Pathophysiology with a Course in Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.ru.

УДК 617.711+311

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-84-93

Н. В. КОРНЕЕВА¹, В. П. ЛЕОНОВ², К. В. ЖМЕРЕНЕЦКИЙ¹

Возможности дискриминантного анализа и логистической регрессии в изучении параметров микроциркуляции на примере биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (лекция)

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

² НЦ «БИОСТАТИСТИКА», г. Томск, Россия

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

E-mail: Gladkova1982@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.06.22 г.; принята к печати 05.09.22 г.

Резюме

Статья посвящена актуальной теме – корректному использованию современных статистических методик в анализе данных. Понимая сложность выбора статистического метода анализа собственных данных, его проведения и корректной трактовки, подчеркивается важность взаимодействия ученого-медика (биолога) с профессионалами по биостатистике. В статье в доступной форме расставлены акценты на правильном представлении собственных результатов в табличном и иллюстративном материале, напоминая о различиях между нормальным и ненормальным распределениями количественных признаков в совокупности. Приводятся примеры использования многомерных методов – дискриминантного анализа и логистической регрессии. На примере собственных результатов изучения микроциркуляции методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, авторы показывают возможности этих сложных и нечасто используемых исследователями статистических методик. В выводах подчеркивается необходимость сотрудничества исследователя-медика (биолога) со специалистами по биомедицинской статистике для корректного применения статистических методик, максимального извлечения полезной информации из собственных первичных данных, а также помощи в интерпретации полученных результатов. Авторы приводят обширный список статистической литературы, изучение которой может помочь ученым-медикам разобраться в этой сложной науке.

Ключевые слова: биометрика, статистика, статистический анализ, биомикроскопия конъюнктивы, микроциркуляция, дискриминантный анализ, логистическая регрессия

Для цитирования: Корнеева Н. В., Леонов В. П., Жмеренецкий К. В. Возможности дискриминантного анализа и логистической регрессии в изучении параметров микроциркуляции на примере биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (лекция). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):84–93. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-84-93.

UDC 617.711+311

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-84-93

N. V. KORNEEVA¹, V. P. LEONOV², K. V. ZHMERENETSKY¹

The potential of modern statistical analysis for the study of microcirculation parameters on the example of the bulbar conjunctiva biomicroscopy (lecture)

¹ The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

35, Murav'eva-Amurskogo str., Khabarovsk, Russia, 680000

² Science Center Biostatistics, Tomsk, Russia

36, Lenin str., Tomsk, Russia, 634050

E-mail: Gladkova1982@mail.ru

Received 28.06.22; accepted 05.09.22

Summary

The article is devoted to the correct use of modern statistical methods in data analysis. Considering the complexity of choosing and implementation of statistical method for data analysis and correct interpretation of the results we emphasize the importance of interaction between a medical scientist (biologist) and biostatistician. The article in a clear way emphasizes the correct presentation of the results as a table and graphic form, recalls the differences between normal and other types of distribution of quantitative characteristics in the aggregate. Examples of using the multivariate methods are given in detail: discriminant analysis and logistic regression. The results of the original bulbar conjunctiva microcirculation study by the biomicroscopy were provided an example of the potential of these complex and infrequently used statistical methods. The conclusions emphasize the need for cooperation between a medical researcher (biologist) and biomedical statistician for the correct application of

statistical methods, the maximum extraction of useful information from the primary data, as well as assistance in interpreting the results obtained. The authors provide an extensive list of statistical literature that studying can help medical scientists understand this complex science.

Keywords: *biometrics, statistics, statistical analysis, biomicroscopy of the conjunctiva, microcirculation, discriminant analysis, logistic regression*

For citation: Korneeva N. V., Leonov V. P., Zhmerenetsky K. V. The potential of modern statistical analysis for the study of microcirculation parameters on the example of the bulbar conjunctiva biomicroscopy (lecture). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):84–93. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-84-93.

Введение

Начать данную статью хочется словами Гюстава Флобера: «То, что понимают плохо, часто стараются объяснить с помощью слов, которые не понимают». Часто написание раздела, касающегося описания статистических методов анализа в статьях и диссертационных работах, представляется для исследователей наиболее сложной задачей. Многие до сих пор применяют абстрактные формулировки с упоминанием достоверности, критерия Стьюдента, анализом вариационных рядов и т. д. А между тем данный раздел позволяет понять, какую совокупность анализировали авторы, насколько полными, корректными и оригинальными являются сведения, извлеченные из первичного материала, представленные в работе, а также оценить уровень профессионализма ученого.

Материалы, представленные ниже, позволят читателю разобраться в сложностях статистического анализа и, мы надеемся, подтолкнет исследователей к внимательному ознакомлению и изучению приставленного списка литературы, где, в том числе, имеется ссылка на нашу монографию «Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа» [1], в которой третья глава посвящена корректному использованию статистических методик применительно к изучению микроциркуляторных параметров. Считаем, что подобная самостоятельная работа будет полезна читателям для улучшения своих знаний в области биомедицинской статистики.

Представление данных

Первичные данные, получаемые при любых способах исследования микроциркуляции (МЦ), можно разделить на две большие группы – количественные и качественные признаки. К первым, например, относятся средний диаметр микрососудов, их число на единицу площади и т. д. Качественные характеристики, например, отражают присутствие или отсутствие какого-либо признака, степень его выраженности в баллах и т. д.

Корректное представление этих признаков в таблицах имеет свои особенности, позволяя грамотным читателям получать дополнительную информацию о представляемом явлении еще до изучения конкретных данных статистического анализа. Качественные характеристики представляются в виде абсолютных цифр, в скобках – процент.

Для корректного представления количественных признаков необходимо оценить их распределение в анализируемой совокупности. Здесь возможны два варианта: нормальное распределение (Гаусса, или Гаусса – Лапласа) и ненормальное распределение.

Исследователю-медику (биологу) следует знать, какие статистические критерии нужно использовать для проверки гипотезы нормальности распределения. Обращаем внимание читателя на то, что проверять нормальность распределения следует для каждой совокупности признаков в каждой из сравниваемых групп. Реальное число таких статистических критериев по проверке нормальности распределения, анализируемого количественного признака, гораздо более 10. Например, наиболее популярны такие критерии, как модифицированный критерий χ^2 , Локка – Спурье (Locke – Spurrer), Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk), Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov), Крамера – Мизеса (Cramer – von Mises), Андерсона – Дарлинга (Anderson – Darling) и т. д. [2–6]. При этом в разных статистических программах заложены разные наборы критериев проверки нормальности распределения. Интерпретация проста: при значениях достигнутого уровня значимости менее 0,05 гипотеза о нормальном распределении отвергается. То есть при $p < 0,05$ распределение ненормальное.

Таким образом, важно корректно представлять данные в таблицах и тексте, что позволит читателям понять, подчиняется исследуемая совокупность признаков нормальному или ненормальному распределению.

При нормальном распределении необходимо использовать запись в виде: $M \pm SD / M \pm \sigma$, M – среднее значение, SD / σ (стандартное отклонение).

При ненормальном распределении следует записывать данные в виде: $Me (25–75 \%)$, где первая цифра – медиана (Me – представляет собой середину распределения и делит ее на две половины, или второй квартиль 50 % (Q_2)), в скобках указан интерквартильный интервал с размахом от 25 % (Q_1) до 75 % (Q_3) [7, 8]. При нормальном распределении для сравнения средних количественных показателей необходимо использовать параметрические методы анализа, при ненормальном – непараметрические.

Анализ данных

В данной статье решено представить читателям собственный опыт применения двух методов многомерного анализа, которые нечасто встречаются в статьях и диссертационных исследованиях. На примере своих данных мы покажем, как можно продуктивно использовать эти методы в анализе МЦ-параметров, полученных с помощью биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (БМБК).

Первый – дискриминантный анализ, который позволяет провести комплексный анализ набора количественных признаков, т. е. установить, какие из

Таблица 1

Классификационная матрица

Table 1

Classification matrix

Группа наблюдения	Строки: фактически наблюдаемые классификации. Столбцы: предсказанные классификации			
	процент правильного предсказания	1-я группа (прекратили курить)	2-я группа (курят)	3-я группа (не курят)
1-я (прекратили курить)	97,1429	34	1	0
2-я (курят)	100,0000	0	16	0
3-я (не курят)	100,0000	0	0	29
Общий процент	98,7500	34	17	29

Таблица 2

Показатели стандартизованных коэффициентов признаков, включенных в дискриминантную функцию

Table 2

Standardized feature coefficients included in the discriminant function

Включенные признаки	Стандартизованные коэффициенты дискриминантной функции	
	ось x	ось y
Средние значения артериоло-венулярного коэффициента	-0,63247	-0,334143
Не курит, лет	0,31861	-0,549810
Число сигарет в день	1,63145	-0,366189
Число капилляров на конъюнктиве левого глаза	-0,31878	-0,407164
Распространенность агрегации в центральной зоне бульбарной конъюнктивы	0,34974	0,381330
Стаж курения	1,27083	-0,320127
Индекс пачка/лет	-2,00124	0,455481
Средние диаметры венул (по обоим глазам)	-0,22022	-0,391717

переменных вносят свой вклад в дискриминацию между совокупностями.

В наших исследованиях данный метод использовался в изучении МЦ и микроциркуляторного русла (МЦР) у прекративших курить, курящих и некурящих молодых лиц. Эти данные были опубликованы в третьем номере «Дальневосточного медицинского журнала» за 2016 г. в статье «Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака» [9]. К этому времени нами были накоплены данные о динамике состояния МЦР и МЦ у прекративших курить молодых лиц, полученные с помощью простых статистических методик сравнения средних значений количественных признаков в группах прекративших курить, курящих и некурящих лиц. Однако перед нами встали вопросы: «Являются ли наши результаты и выводы объективными? Не являются ли они результатом искусственно выделенных нами отдельных признаков и групп? Не повлияют ли на полученные результаты количественные признаки, которые ранее не были включены в анализ и не связывались нами с микроциркуляцией?». Все это послужило поводом к применению метода дискриминантного анализа, который позволил учесть в статистической процеду-

ре все количественные признаки, зафиксированные в базе данных для каждого индивидуума, включая не только параметры МЦР и МЦ, но и анамнестические и антропометрические данные. Важно было выяснить, какие количественные переменные различают три анализируемые группы (прекративших курить, курящих и некурящих), и увидеть на построенных в двух дискриминантных осях графиках расположение этих групп сравнения. Из всего перечня количественных признаков дискриминантный анализ позволяет выявить те, которые максимально связаны с различиями наблюдений, заранее разделенных на группы, и повторно их переклассифицировать. Чем ближе процент переклассификации к 100 %, тем сильнее связаны группирующий признак и количественные признаки, вошедшие в дискриминантные функции. В результате в одной группе оказываются наблюдения, наиболее близкие по своим свойствам, тогда как межгрупповое отличие максимизируется [2, 10–13].

Другими словами, дискриминантный анализ, во-первых, позволил ответить на вопрос о действительном существовании различий МЦ-параметров между искусственно сформированными группами на основании анамнеза курения; во-вторых, ответить на вопрос, какие из МЦ-признаков являются самыми

ценными, информативными и объективными для обследования с помощью БМБК бывшего курильщика, чтобы сделать вывод о том, что он отказался от курения.

В первоначальный анализ включили все 27 количественных признаков, характеризующих МЦР и МЦ, данные анамнеза и антропометрические сведения.

В результате получена дискриминантная функция, для группирующего признака «Группы наблюдения» состоящая из 8 признаков: «стаж курения», «не курит (лет)», «число сигарет в день», «индекс пачка/лет», «число капилляров на конъюнктиве левого глаза», «средние диаметры венул (по обоим глазам)», «средние значения артериоло-венулярного коэффициента» и «распространенность агрегации в центральной зоне бульбарной конъюнктивы». Остальные 19 признаков не вошли в дискриминантную функцию, поскольку имели достигнутый уровень значимости выше 5 %. В табл. 1 приведена классификационная матрица, которая показывает, что к 1-й группе из 35 наблюдений отнесены – 34, ко 2-й группе из 16 – 16, и к 3-й группе – также 100 % наблюдений. Общий процент правильной переклассификации составил 98,75 %.

Важно понимать, какие из 8 включенных в функцию количественных признаков вносят больший вклад в правильную переклассификацию, т. е. по каким признакам в наибольшей степени имеются различия между тремя изучаемыми группами. Для этого оценивали коэффициенты дискриминантных функций по двум осям ординат, данные о которых приведены в табл. 2.

Данные табл. 2 использованы для построения графика, позволяющего увидеть взаимное расположение трех анализируемых групп на основании созданной дискриминантной функции (рис. 1).

Согласно данным рис. 1, все три исследуемые группы на графике занимают свою область. 3-я группа – «некурящие» – находится поодаль от двух других по горизонтальной оси X таким образом, что между ней и 1-й и 2-й группами появляется свободное пространство, тогда как по вертикальной оси Y выше всего располагается 2-я группа – «курящие», группа 3 – «некурящие» – находится в нижней части графика, а группа «прекративших курить» отдалается по оси Y от курящих и имеет большую площадь перекрытия с некурящими. Полученные результаты, однако, не позволяли сделать вывод, что при отказе от курения происходит восстановление количественных параметров МЦР и МЦ, так как в данное пространственное распределение исследуемых групп по осям X и Y максимальные вклады вносят признаки, характеризующие процесс курения: «индекс пачка/лет», «число сигарет в день», «стаж курения», «не курит (лет)» (см. стандартизованные коэффициенты в табл. 2).

Для выявления взаимосвязи группирующего признака «группы наблюдения» и тех признаков, которые отражают только потенциальные последствия курения, а не его динамику, и интенсивность, на втором этапе из анализа исключили 4 признака, характери-

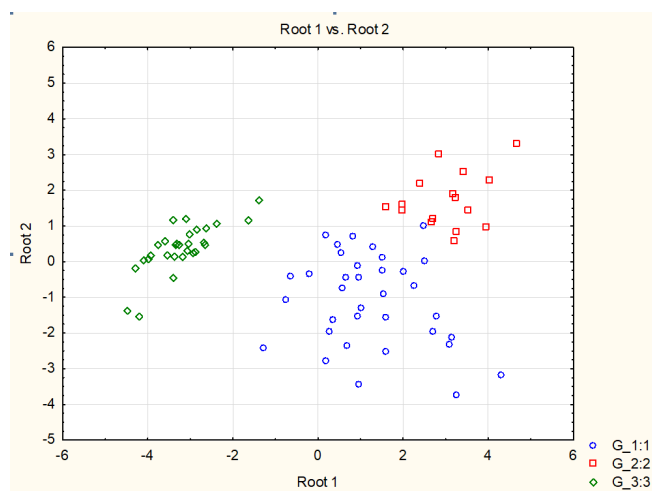


Рис. 1. График расположения трех анализируемых групп в осях ординат на основании дискриминантной функции: вертикальная ось (Root2) – отражает совокупность 8 признаков, характеризующих МЦР и анамнез курения (средние значения артериоло-венулярного коэффициента, не курит (лет), число сигарет в день, число капилляров на конъюнктиве левого глаза, распространенность агрегации в центральной зоне бульбарной конъюнктивы, стаж курения, индекс пачка/лет, средние диаметры венул (по обоим глазам)), жирным выделены признаки, вносящие максимальный вклад в смещение меток по этой оси; горизонтальная ось (Root1) отражает совокупность тех же 8 признаков, характеризующих МЦР и анамнез курения (средние значения артериоло-венулярного коэффициента, не курит (лет), число сигарет в день, число капилляров на конъюнктиве левого глаза, распространенность агрегации в центральной зоне бульбарной конъюнктивы, стаж курения, индекс пачка/лет, средние диаметры венул (по обоим глазам)), жирным выделены признаки, вносящие максимальный вклад в смещение меток по этой оси. G_1:1 – группа прекративших курить; G_2:2 – группа курящих; G_3:3 – группа некурящих

Fig. 1. Graph of the location of the three analyzed groups in the ordinate axes, based on the discriminant function: the vertical axis (Root2) – reflects a set of 8 features characterizing MCB and smoking history (mean arteriolo/venular ratio, no smoke (years), number of cigarettes per day, number of capillaries of the left eye of the conjunctiva surface, prevalence of red blood cell aggregation in the central zone of the bulbar conjunctiva, smoking experience, pack/year index, mean venule diameters (in both eyes)), the features that make the maximum contribution to the shift of labels along this axis are highlighted in bold; the horizontal axis (Root1) reflects the totality of the same 8 features characterizing the MCB and smoking history (mean arteriolo/venular coefficient values, no smoke (years), the number of cigarettes per day, the number of capillaries of the left eye of the conjunctiva surface, the prevalence of red blood cell aggregation in the central zone of the bulbar conjunctiva, smoking experience, pack/year index, average venule diameters (in both eyes)), the features that make the maximum contribution to the shift of labels along this axis are highlighted in bold. G_1:1 – a group of people who stopped smoking; G_2:2 – group of smokers; G_3:3 – a group of non-smokers

зующие курение. В результате получена новая дискриминантная функция, содержащая 5 признаков: «среднее значение артериоло-венулярного коэффициента», «число капилляров на конъюнктиве левого глаза», «распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы», «средние диаметры венул (по обоим глазам)» и «степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) в артериолах бульбарной конъюнктивы». Приведенная в табл. 3 классификационная матрица демонстрирует высокий процент правильной переклассификации, который составил 81,25 %.

Таким образом, используя 5 количественных признаков, включенных в данную дискриминантную функцию, можно со 100 %-й уверенностью предсказать отнесение обследованного индивидуума

Таблица 3

Классификационная матрица

Table 3

Classification matrix

Группа наблюдения	Строки: фактически наблюдаемые классификации. Столбцы: предсказанные классификации			
	процент правильного предсказания	1-я группа (прекратили курить)	2-я группа (курят)	3-я группа (не курят)
1-я (прекратили курить)	77,1429	27	0	8
2-я (курят)	100,0000	0	16	0
3-я (не курят)	75,8621	6	1	22
Общий процент	81,25	33	17	30

Таблица 4

Показатели стандартизованных коэффициентов признаков, включенных в дискриминантную функцию

Table 4

Standardized feature coefficients included in the discriminant function

Включенные признаки	Стандартизованные коэффициенты дискриминантной функции	
	ось x	ось y
Среднее значение артериоло-венулярного коэффициента	0,971249	-0,526266
Число капилляров на конъюнктиве левого глаза	0,447450	0,237240
Распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы	-0,265086	-0,562107
Средние диаметры венул (по обоим глазам)	0,495657	0,406833
Степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов в артериолах бульбарной конъюнктивы	-0,338713	-0,088024

к группе курящих, с 77 %-й вероятностью – к группе прекративших курить и с почти 76 %-й вероятностью – к группе некурящих. Стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций по двум осям ординат, приведены в табл. 4.

Приведенные выше стандартизованные коэффициенты позволяют понять, что максимальный вклад в смещение показателей по горизонтальной оси X дает признак «среднее значение артериоло-венулярного коэффициента», затем примерно равнозначный вклад вносят признаки «средние диаметры венул (по обоим глазам)» и «число капилляров на конъюнктиве левого глаза». По вертикальной оси Y максимальный вклад вносят показатели «распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы» и «среднее значение артериоло-венулярного коэффициента». График, демонстрирующий взаимное расположение трех анализируемых групп, приведен на рис. 2.

На рис. 2 отчетливо видна локализация группы 2 – курит, она смещена по горизонтальной оси X левее группы 1 – прекративших курить и группы 3 – некурящих. Тогда как разделение (со взаимным перекрытием) групп 1 – прекративших курить и 3 – некурящих, наблюдается по вертикальной оси Y. На полученное пространственное распределение анализируемых групп по оси X, в первую очередь, влияет значение артериоло-венулярного коэффициента. Следующие показатели, максимально смеща-

ющие группу курящих по оси X влево, – это «средние диаметры венул (по обоим глазам)» и «число капилляров на конъюнктиве левого глаза», которые принимают наименьшие значения. По этим признакам группа прекративших курить отличается и отделяется по оси X от курящих и приближается к группе некурящих. По оси Y наблюдается сложное взаимное расположение всех групп, так как в смещение по этой оси весомые вклады вносят не только признак «распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы», но и показатели артериоло-венулярного коэффициента и средних диаметров венул на конъюнктиве обоих глаз.

Из 23 количественных признаков, отражающих состояние микрососудов конъюнктивы, микрогемодинамику и микрогемореологию, статистически значимыми оказались только 5 признаков.

Таким образом, у молодых людей, прекративших курение табака, в сравнении с курящими, в состоянии МЦР и МЦ появляются позитивные сдвиги. После отказа от курения происходит увеличение средних значений артериоло-венулярного коэффициента, диаметров венул на конъюнктиве обоих глаз и числа капилляров на конъюнктиве левого глаза, уменьшается распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы и степень ВСАЭ в артериолах. Подобные результаты, полученные ранее в наших работах с помощью более простых статистических методик изучения состояния

МЦР и МЦ у прекративших курить, с применением дискриминантного анализа получили полное подтверждение.

В последующем дискриминантный анализ применялся нами при изучении динамики МЦР-параметров в зависимости от сроков отказа от курения в группах молодых лиц, пациентов с АГ и ИБС.

Второй метод, на котором мы хотели подробно остановиться в данной статье, – логистическая регрессия (логит-регрессия). Этот метод позволяет проводить статистический анализ, используя все, как количественные, так и качественные, признаки, и устанавливать взаимосвязь этих признаков с одним группирующим (качественным) признаком [14].

Результаты использования этого метода в анализе данных позволяют выйти на ограниченный спектр количественных и качественных характеристик изучаемого процесса, что делает возможным упрощать процедуры, используемые для первоначальной фиксации МЦ-параметров в эксперименте, закрепляя это патентом на изобретение [15, 16].

Приводим пример использования нами метода логистической регрессии в исследовании МЦ при системной склеродермии (ССД). Реабилитируя метод БМБК в исследовании МЦР при ССД, в анализ изображений МЦР были введены новые, ранее не используемые признаки (число капилляров в четырех участках бульбарной конъюнктивы, наличие аневризм артериол и ряд других), поэтому важно было оценить их диагностическую значимость.

В качестве группирующего признака взяли «группу наблюдения», имеющего две градации – «больные с ССД» и «контроль» – и анализировали взаимосвязи с подмножеством количественных и качественных признаков МЦ [17, 18] с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной группе и теоретической принадлежностью, полученной по уравнению логит-регрессии. Для наглядности полученных уравнений логит-регрессии использовали графики с ROC-кривыми [14, 19–21] и таблицами

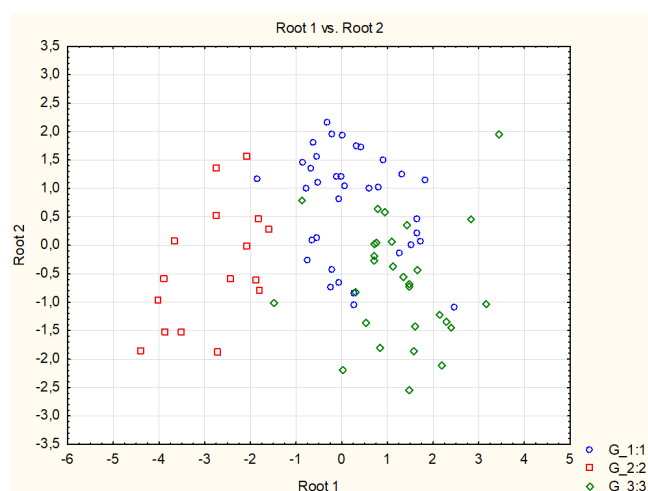


Рис. 2. График расположения трех анализируемых групп в осях ординат на основании дискриминантной функции: вертикальная ось (Root2) – отражает совокупность 5 признаков, характеризующих МЦР и МЦ (среднее значение артериоло-венулярного коэффициента, число капилляров на конъюнктиве левого глаза, распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы, средние диаметры венул (по обоим глазам), степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов в артериолах бульбарной конъюнктивы), жирным выделены признаки, вносящие максимальный вклад в смещение меток по этой оси; горизонтальная ось (Root1) – отражает совокупность тех же 5 признаков, характеризующих МЦР и МЦ (среднее значение артериоло-венулярного коэффициента, число капилляров на конъюнктиве левого глаза, распространенность агрегации в переходной зоне бульбарной конъюнктивы, средние диаметры венул (по обоим глазам), степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов в артериолах бульбарной конъюнктивы), жирным выделены признаки, вносящие максимальный вклад в смещение меток по этой оси. G_1:1 – группа прекративших курить; G_2:2 – группа курящих; G_3:3 – группа некурящих

Fig. 2. Chart of the three analyzed groups in the ordinate axes, based on the discriminant function: the vertical axis (Root2) – reflects a set of 5 features that characterize the MCB and MC (mean value of the arteriolo/venular ratio, the number of capillaries of the left eye of the conjunctiva surface, the prevalence of red blood cell aggregation in the transitional zone of the bulbar conjunctiva, the average diameters of venules (in both eyes), the intravascular red blood cell aggregation degree in the arterioles of the bulbar conjunctiva), bold marks indicate the features that make the maximum contribution to the shift of labels along this axis; the horizontal axis (Root1) reflects the totality of the same 5 features that characterize the MCB and MC (the average value of the arteriolo/venular ratio, the number of capillaries of the left eye of the conjunctiva surface, the prevalence of red blood cell aggregation in the transitional zone of the bulbar conjunctiva, the average diameters of venules (in both eyes), the degree intravascular red blood cell aggregation in the arterioles of the bulbar conjunctiva), the features that make the maximum contribution to the shift of marks along this axis are highlighted in bold. G_1:1 – a group of people who stopped smoking; G_2:2 – group of smokers; G_3:3 – a group of non-smokers

Таблица 5

Уравнение логит-регрессии № 1

Table 5

Logit-regression equation № 1

Параметр	Коэффициенты для включения в уравнение	Стандартная ошибка (среднего)	Статистика Вальда χ^2	Достигнутые уровни значимости p	Стандартизованные коэффициенты
Свободный член	-7,4667	2,1235	12,364	0,0004	
Средняя плотность капилляров в зоне перилимба	2,6673	0,7341	13,2024	0,0003	1,2646
ВСАЭ в венулах	-1,5313	0,692	4,8964	0,0269	-0,6695

Примечание: association of Predicted Probabilities and Observed Responses Concordant = 95 %, Somers'D 0,901.

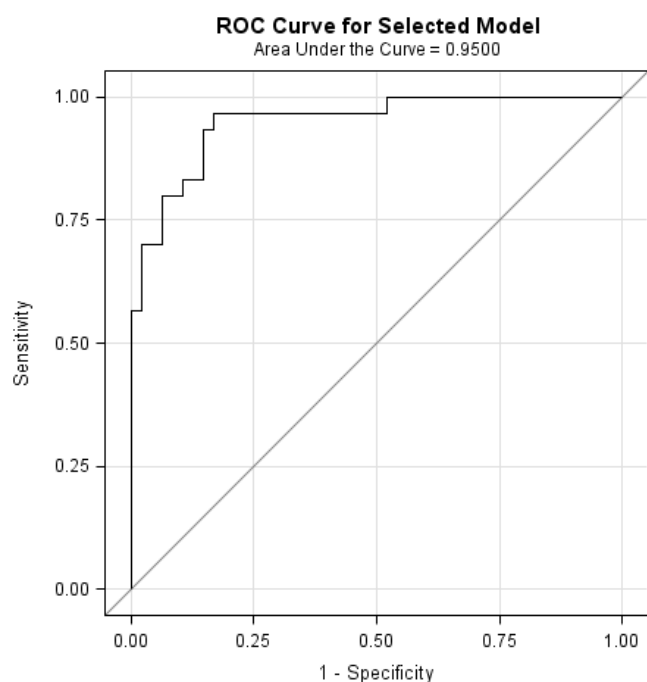


Рис. 3. ROC-кривая, демонстрирующая уравнение логистической регрессии с двумя количественными переменными, приведенными в табл. 5

Fig. 3. ROC-curve showing a logistic regression equation with two scale variables shown in Table 5

Frequency			
Expected			
Cell Chi-Square			
Percent			
Row Pct			
Col Pct	контроль	больные	Total
	ССД		
контроль	25	4	29
	10.472	18.528	
	20.154	11.391	
	34.72	5.56	40.28
	86.21	13.79	
	96.15	8.70	
больные ССД	1	42	43
	15.528	27.472	
	13.592	7.6825	
	1.39	58.33	59.72
	2.33	97.67	
	3.85	91.30	
Total	26	46	72
	36.11	63.89	100.00

Frequency Missing = 6

Statistics for Table of FACT_F by PRED_P

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	52.8200	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	61.4159	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	49.2468	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	52.0864	<.0001
Phi Coefficient		0.8565	
Contingency Coefficient		0.6505	
Cramer's V		0.8565	

Рис. 4. Таблица сопряженности, демонстрирующая перегруппировку случаев наблюдения на основании МЦ-признаков, отобранных первым уравнением логит-регрессии

Fig. 4. Contingency table showing the regrouping of cases based on the MC features selected by the first logit regression equation

Таблица 6

Количественные значения признаков, входящих в уравнение логистической регрессии № 1

Table 6

Quantitative values of features included in the logistic regression equation № 1

Признак	Контроль, n=30 (M±σ)	Пациенты с ССД, n=48 (M±σ)	Уровень статистической значимости p (значения V-коэффициента Крамера)
Плотность капилляров в зоне перилимба, ед./мм ²	2,9±0,2	1,8±0,1	p<0,0001
Средняя степень ВСАЭ в венулах	1,6±0,2	2±0,1	p=0,03

Таблица 7

Уравнение логит-регрессии № 2

Table 7

Logit-regression equation № 2

Параметр	Коэффициенты для включения в уравнение	Стандартная ошибка (среднего)	Статистика Вальда χ ²	Достигнутые уровни значимости p	Стандартизованные коэффициенты
Свободный член	-8,384	2,623	10,2166	0,0014	
Средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	2,6698	0,8604	9,6284	0,0019	1,1053
ВСАЭ в капиллярах	-1,3181	0,6295	4,3839	0,0363	-0,6995

Примечание: Association of Predicted Probabilities and Observed Responses Concordant = 93,7 %, Somers'D 0,873.

распределения [22–24]. В процессе анализа были получены 5 эффективных моделей логит-регрессии. Нами было отобрано два уравнения и ROC-кривые к ним, которые продемонстрировали максимальные степени правильной перегруппировки пациентов с ССД, используя только отобранные уравнением

логит-регрессии МЦ-признаки. В табл. 5 приводим первое уравнение логит-регрессии.

Данные табл. 5 показывают, что из двух предикторов, участвующих в уравнении логит-регрессии, у признака, характеризующего среднюю плотность капилляров в зоне перилимба, наибольший стандар-

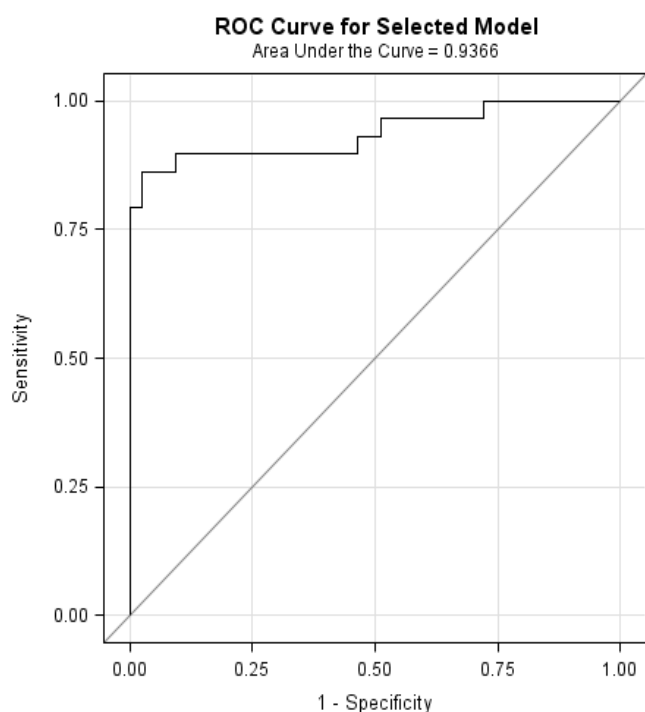


Рис. 5. ROC-кривая, демонстрирующая уравнение логистической регрессии с двумя количественными переменными, приведенными в табл. 7

Fig. 5. ROC-curve showing a logistic regression equation with two scale variables shown in Table 7

Frequency Expected Cell Chi-Square Percent Row Pct Col Pct			Total
	контроль	больные ССД	
контроль	25	4	29
	11.278	17.722	
	16.696	10.625	40.28
	34.72	5.56	
	86.21	13.79	
	89.29	9.09	
больные ССД	3	40	43
	16.722	26.278	
	11.26	7.1657	59.72
	4.17	55.56	
	6.98	93.02	
	10.71	90.91	
Total	28	44	72
	38.89	61.11	100.00

Frequency Missing = 6

Statistics for Table of FACT_P by PRED_P			
Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	45.7477	<.0001
Likelihood Ratio Chi-Square	1	51.1976	<.0001
Continuity Adj. Chi-Square	1	42.4746	<.0001
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	45.1123	<.0001
Phi Coefficient		0.7971	
Contingency Coefficient		0.6233	
Cramer's V		0.7971	

Рис. 6. Таблица сопряженности, демонстрирующая перегруппировку случаев наблюдения на основании МЦ-признаков, отобранных вторым уравнением логит-регрессии

Fig. 6. Contingency table showing the regrouping of cases based on MC features selected by the second logit regression equation

Таблица 8

Количественные значения признаков, входящих в уравнение логистической регрессии № 2

Table 8

Quantitative values of features included in the logistic regression equation № 2

Признак	Контроль, n=30 (M±σ)	Пациенты с ССД, n=48 (M±σ)	Уровень статистической значимости p (значения V-коэффициента Крамера)
Средняя плотность капилляров по всем зонам, ед./мм ²	3,1±0,1	2,3±0,1	p<0,0001
Средняя степень ВСАЭ в капиллярах	1±0,1	1,9±0,1	p<0,0001

тизированный коэффициент (1,2646). На рис. 3 показана ROC-кривая, большая площадь под которой указывает на достоверность полученного уравнения.

Средние значения признаков, входящих в первое уравнение логистической регрессии, отдельно для группы пациентов с ССД и контрольной группы приведены в табл. 6. На значения этих параметров следует опираться в интерпретации полученных при БМБК данных.

На рис. 4 приведена таблица сопряженности, которая показывает проценты правильной переклассификации анализируемых групп (больные ССД и контроль), используя только два МЦ-предиктора.

Так, на основании данных о средней плотности капилляров в зоне перилимба и степени ВСАЭ в венулах с 97,67 %-й вероятностью можно отнести пациента к группе больных ССД и с 86,21 %-й – к группе контроля (p<0,0001).

Следующее уравнение логистической регрессии, содержащее два МЦ-признака, показано в табл. 7.

В приведенном в табл. 7 уравнении логит-регрессии присутствуют также два МЦ-предиктора, причем признак, характеризующий среднюю плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, вносит в данное уравнение значительный вклад, о чем свидетельствует высокое значение стандартизованного коэффициента (1,1053) и высокий процент конкордантности – 93,7 %. Значимость предложенной модели логистической регрессии с включением в уравнение только двух количественных признаков подтверждает большая площадь под ROC-кривой, показанной на рис. 5.

Средние значения признаков, входящих во второе уравнение логистической регрессии, на которые следует ориентироваться в интерпретации полученных при БМБК данных, отдельно для группы пациентов с ССД и контрольной группы приведены в табл. 8.

На рис. 6 приведена таблица сопряженности, которая демонстрирует проценты правильной переклассификации анализируемых групп только на

основании отобранных уравнением логит-регрессии двух признаков.

Так, на основании данных о средней плотности капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы и степени ВСАЭ в капиллярах с вероятностью 93,02 % можно отнести пациента к группе больных ССД и с вероятностью 86,21 % – к группе контроля, что подтверждается высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,0001$).

Основываясь на двух представленных уравнениях логистической регрессии из большого перечня анализируемых БМБК-признаков микроциркуляции, для упрощения алгоритма анализа МЦ-картины бульбарной конъюнктивы у больных с ССД было предложено использовать лишь признаки, характеризующие плотность капилляров в различных областях бульбарной конъюнктивы и среднее значение числа капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, а также количественные характеристики, отражающие степень ВСАЭ в венах и капиллярах как наиболее чувствительные и показательные.

Заключение

Использование методов биомедицинской статистики является важным и неотъемлемым этапом работы ученого-медика (биолога). В то же время это сложная быстро развивающаяся наука, требующая специальных глубоких знаний, позволяющих корректно применять те или иные статистические методы в анализе данных. Сотрудничество ученого-медика (биолога) и специалиста по биомедицинской статистике крайне актуально в современной науке. Оно позволит избежать методологических ошибок анализа собственных данных, получать правдивые результаты, извлекать максимальное количество полезной, новой информации из первичного материала и делать открытия там, где, не используя в полной мере возможности статистического анализа, можно было бы «пройти мимо».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Корнеева Н. В., Леонов В. П., Жмеренецкий К. В. Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа: монография. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2020. [Korneeva NV, Leonov VP, Zhmerenetsky KV. Conjunctival biomicroscopy: methodology of analysis. Khabarovsk, FESMU publishing, 2020. (In Russ.)].
2. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика: пособие для инженеров и научных работников. – М.: Физматлит, 2006. [Kobzar' AI. Prikladnaja matematicheskaja statistika: posobie dlja inzhenerov i nauchnyh rabotnikov. Moscow, Fizmatlit, 2006. (In Russ.)].
3. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. An Introduction to Statistical Learning with Applications in R. Second Edition. 2021. Doi: 10.1007/978-1-4614-7138-7.
4. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2016. [Lang TA, Sesik M. How to

describe statistics in medicine. The management for authors, editors and reviewers the translation from English under Leonov V. P. version. Moscow, Prakticheskaja Medicina, 2011. (In Russ.)]. Doi: 10.1097/00006205-199705000-00022.

5. Wasserman L. All of Statistics: A Concise Course in Statistical Inference. – Springer Texts in Statistics, 2010.

6. Прохоров Ю. В. Вероятность и математическая статистика // Энциклопедия. М.: Большая российская энциклопедия, 1999. [Prohorov JuV. Veroyatnost' i matematicheskaja statistika. Jenciklopedija. Moscow, Bol'shaja Rossijskaja Jenciklopedija, 1999. (In Russ.)].

7. Бард Й. Нелинейное оценивание параметров. – М.: Статистика, 1979. [Bard J. Nelinejnoe ocenivanie parametrov. Moscow, Statistika, 1979. (In Russ.)].

8. Лапко А. В. Непараметрические методы классификации и их применение. – Новосибирск: Наука, 1993. [Lapko AV. Neparametricheskie metody klassifikacii i ih primenenie. Novosibirsk, Nauka, 1993. (In Russ.)].

9. Леонов В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_9.htm (дата обращения: 28.06.2022). [Leonov VP. Logisticheskaja regressija v medicine i biologii. Available at: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_9.htm (accessed: 28.06.2022)].

10. Корнеева Н. В. Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака // Дальневосточ. мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 88–91. [Korneeva NV. A study of the microvasculature and microcirculation in otherwise young subjects former smokers // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2016;(3):88–91. (In Russ.)].

11. Прикладной многомерный статистический анализ / под ред. С. А. Айвазян, А. И. Орлов. – М.: Наука, 1978. [Ajvazjan SA, Orlov AI. Prikladnoj mnogomernyj statisticheskij analiz. Moscow, Nauka, 1978. (In Russ.)].

12. Барковский С. С., Захаров В. М., Лукашов А. М. и др. Многомерный анализ данных методами прикладной статистики: учебное пособие. Казань: КГТУ, 2010. [Barkovskij SS, Zaharov VM, Lukashov AM, Nurutdinova AR, Shalagin SV. Mnogomernyj analiz dannyh metodami prikladnoj statistiki: uchebnoe posobie. Kazan', KGTU, 2010. (In Russ.)].

13. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / под ред. И. С. Енюкова. – М.: Финансы и статистика, 1989. [Faktornyj, diskriminantnyj i klasternyj analiz / eds by IS Enjukova. Moscow, Finansy i statistika, 1989. (In Russ.)].

14. Roderick JA, Little, Donald B. Rubin. Statistical Analysis with Missing Data. 3rd ed. 2019.

15. Патент РФ на изобретение № 2725281 C1. Способ неинвазивной оценки наличия атеросклеротического поражения коронарного русла у человека in vivo / Корнеева Н. В., Сиротин Б. З. Заяв. № 2019112008 от 19.04.2019; опубл. 30.06.2020. [Patent RF na izobretenie № 2725281 C1. Method for non-invasive assessment of presence of atherosclerotic lesion of human coronary bed in vivo / Korneeva NV, Sirotnin BZ. Zayavka № 2019112008 ot 19.04.2019. 30.06.2020].

16. Корнеева Н. В. Упрощенный алгоритм видео-биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых людей, прекративших курение, полученный с помощью метода логистической регрессии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 4 (60). – С. 75–81. [Korneeva NV. The simplified algorithm of the video biomicroscopy of a bulbar conjunctiva in the young quitted smoking subjects by means of the logistic regression method. Regional blood circulation and microcirculation. 2016; 15(4(60)):75–81. (In Russ.)].

17. Вучков И., Бояджиева Л., Солаков Е. Прикладной линейный регрессионный анализ. М.: Финансы и статистика, 1987. [Vuchkov I, Bojadzhieva L, Solakov E. Prikladnoj

lineynyy regressionnyy analiz. Moscow, Finansy i statistika, 1987. (In Russ.).]

18. Гайдышев И. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. СПб.: Питер, 2001. [Gajdyshv I. Analiz i obrabotka dannyh. Special'nyy spravochnik. SPb., Piter, 2001. (In Russ.).]

19. Леонов В. П. Логистическая регрессия и ROC-анализ. URL. http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_4.htm (дата обращения: 28.06.2022). [Leonov VP. Logisticheskaja regressija i ROC-analiz. Available at: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_4.htm. (accessed: 28.06.2022)].

20. Kottmann JE. *Statistics & Statistical Analysis Illustrated: Variance Everywhere Paperback*. 2022.

21. Корнеева Н. В., Оттева Э. Н., Жмеренецкий К. В. и др. Конъюнктивная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии: новый взгляд на «старый» метод // Науч.-практ. ревматология. – 2021. – Т. 59, № 4. – С. 426–433. [Korneeva NV, Otteva EN, Zhmerenetsky KV, Kovaleva MA, Panevin TS. Conjunctival biomicroscopy in the diagnosis of microcirculatory disorders in systemic sclerosis: A new look at the «old» method // Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(4):426–433. (In Russ.).]. Doi: 10.47360/1995-4484-2021-426-433.

22. Точный критерий Фишера для таблиц сопряженности признаков 2x2. URL: <http://www.biometrika.tomsk.ru/exact.htm> (дата обращения: 28.06.2022). [Tochnyy kriterij Fishera dlja tablic sopryazhonnosti priznakov 2x2. Available at: <http://www.biometrika.tomsk.ru/exact.htm> (accessed: 28.06.2022)].

23. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. 2-е изд. М.: Физматлит, 2012. [Kobzar' AI. Prikladnaja matematika.

statistika. Dlja inzhenerov i nauchnyh rabotnikov. 2-e izdanie. Moscow, Fizmatlit, 2012. (In Russ.).]

24. *Statistics By Jim Publishing*. 2020. Available at: <https://statisticsbyjim.com/> (accessed: 28.06.2022).

Информация об авторах

Корнеева Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9878-180X.

Леонов Василий Петрович – канд. техн. наук, доцент, НЦ «БИОСТАТИСТИКА», редактор сайта БИОМЕТРИКА (<http://www.biometrika.tomsk.ru/>), e-mail: leo.biostat@mail.com, ORCID: 0000-0002-7968-7620.

Жмеренецкий Константин Вячеславович – д-р мед. наук, доцент, член-корреспондент РАН, ректор, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, e-mail: rec@mail.fesmu.ru, ORCID: 0000-0002-6790-3146.

Authors information

Korneeva Natalia V. – PhD, doctor of medical science, professor of faculty and ambulance medicine department with a course of endocrinology FESMU, Khabarovsk, Russia, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9878-180X.

Leonov Vasily P. – associate professor, SC Biostatistics, editor of the site «Biometric» (<http://www.biometrika.tomsk.ru/>), e-mail: leo.biostat@mail.com, ORCID: 0000-0002-7968-7620.

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

УДК 616.831-005-009.11-001.8
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101

Т. А. ЗАХАРЫЧЕВА^{1,2}, А. С. ШИРОКОВА¹, А. Г. ПОЛЯКОВ²,
Е. О. ЯИЦКАЯ², С. Л. ЧЕКУРИНА²

Лакунарные инсульты. Клинические наблюдения

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

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница имени профессора О. В. Владимирцева», г. Хабаровск, Россия 680030, Россия, г. Хабаровск, ул. Павловича, д. 1-б

E-mail: dolika@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.22 г.; принята к печати 07.11.22 г.

Резюме

Введение. Церебральная микроангиопатия – это ведущая причина сосудистых когнитивных расстройств с деменцией в финале заболевания. **Цель** – по данным собственных наблюдений изучить спектр лакунарных синдромов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и представить описание редких клинических вариантов поражения. **Материалы и методы.** Обследованы 18 пациентов (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст 52,33 года), в остром периоде лакунарных инсультов (ЛИ). Изучали неврологический статус, данные лабораторно-инструментального, логопедического и нейропсихологического тестирования. Диагноз ЛИ верифицировали с помощью магнитно-резонансной томографии. **Результаты.** Лакунарные инсульты чаще встречались у пациентов зрелого возраста (72,22 %), страдавших артериальной гипертензией (88,89 %) в сочетании с ожирением (44,44 %); реже – у больных атеросклерозом коронарных и церебральных артерий (27,78 %), сахарным диабетом 2 типа (22,22 %). Преобладал сенсомоторный гемисиндром (44,44 %). Реже выявлялись другие классические лакунарные синдромы: с одинаковой частотой (16,67 %) – изолированная гемипарезия и «гемипарез/гемипарезия», а также «дизартрия – неловкая рука» (11,11 %). Преимущественная локализация поражения – правое полушарие (88,89 %), внутренняя капсула (66,67 %), редко – таламус (27,78 %). Множественные ЛИ были зарегистрированы в 27,78 % случаев, в том числе у пациентов с тандемными атеростенозами церебральных артерий. Представлены описания двух клинических наблюдений ЛИ. **Заключение.** Клинически доминировал сенсомоторный гемисиндром. Мы наблюдали и более редкие расстройства – бульбарный синдром с анатрией при двустороннем поражении колена внутренней капсулы и гиперкинетический синдром с миоклониями дыхательного, голосового и артикулярного аппарата. Преобладало правополушарное поражение с локализацией очагов во внутренней капсуле, редко страдал таламус. Множественные ЛИ были зарегистрированы в 27,78 % случаев. Прогностически неблагоприятны ЛИ у больных неконтролируемой артериальной гипертензией в сочетании с тандемными стенозами экстра- и интрацеребральных артерий с когнитивными расстройствами, затрудняющими курацию пациентов. Отмечена актуальность нейровизуализации ЛИ у пациентов с избыточной массой тела.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, лакунарный инсульт, клинические симптомы, когнитивные нарушения

Для цитирования: Захарычева Т. А., Широкова А. С., Поляков А. Г., Яицкая Е. О., Чекурина С. Л. Лакунарные инсульты. Клинические наблюдения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(4):94–101. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101.

УДК 616.831-005-009.11-001.8
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101

Т. А. ZAKHARYCHEVA^{1,2}, А. S. SHIROKOVA¹,
A. G. POLYAKOV², S. L. CHEKURINA², E. O. YAITSKAYA²

Lacunar stroke. Clinical cases

¹ Far Eastern state medical university, Khabarovsk, Russia 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35
35, Murav'eva-Amurskogo str., Khabarovsk, Russia, 680000

² Regional Clinical hospital named after professor O. V. Vladimirtsev, Khabarovsk, Russia 1-6, Pavlovicha str., Khabarovsk, Russia, 680030

E-mail: dolika@inbox.ru

Received 24.08.22; accepted 07.11.22

Summary

Introduction. Cerebral microangiopathy is the leading cause of vascular cognitive disorders accompanied by dementia in the final stages of the disease. **Purpose** – to study the spectrum of lacunar syndromes in patients with acute cerebrovascular accidents based on our own observations and provide a description of rare clinical variants of the disorders. **Materials and methods.** We examined 18 patients (10 men and 8 women) aged 33 to 66 years (mean age 52.33 years) in the acute period of lacunar strokes (LS). We studied the neurological status, the data of laboratory-instrumental, speech therapy and neuropsychological testing.

The diagnosis of LS was verified using magnetic resonance imaging. *Results.* Lacunar strokes were more common in patients of mature age (72.22 %) suffering from arterial hypertension (88.89 %) in combination with obesity (44.44 %); patients with atherosclerosis of the coronary and cerebral arteries (27.78 %), type 2 diabetes mellitus (22.22 %) found to have lacunar stroke less often. The sensorimotor hemisyndrome was found to be prevailed (44.44 %). Other classical lacunar syndromes were detected less frequently: with the same frequency (16.67 %) – isolated hemihypesthesia and «hemiballism/hemichorea», as well as «dysarthria – clumsy hand» (11.11 %). The predominant localization of the lesion is the right hemisphere (88.89 %), the internal capsule (66.67 %), rarely the thalamus (27.78 %). Multiple LS were registered in 27.78 % of cases, including the patients with tandem atherostenosis of the cerebral arteries. Descriptions of two clinical cases of LS are presented. *Conclusion.* Sensorimotor hemisyndrome dominated in clinical scenario. We also observed more rare disorders – bulbar syndrome with anarthria with bilateral damage to the knee of the internal capsule and hyperkinetic syndrome with myoclonus of the respiratory, vocal and articular apparatus. The right-hemispheric lesion predominated with the localization of foci in the internal capsule, the thalamus suffered rarely. Multiple LS were registered in 27.78 % of cases. LSs have unfavorable prognosis for patients with uncontrolled arterial hypertension combined with tandem stenoses of extra- and intracerebral arteries with cognitive disorders that made it difficult to manage patients. The relevance of LS neuroimaging in overweight patients was noted.

Keywords: cerebral microangiopathy, lacunar stroke, clinical symptoms, cognitive impairment

For citation: Zakharycheva T. A., Shirokova A. S., Polyakov A. G., Chekurina S. L., Yaitskaya E. O. Lacunary stroke. Clinical cases. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(4):94–101. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101.

Введение

Известно, что ишемический инсульт (ИИ) является ведущей причиной инвалидизации и смертности населения всех стран мира [1, 2].

В настоящее время важной медико-социальной и экономической проблемой становится также хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) или дисциркуляторная энцефалопатия, ввиду ее широкой распространенности и непрерывно прогрессирующего течения с деменцией в финале заболевания. Общеизвестно, что ведущая роль в развитии ХИГМ принадлежит нарушению микроциркуляторного русла – церебральной микроангиопатии (МАГ), которая развивается при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), атеросклерозе (АС) и других патологических состояниях, способствует развитию церебральной гипоперфузии и нейротоксичности и приводит к повторным транзиторным ишемическим атакам (ТИА) и инфарктам мозга [3]. Так, при неконтролируемой АГ с частыми кризами в микроциркуляторном русле наблюдается утолщение базальной мембраны сосудистой стенки с развитием ее фиброза или липогиаминоза, а в результате плазмо- или геморагии происходит стенозирование или облитерация сосудов. Процесс может сопровождаться повреждением перицитов, тромбозами, формированием извитости капилляров [4]. Продолжающаяся гипоперфузия приводит к морфологическим изменениям мозговой ткани – ограниченными инфарктами мозга, мультиинфарктному поражению перивентрикулярных и субкортикальных зон, диффузной церебральной атрофии [5, 6].

Повреждения мелких сосудов выявляются (нейровизуализируются) с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), который позволяет обнаружить лакунарные инфаркты (ЛИ), кровоизлияния, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), расширение периваскулярных пространств, атрофию головного мозга (ГМ) [7].

Термин «лакуна» впервые употребил невролог М. Durand-Fardel в трактате о «размягчении» мозга (1843): «В стриатуме с каждой стороны видны маленькие лакуны (франц. lacune – озеро)…, которые связаны с очень маленькими сосудами». Автор счи-

тал, что сосудистые изменения были обусловлены воспалением в ГМ. J. Ferrand's в своей монографии (1902) постулировал, что к каждой лакуне ведет центрально расположенный сосуд с прижизненными изменениями в виде утолщенных стенок и суженного просвета. М. Fisher (1965) дал определение ЛИ: «...это маленькие глубинно расположенные в головном мозге ишемические очаги, формирующие в хронической стадии непостоянные полости от 1 до 15 мм в диаметре»; сформулировал «лакунарную гипотезу» (ЛИ обусловлены окклюзией одной из перфорантных церебральных артерий вследствие АГ и церебрального АС); ввел термины «липогиаминоз» и «микроатерома» для характеристики изменений в стенке перфорантных артерий. G. Lammie (1997) клинко-патоморфологически показал, что в пенетрирующих артериях развивается липогиаминоз – концентрическое гиалиновое утолщение стенок с одновременным сужением их просвета вследствие отложения гиалина под интимой и инфильтрации пенстыми макрофагами; в 31 % случаев обнаружил МАГ без АГ в анамнезе и сделал вывод о роли в развитии поражения не только ишемии, но и отека. Отек развивается вследствие повышенной проницаемости сосудов при почечной, печеночной недостаточности, дисфункции поджелудочной железы и алкоголизме. Некоторые авторы по морфологической картине разделяют ЛИ на «атеросклеротический» и «гипертонический». По мнению В. С. Мякотных и Т. А. Боровковой (2006), механизм образования лакун у лиц пожилого и старческого возраста сочетанный – атеросклеротический и гипертонический [8–12].

Удельный вес ЛИ в структуре подтипов ИИ колеблется от 10 до 30 %, а клинические проявления зависят от их размеров и локализации. Так, в случаях расположения в функционально немых зонах ЛИ может протекать бессимптомно или в виде ТИА [13].

Особая роль в развитии ХИГМ принадлежит именно бессимптомным («немым») малым глубинным лакунарным инфарктам. Они наблюдаются у 80 % больных АГ и АС, являются предикторами тяжелого геморрагического и ИИ и вносят существенный вклад в развитие сосудистой деменции [14, 15].

Известно от 25 до 50 лакунарных синдромов. В клинической практике чаще встречаются четыре,

описанные М. Фишером (1965): 1) чисто двигательный инсульт (50 % случаев); 2) чисто сенсорный инсульт (5 %); 3) гемипарез в сочетании с гемианестезией (35 %); 4) атактический гемипарез (10 %) [13]. Однако в своей практической деятельности врачи могут столкнуться и с другими лакунарными синдромами – «дизартрии – неловкой руки», Вебера, Мийяра – Гублера, «гемибаллизм/гемихорея», дистальной части базиллярной артерии, псевдобульбарным с анартрией, поражения нижерасположенных ветвей основной артерии, окклюзии пенетрирующих артерий, исходящих из основной артерии и др. [16].

Не следует забывать, что в верификации ЛИ диагностические возможности компьютерной томографии (КТ) не превышают 50 %, а МРТ – 80 %. Оба метода не позволяют выявить ЛИ в первые часы после его развития, при размерах очага инфаркта менее 3 мм, локализации очага между двумя томографическими срезами, при наложении артефакта (например, кости) на тень инфаркта. Поэтому отсутствие ЛИ на КТ и МРТ не исключает его наличия [15].

В случаях острой ишемии МРТ ГМ в DWI-режиме позволяет обнаружить мелкие ишемические поражения с точностью до 95 % [10].

Цель исследования – по данным собственных наблюдений изучить спектр лакунарных синдромов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и представить описание редких клинических вариантов поражения.

Материалы и методы исследования

Мы наблюдали 18 пациентов (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст – $52,33 \pm 10,11$ года), поступивших в стационар в остром периоде инсульта с клиническими проявлениями лакунарного синдрома. Критерии отбора пациентов в группу исследования: наличие в клинической картине традиционного лакунарного синдрома без нарушений корковых функций; гипертоническая болезнь или сахарный диабет в анамнезе; субкортикальные/стволовые повреждения диаметром менее 2 см по данным КТ/МРТ головного мозга или в отсутствие нейровизуализационных изменений.

Всем пациентам проведено регламентированное обследование, включающее в себя изучение неврологического статуса, данных лабораторно-инструментального, логопедического и нейропсихологического тестирования. Диагноз ЛИ (одиночного или множественного) у 94,44 % пациентов верифицирован с помощью МРТ ГМ, путем обнаружения очагов размерами до 2 см, в 1 случае нейровизуализация не проведена по причине массы тела больного, превышающей 120 кг.

Результаты исследование и их обсуждение

Наибольшая часть обследуемых пациентов (72,22 %) были лицами среднего (зрелого) возраста – от 45 до 59 лет. Удельный вес пожилых больных (в возрасте от 60 до 74 лет) составил 22,22 %, молодых (в возрастном диапазоне «33–44 года») – 5,56 %. Ведущим этиологическим фактором оказалась АГ, которая имела место в 88,89 % случаев и сочеталась с ожирением алиментарно-конституционального типа

(44,44 %), АС коронарных и церебральных артерий (27,78 %), СД 2 типа (22,22 %). В 1 (5,56 %) случае ЛИ развился на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Также в 1 случае (женщина 33 лет) причина ЛИ точно не установлена.

Множественные ЛИ, включая «немые», были зарегистрированы в 27,78 % случаев, в том числе у 2 пациентов с тандемными атеростенозами мозговых артерий.

По локализации преобладали поражения внутренней капсулы (66,67 %). Поражение таламуса встречалось реже (27,78 %); ЛИ в базальных ганглиях и семеновальном центре наблюдались с одинаковой частотой – в 16,67 % случаев. Наибольшее число ЛИ зарегистрировано в бассейнах правой средней (55,56 %) и правой задней (33,33 %) мозговых артерий, редко поражалась левая средняя мозговая артерия (11,11 %).

Синдромальный спектр ЛИ был следующим. Преобладал сенсомоторный гемисиндром – гемипарез в сочетании с гемианестезией (44,44 %); с одинаковой частотой выявлялись чисто сенсорный инсульт (изолированная гемигипестезия) и «гемибаллизм/гемихорея» (16,67 %), а также атактический гемипарез и «дизартрия – неловкая рука» (11,11 %). В случаях множественных ЛИ мы наблюдали псевдобульбарный синдром с анартрией при локализации очагов в колоне обеих внутренних капсул, сенсомоторный гемисиндром с миоклонией дыхательного, голосового и артикулярного аппарата и синдром «дизартрия – неловкая рука» в сочетании с «немым» инфарктом.

Частота встречаемости дисфункции руки и приводящие к ней неврологические расстройства у пациентов с ЛИ мало изучены. Синдром «дизартрия – неловкая рука» характеризуется сочетанием центрального прозопопареза, дизартрии и дисфагии, со слабостью и неловкостью в руке, а его удельный вес в структуре лакунарных синдромов достигает 10 %. Очаг поражения локализуется во внутренней капсуле, в области между капсулой и лучистым венцом, в варолиевом мосту. В целом прогноз при таком типе ЛИ благоприятный [13, 10].

В качестве иллюстраций приводим два клинических наблюдения множественных ЛИ у пациентов 44 и 50 лет, коморбидноотягощенных, с нечасто встречающимися в практике врача синдромами.

Клиническое наблюдение 1. Пациент С., 50 лет, служащий (руководитель структурного подразделения), на службе – постоянная стрессовая ситуация.

Жалобы на повышение АД до 290/160 мм рт. ст., раздражительность, рассеянное внимание и «провалы в памяти» (на службе бывает не сдержан, но амнезирует такие эпизоды; не помнит, как попал в дорожно-транспортное происшествие накануне настоящего заболевания: «Почувствовал жужжание в голове, затем „отключился“, пришел в себя после того, как не справился с управлением и „врезался в будку“»).

Отягощен сосудистый анамнез – отец умер в возрасте 61 года от аневризмы сердца, у матери 79 лет – АГ. Впервые высокое АД зарегистрировано 11 лет назад, в возрасте 39 лет, случайно (на медосмотре). Гипертензия плохо поддается коррекции, сам больной

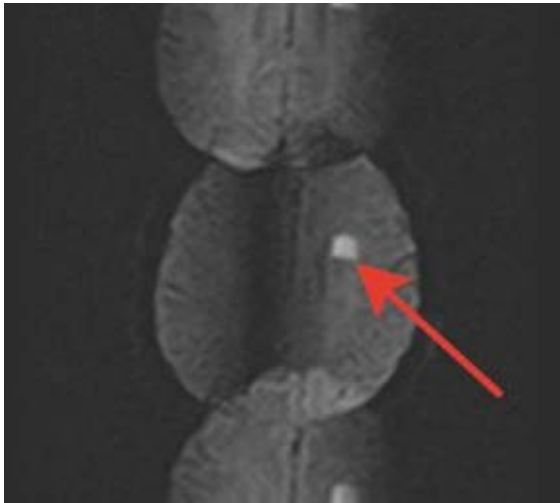


Рис. 1. МРТ ГМ, режим DWI: в левой гемисфере – очаг гиперинтенсивного сигнала (семиовальный центр)

Fig. 1. MRI, DWI mode: infarction in the left semioval center

ее «не ощущает», приверженность к лечению низкая. Два года назад лечился в неврологическом отделении «в связи с гипертоническим кризом», диагноза не помнит. Настоящая госпитализация экстренная, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, ввиду развившихся утром после сна онемения и слабости в правой руке и изменения речи (стала нечеткой, «смазанной»). Бригадой скорой медицинской помощи зарегистрировано АД=280/160 мм рт. ст., глюкоза крови – 5,8 ммоль/л. Динамика положительная: АД стабилизировалось, слабость и онемение в правой руке регрессировали, в связи с чем дифференциальный диагноз проводили с ТИА.

Объективно: состояние удовлетворительное. Ожирение (рост – 176 см, вес – 110 кг). В стационаре АД колебалось в пределах 200/120 – 140/90 мм рт. ст.; пульс = 68–72 уд./мин. Сознание ясное, поведение спокойное, речь не изменена. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Нарушена память на биографические события: с трудом вспомнил, когда впервые выявлено повышение АД и сроки последней госпитализации, названия антигипертензивных препаратов, принимать которые забывает; сообщил, что обследовался на предмет патологии почек, но сроков и диагноза назвать не смог. Эмоционально лабилен. Краниальные нервы: легкий правосторонний центральный прозопапарез. Грубые рефлексы орального автоматизма (губной, Маринеску – Родовичи с двух сторон). Парезов нет. Мышечный тонус в руках обычный, в ногах – снижен. Анизорефлексия по шахматному типу: с рук S>D, с ног – D>S. Пирамидных кистевых и стопных знаков нет. Четких чувствительных расстройств нет. В позе Ромберга устойчив, гиподиодохокинез справа. Функция тазовых органов не страдает.

Обследование: СКТ ГМ – расширены задние рога боковых желудочков, лейкоареоз, признаки атеросклероза сосудов головного мозга. Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи – в пределах референсных значений. ЭКГ – ритм синусовый с ЧСС 74 уд./мин, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево, рубцовые изменения в передне-перегородочной области, гипертрофия левого желудочка. УЗИ брахиоцефальных сосудов (УЗИ БЦС) – атеросклероз: справа стеноз общей сонной артерии (ОСА) в бифуркации 30 %, внутренней сонной артерии (ВСА) в устье 40 %, слева стеноз в устье ВСА 55 %. ЭЭГ – умеренные дизрегуляторные изменения биоэлектрической активности (БЭА), без патологической и эпилептиформной активности. СКТ ГМ + БЦС МСКТ-АГ с контрастированием ультравистом: справа в начальном отделе ВСА – смешанная атеросклеротическая бляшка (АСБ) со стенозированием до 40 %, на уровне C2 – S-образный кинкинг; слева в устье ВСА – крупная частично кальцинированная АСБ со стенозированием до 55 %; ход и диаметр ПА до интракраниального сегмента значительно не нарушен, патологических изменений базилярной артерии не выявлено. Нейрохирург: в связи со стенозом левой ВСА до 55 % рекомендовано плановое оперативное лечение. МРТ ГМ: в левой гемисфере в режиме DWI – 2 очага гиперинтенсивного сигнала (в семиовальном центре и перивентрикулярно в проекции заднего рога бокового желудочка мозга); субкортикально, перивентрикулярно и в правой ножке мозга – множественные очаги гиперинтенсивного сигнала по T2, FLAIR, размерами от 2 до 14 мм, умеренные проявления лейкоареоза II степени по Fazekas (рис. 1–4); задние рога боковых желудочков умеренно расширены, субарахноидальные пространства не расширены; утолщение слизистой правой гайморовой пазухи как проявление хронического воспаления. **Заключение:** МР-признаки ОНМК по ишемическому типу в левой гемисфере на фоне сосудистой лейкоэнцефалопатии.

Рис. 2. МРТ ГМ, режим DWI: в левой гемисфере – очаг гиперинтенсивного сигнала перивентрикулярно в проекции заднего рога бокового желудочка мозга

Fig. 2. MRI, DWI mode: infarction in the area of the left lateral ventricle

Медицинский психолог: нарушения умственной работоспособности отрицает; жалуется на повышенную тревогу, которую связывает с «нервной» работой и обучением дочери 21 года за границей, дрожь в правой кисти. В общении стремится доминировать. Установка на экспериментально-психологическое



Рис. 3. МРТ ГМ, режим Т2 (коронарный срез): субкортикально – очаг гиперинтенсивного сигнала

Fig. 3. MRI GM, mode T2 (coronal section): subcortical infarction

исследование не сформирована, объясняет собственную неуспешность озабоченностью бытовыми проблемами; отказывается от работы, сначала обещенная предложенные задания, затем пояснил, что вернется к обследованию, когда «порешает проблемы». На вопросы отвечает не по существу, избирательно, не откровенен, в основном – рационализирует часто возникающие в ходе общения противоречия. Речь немного невнятная, в высоком темпе, импрессивная речь не нарушена. Паравербальное сопровождение с признаками тревожного возбуждения, суетливости. Озабочен состоянием своего здоровья, настаивает на ангиохирургическом лечении. Увеличен период вработываемости. Инструкции принимает с 2–3 предъявлений, опираясь на внешнюю речь, в процессе работы становится более продуктивным. При нарастании субъективной сложности предложенных заданий увеличивается число оценочных комментариев. Темп чтения замедлен в сравнении с темпом речи. Письмо с регуляторными нарушениями, трудностями включения в выполнение, литеральными параграфами (возможно, легкие нарушения по динамическому типу). Характеристики внимания, в первую очередь, способность к концентрации, выражено снижены, работает без ошибок, но крайне медленно. Память не нарушена, высокие показатели запоминания как вербальной, так и образной информации. При исследовании мышления ответы концептуального уровня перемежаются эгоцентрическими ответами, при напряжении – соскальзывание на перечисление различий с возможностью коррекции, самостоятельно формулирует обобщающие категории. Кинестетический праксис: трудности включения в задание, поиск позы, перебор пальцев, зрительный контроль. Динамический праксис (КРЛ): неудержание и грубое упрощение программы с простыми

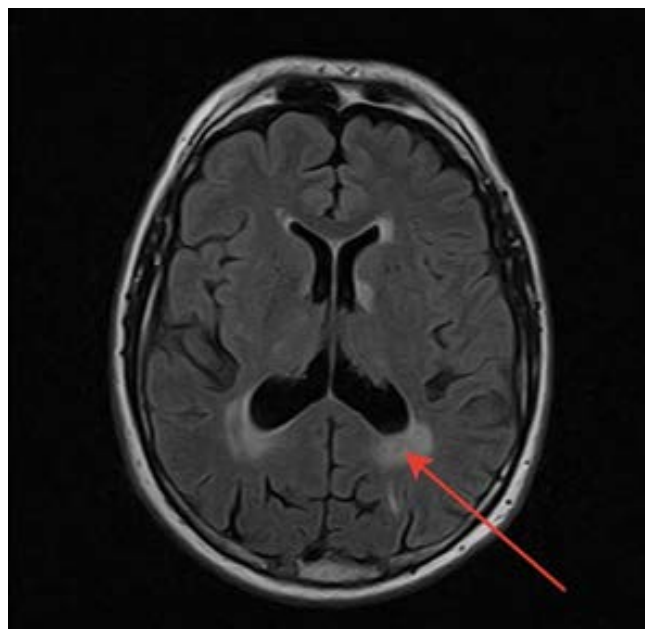


Рис. 4. МРТ ГМ, режим FLAIR: стрелкой указан ЛИ, который в режиме FLAIR на фоне умеренного лейкоареоза II степени по Fazekas не определяется

Fig. 4. MRI GM, FLAIR mode: lacunar stroke, which is not detected in leukoaraiosis

персеверациями. Графическая проба «Заборчик»: быстрое расподобление элементов, наличие «площадок», через 4–5 элементов – отказ от работы. Критика к качеству собственных достижений снижена. Срисовывание трехмерных объектов – признаки графического органического симптомокомплекса, объективно – тремор правой кисти, неточности в передаче дерева, пропуск звена забора, легкие ошибки аналитической (левополушарной) стратегии. Конструктивный праксис (кубики Кооса) – нарушена организация (программирование) деятельности, нужные детали ищет перебором, «не замечает» нужной комбинации, способен принять помощь, первичных нарушений конструктивного праксиса нет. Критика к качеству собственных достижений недостаточная.

Заключение. Выявлены: 1) синдром кинестетической и динамической апраксии; 2) регуляторные расстройства в виде нарушений контроля и динамики высших психических функций, псевдоамнезии; 3) умеренные нейродинамические нарушения по глубинному типу с явлениями брадипсихии, низкой продуктивностью деятельности; 4) в эмоционально-личностной сфере – признаки неврозоподобного расстройства. Указанные нарушения высших психических функций, динамики психической деятельности и личности указывают на дисфункцию теменных отделов левого полушария, префронтальных отделов и прилегающих субкортикально-стволовых структур.

Таким образом, развитие онемения и слабости в правой руке в сочетании с дизартрией на фоне гипертонической болезни III ст., с tandemным атеростенозом мозговых артерий (справа стеноз ОСА в бифуркации 30 %, ВСА – в устье, 40 %, слева стеноз в устье ВСА 55 % крупной частично кальцинированной АСБ); результаты нейровизуализации (в левой гемисфере 2 «свежих» очага ишемии, множество «старых» – субкортикально,

перивентрикулярно, 1 – в правой ножке мозга, размерами от 2 до 14 мм); негрубые неврологические симптомы (онемение и слабость в правой руке, гиподиодохокинез справа, дизартрия) позволяют диагностировать малые (лакунарные) инфаркты – «немой» в бассейне левой задней мозговой артерии и в бассейне левой СМА с синдромом «дизартрия – неловкая рука», развившиеся с интервалом в сутки.

Клиническое наблюдение 2. Пациент П., 44 лет, частный предприниматель.

Жалобы на слабость и онемение в левых конечностях; нарушение речи (заикается, трудно произносить слова); периодическое сокращение мышц брюшного пресса; снижение памяти; ухудшение зрения; нестабильное АД с подъемами до 220/120 мм рт. ст.

Отягощен сосудистый анамнез: отец из многолетней семьи, в которой 11 из 13 детей умерли в возрасте до 54 лет от заболеваний сердца и сосудов. Отец больного страдал АГ и умер от инсульта в 46 лет, младший брат, также страдавший АГ, умер от инсульта в 40 лет.

Пациент ранее занимался восточными единоборствами; перенес множество травм – сотрясение головного мозга (2005), ранения – ножевые (1988, 1994) и пулевые (1993). После 30 лет начал полнеть. Страдает АГ, приверженность к лечению отсутствует. Ранее не заикался. Амбидекстр, сведениями о левшестве в семье не располагает. Вредные привычки отрицает.

Заболел остро – появились слабость и онемение в левых конечностях, госпитализирован в экстренном порядке, из стационара выписан на 5-е сутки «по семейным обстоятельствам». Отмечает хорошее восстановление – полный регресс неврологических симптомов в течение двух недель. Через три недели, на фоне высокого АД (240/140 мм рт. ст.), снова развились слабость и онемение в левых конечностях, изменилась речь («стал заикаться»), появились непроизвольные сокращения мышц брюшной стенки. Госпитализирован повторно.

Объективно: состояние удовлетворительное. Ожирение алиментарно-конституциональное (рост – 171 см, вес – 124 кг). Гиперстеник, шея короткая, лицо гиперемировано, на коже век – холестеатомы. АД=210/110 – 140/90 мм рт. ст., пульс аритмичный. Сознание ясное, поведение спокойное. Негрубые когнитивные и эмоционально-волевые расстройства. Речь односложная, заикание. Периодически – сокращения мышц диафрагмы и брюшной стенки. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Краниальные нервы: левосторонняя гемианопсия; установочный нистагм при взгляде влево, левосторонний центральный прозопапарез. Рефлексы орального автоматизма. Левосторонний гемипарез до 4 баллов с легким повышением мышечного тонуса, нерезким оживлением сухожильных и периостальных рефлексов, брюшные кожные рефлексы низкие, S<D. Двусторонние патологические кистевые знаки с преобладанием слева. Гипалгезия по гемитипу слева, «ошибки» при тестировании глубокой чувствительности в пальцах левой кисти. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно. Функция тазовых органов не страдает. Легкая вегетативная дисфункция.

Обследование: СКТ ГМ (дважды) – желудочки нормальных размеров, субарахноидальные пространства диффузно расширены. МРТ ГМ не выполнена ввиду превышения габаритов пациента. ЭКГ – ЭОС нормальная, гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренные изменения в миокарде, дважды зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий с ЧСС 65–13/мин, 136–68/мин, со спонтанным восстановлением ритма. УЗИ БЦС – атеросклероз: справа стеноз ОСА в бифуркации 20–25 %, ВСА в устье 25–30 %; слева стеноз ОСА в бифуркации 25–30 %, ВСА в устье 45–50 %, признаки экстравазальной компрессии правой ПА в сегменте V2–V3 с формированием дефицита кровотока на интракраниальном уровне. УЗИ почек – без особенностей, данных за гемодинамически значимый стеноз почечных артерий не выявлено. Холтеровское мониторирование ЭКГ – за 24 ч зарегистрирован синусовый ритм общей продолжительностью 14 ч 50 мин (63,3 %), ритм фибрилляции предсердий общей продолжительностью 8 ч 50 мин (36,7 %), максимальная продолжительность эпизода фибрилляции предсердий составила 5 ч 28 мин во время ночного сна; колебания ЧСС синусового ритма 50–140 уд./мин, колебания ЧСС на фоне фибрилляции предсердий – 54–158 уд./мин; эктопическая активность представлена наджелудочковой экстрасистолой (обычной и с аберрантным проведением), всего 189/сутки. УЗИ сердца – атеросклероз аорты, дилатация левого предсердия, недостаточность митрального клапана и трикуспидального клапана I ст., удовлетворительная глобальная сократительная способность миокарда при повышенной насосной функции сердца, диастолическая дисфункция по I типу, гипертрофия миокарда левого желудочка. ЭЭГ – умеренные дизрегуляторные общемозговые изменения вследствие преобладания активирующих влияний срединно-стволовых структур (десинхронный III тип ЭЭГ); признаков межполушарной асимметрии, очагов патологической и эпилептиформной активности не обнаружено. *Логoped:* выявлен речевой дефект средней степени выраженности в виде спастико-паретической дизартрии, спастико-ригидной дизартрии, органического заикания (заикание артикулярно-голосодыхательной формы, клонико-тонического типа, выраженное в средне-легкой степени; тип судорог клонико-тонический; локализация судорог: судороги дыхательного аппарата – экспираторная, судороги голосового аппарата – смыкательная голосовая, судороги артикулярного аппарата – смыкательная губная, судорожный подъем корня и кончика языка, нижнечелюстная; стадия судорог – инициальная). *Медицинский психолог:* нарушения нейродинамики по глубинному типу, легкие нарушения динамического фактора и регуляторных функций (о причинах снижения способности к абстрагированию достоверно судить не представляется возможным из-за отсутствия динамического наблюдения, данные особенности могут быть связаны как с поражением префронтальной области, так и существовать преморбидно, в связи с отсутствием у обследуемого навыка систематической интеллектуальной деятельности). Выявлены признаки дисфункции лобной области коры головного мозга

и прилегающих субкортикально-стволовых структур. Что касается стороны поражения, то нельзя исключить парциальное распределение высших психических, в том числе речевых функций в левом и правом полушариях, наличие «дополнительных речевых зон», поэтому имеющиеся дисфазические явления в экспрессивной речи могут быть обусловлены правополушарным сосудистым очагом.

Таким образом, клинико-анамнестически и по данным исследования неврологического статуса, у больного имеют место повторные ишемические инсульты, развившиеся с интервалом в три недели на фоне гипертонической болезни III ст., с tandemным атеростенозом мозговых артерий (справа стеноз ОСА в бифуркации 20–25 %, ВСА в устье 25–30 %, слева стеноз ОСА в бифуркации 25–30 %, ВСА в устье 45–50 %), ИБС: непрерывно рецидивирующая форма фибрилляции предсердий; бассейн правой задней мозговой артерии (таламо-коленчатые ветви правой задней мозговой артерии) с формированием лакунарных инсультов в области внутренней капсулы и таламуса, базальных ганглиев; сенсомоторный гемисиндром, миоклонии дыхательного, голосового и артикулярного аппарата, левосторонняя гемианопсия.

Несмотря на различия в возрасте пациентов (44 года – молодой и 50 лет – средний), клинико-анамнестические особенности обоих случаев схожи и представлены ниже:

- 1) отягощенный семейный сосудистый анамнез;
- 2) злокачественная АГ в сочетании с tandemным атеростенозом мозговых артерий, а во втором случае – еще и ИБС с непрерывно рецидивирующей формой фибрилляции предсердий;
- 3) поражение органов-мишеней – ГМ (повторные ЛИ) и сердца;
- 4) наличие негрубых когнитивных и эмоционально-волевых расстройств, затрудняющих ведение пациентов и в перспективе негативно влияющих на исход заболевания.

Оба пациента были направлены на плановое обследование и лечение в Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии г. Хабаровска.

Выделяют два основных механизма развития ЛИ – микроангиопатия вследствие гипертонической болезни (тяжелые плазморагии, фибриноидный некроз стенок артерий, облитерирующий гиалиноз и склероз соудистых стенок, образование милиарных аневризм, пристеночных тромбов, кровоизлияний) и пролиферация внутренней оболочки перфорантных артерий на фоне системного атеросклеротического процесса.

Ряд авторов [8, 10, 17] считают одной из самых частых причин ЛИ эшелонированное поражение экстра- и интракраниальных артерий. В этих случаях механизмом развития ЛИ является сосудисто-мозговая недостаточность на фоне стеноокклюзирующего процесса брахиоцефальных артерий. Существует точка зрения о возможности эмболии в перфорантные артерии из кардиального (инфекционный эндокардит) или артериального источников.

В представленных нами клинических наблюдениях причины развития ЛИ гетерогенны. В первом случае имело место сочетание злокачественной АГ

с tandemным атеростенозом мозговых артерий, во втором – злокачественной АГ, tandemного атеростеноза и ИБС с непрерывно рецидивирующей формой фибрилляции предсердий. Такие случаи патологии церебрального микроциркуляторного русла вследствие неконтролируемой АГ в сочетании с tandemными стенозами экстра- и интрацеребральных артерий протекали наиболее неблагоприятно – с развитием множественных ЛИ (27,78 %), нередко «немых». Это способствовало формированию когнитивных расстройств – подкорковой сосудистой деменции – и затрудняло курацию пациентов вследствие отсутствия у них приверженности к лечению.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что ЛИ чаще встречались у лиц среднего (зрелого) возраста, страдавших АГ в сочетании с ожирением. Клинически доминировал сенсомоторный гемисиндром – гемипарез в сочетании с гемианестезией. В случаях множественных ЛИ мы наблюдали более редкие расстройства – бульбарный синдром с анартрией при двустороннем поражении колена внутренней капсулы или гиперкинетический синдром с миоклониями дыхательного, голосового и артикулярного аппарата.

Преобладало правополушарное поражение с локализацией очагов во внутренней капсуле, редко страдал таламус. Множественные ЛИ были зарегистрированы в 27,78 % случаев, в том числе у пациентов с tandemными атеростенозами церебральных артерий.

Подтверждено, что КТ мало пригодна для выявления ЛИ, в то время как МРТ в DWI-режиме позволяет обнаружить мелкие очаги ишемического поражения ГМ. В то же время глобальное бремя ожирения делает актуальной проблему нейровизуализации ЛИ у пациентов с избыточной массой тела.

Надеемся, что представленные клинические наблюдения будут способствовать расширению знаний врачей различных специальностей о ЛИ. А тщательный сбор жалоб и анамнеза, а также клинико-инструментальное обследование с использованием нейровизуализации (МРТ ГМ в DWI-режиме) позволят повысить качество оказания медицинской помощи населению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Chaudhary D, Abedy V, Li J, Schirmer CM, Griessenauer CJ, Zand R. Clinical risk score for predicting recurrence following a cerebral ischemic event // *Front Neurol.* 2019; (10):1106. Doi: 10.3389/fneur.2019.01106.
2. Brainin M., Feigin V. L., Norrving B. et al. от имени Совета директоров Всемирной организации по борьбе с инсультом. Декларация по глобальной первичной профилактике инсульта и деменции Всемирной организации по борьбе с инсультом // *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 5–10. [Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Ouriques Martins ShC, Hankey GJ, Hachinski V., on behalf of the World Stroke Organization Board of Directors [The World Stroke Organization's Declaration for worldwide primary stroke and dementia prevention]. *Annals*

of clinical and experimental neurology. 2020;14(3):5–10. (In Russ.)). Doi: 10.25692/ACEN.2020.3.1.

3. Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шахпаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 288 с. [Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. Chronic vascular diseases of the brain. Moscow, GEOTAR-Media, 2018:288. (In Russ.)].

4. Клиническая нейрогеронтология. Медицинские и биологические аспекты / под ред. проф. С. В. Лобзина, проф. В. И. Головкина. – СПб., 2021. – 224 с. [Clinical neurogerontology. Medical and biological aspects / eds by prof. SV Lobzin, prof. VI Golovkin. SPb., 2021:224. (In Russ.)].

5. Washida K, Hattori Y, Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate // *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6176. Doi: 10.3390/ijms20246176.

6. Liu Q, Radwanski R, Babadjouni R, Patel A, Hodis DM, Baumbacher P, Zhao Z, Zlocovic B, Mack WJ. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(2):240–250. Doi: 10.1177/0271678X17743670.

7. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications // *Lancet Neurology*. 2019;18(7):684–696. Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.

8. Верецагин Н. В., Моргунов А. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 1997. – 288 с. [Vereshchagin NV, Morgunov AA, Gulevskaya TS. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow, Medicine, 1997:288. (In Russ.)].

9. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. – М., 2001. – 327 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. Cerebral ischemia. Moscow, 2001:327. (In Russ.)].

10. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, Т. С. Гулевская, М. Ю. Максимова, В. А. Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с. [Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. Cerebrovascular disorders: diagnosis, treatment, prevention. Moscow, MEDpress-inform, 2016:536. (In Russ.)].

11. Мякотных В. С., Остапчук Е. С., Сиденкова А. П. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. – М.: Триумф, 2020. – 291 с. [Myakotnykh VS, Ostapchuk ES, Sidenkova AP. Age and gender aspects of cerebrovascular pathology and cognitive disorders. Moscow, Triumph, 2020:291. (In Russ.)].

12. Лукачер Г. Я., Махова Т. А. Неврологические проявления алкоголизма. – М.: Медицина, 1989. – 272 с. [Lukacher GYa, Makhova TA. Neurological manifestations of alcoholism. Moscow, Medicine, 1989:272. (In Russ.)].

13. Джеймс Ф. Тул. Сосудистые заболевания головного мозга: рук. для врачей / пер. с англ.; под ред. акад. РАМН Е. И. Гусева, проф. А. Б. Гехт. – 6-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с. [James F. Toole. Vascular diseases of the brain: guide for Physicians / eds by acad. RAMS EI Gusev, prof. AB Hecht. 6th ed. Moscow, GEOTAR-Media, 2007:608. (In Russ.)].

14. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт: практическое руководство для ведения больных. – СПб.: Политехника, 1998. – 629 с. [Worlow ChP, Dennis MS, Van Hein J et al. Stroke: A practical guide for patient management. SPb., Polytechnic, 1998:629. (In Russ.)].

15. Максимова М. Ю., Гулевская Т. С. Лакунарный инсульт // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвып. – 2019. – № 8. – С. 13–27. [Maksimova MYu, Gulevskaya TS. Lacunar stroke // *Journal of neurology and psychiatry im. S. S. Korsakov. Special issues*. 2019;119(8. Вып. 2):13–27. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro201911908213.

16. Демин Д. А., Белопасов В. В., Асфандиярова Е. В. и др. «Инсульты-хамелеоны» // Журн. неврологии и пси-

хиатрии. – 2019. – № 4. – С. 72–80. [Demin DA, Belopassov VV, Asfandiayrova EV, Zhuravleva EN, Mintulaev IS, Nikolaeva EV. «Stroke chameleons» // *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2019;119(4):72–80. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro201911904172.

17. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления) / Ю. Л. Шевченко, М. М. Одинак, А. Н. Кузнецов, А. А. Ерофеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Kuznetsov AN, Erofeev AA. Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke (physiological mechanisms and clinical manifestations). Moscow, GEOTAR-Media, 2006:272. (In Russ.)].

Информация об авторах

Захарычева Татьяна Адольфовна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Дальневосточный государственный медицинский университет, врач-невролог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница имени профессора О. В. Владимирцева», г. Хабаровск, Россия, e-mail: dolika@inbox.ru, ORCID 0000-0002-8520-6133.

Широкова Александра Сергеевна – канд. мед. наук, врач-невролог, КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» Министрства здравоохранения Хабаровского края «Вивея», г. Хабаровск, Россия, e-mail: a.s.shirokova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2258-6159.

Поляков Антон Германович – врач-рентгенолог, зав. рентгенологическим отделением № 2, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница имени профессора О. В. Владимирцева», г. Хабаровск, Россия, e-mail: anton_polyakov@bk.ru, ORCID: 0000-0002-8006-7314.

Яицкая Елена Олеговна – медицинский психолог неврологического отделения для больных с ОНМК с палатой РИТ РЦЛ, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница имени профессора О. В. Владимирцева», г. Хабаровск, Россия, e-mail: Kkb2_khv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6701-1001.

Чекурина Светлана Леонидовна – логопед неврологического отделения для больных с ОНМК с палатой РИТ РЦЛ, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница имени профессора О. В. Владимирцева», г. Хабаровск, Россия, e-mail: Kkb2_khv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1193.

Authors information

Zakharycheva Tatyana A. – PhD in Medsin, professor, professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, neurologist, Regional Clinical hospital named after professor O. V. Vladimirtsev, Khabarovsk, Russia, e-mail: dolika@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-8520-6133.

Shirokova Alexandra S. – PhD Candidate in Medsin, neurologist, KGBUZ «Consultative and Diagnostic Center» of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory «Viveya», Khabarovsk, Russia, e-mail: a.s.shirokova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2258-6159.

Polyakov Anton G. – radiologist, head of the radiological department № 2 Regional Clinical hospital named after professor O. V. Vladimirtsev, Khabarovsk, Russia, e-mail: anton_polyakov@bk.ru, ORCID: 0000-0002-8006-7314.

Yaitskaya Elena O. – medical psychologist of the neurological department for patients with stroke with the RIT ward of the Regional Center for Clinical Hospital named after Professor O. V. Vladimirtsev, Khabarovsk, Russia, e-mail: Kkb2_khv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6701-1001.

Chekurina Svetlana L. – speech therapist of the neurological department for patients with stroke with the RIT ward of the Regional Center for Clinical Hospital named after Professor O. V. Vladimirtsev, Khabarovsk, Russia, e-mail: Kkb2_khv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1193.

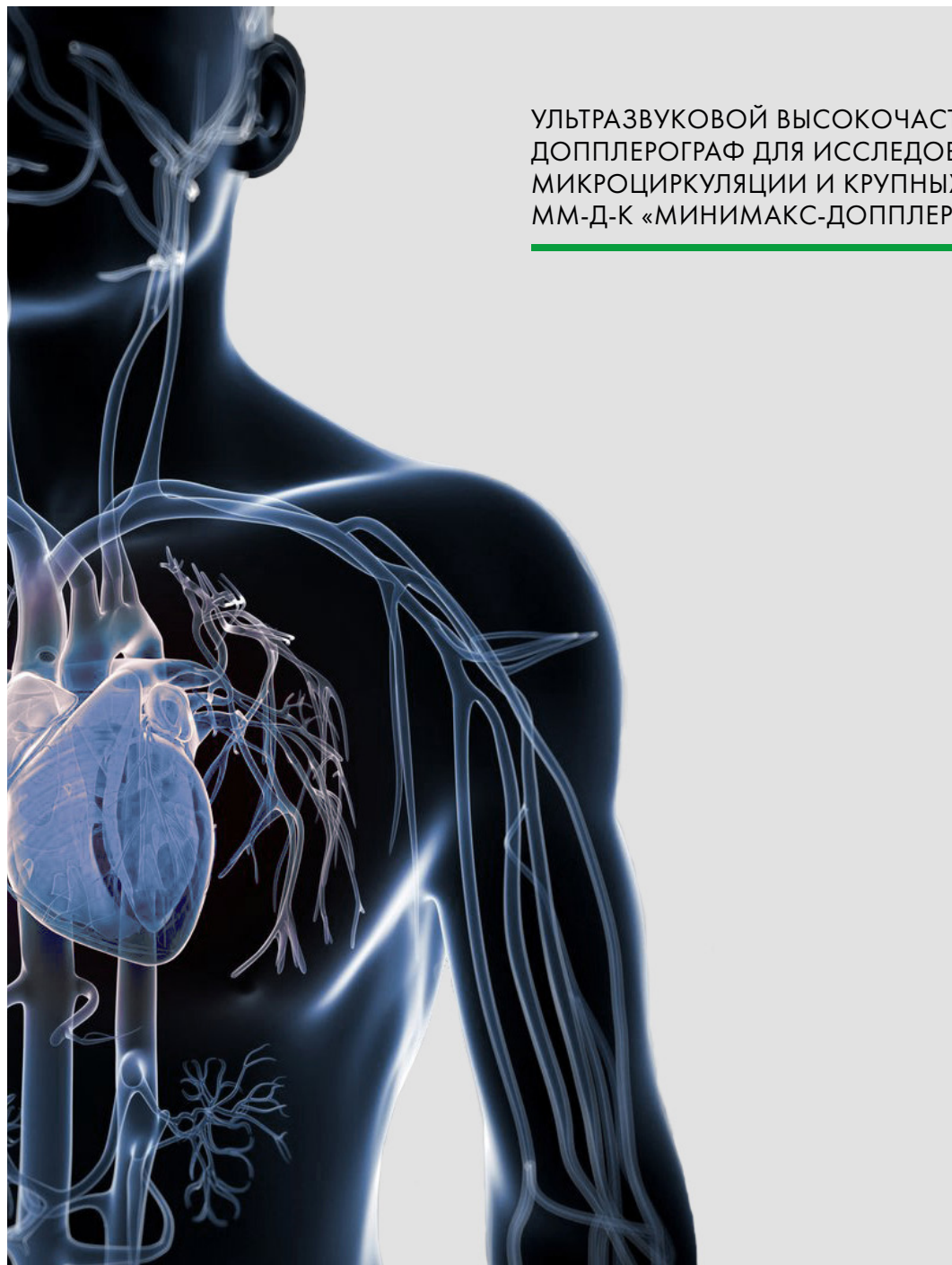
17 декабря 2022 г. исполняется 85 лет заслуженному деятелю науки, профессору Николаю Николаевичу Петрищеву



Профессор Н. Н. Петрищев – один из ведущих специалистов в области патофизиологии микроциркуляции, гемостаза и лазерной медицины. Под его руководством получены новые данные о механизмах тромборезистентности сосудов, выявлены типовые нарушения тромбогенных свойств сосудов при различных патологических процессах, обосновано положение о роли дисфункции эндотелия при различной патологии сердечно-сосудистой системы и других заболеваниях. Исследования, проведенные им совместно с сотрудниками клинических кафедр, послужили основой для совершенствования методов диагностики и коррекции нарушений микроциркуляции и гемостаза при ряде заболеваний. Им опубликовано более 300 научных и методических работ, а также несколько монографий. Большой интерес к проблемам нарушений микроциркуляции и органного кровотока, перспективная направленность исследований, проводимых в различных лабораториях страны, вызвали необходимость создания специализированного издания, что было осуществлено благодаря большому научному и организационному опыту Н. Н. Петрищева, который в 2002 г. стал основным инициатором создания журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция». В течение 20 лет Николай Николаевич был главным редактором журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» и в настоящее время продолжает активное участие в работе журнала как член редколлегии.

Редакция журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» от всего сердца поздравляет Николая Николаевича с юбилеем, искренне желает крепкого здоровья, новых творческих свершений, профессионального и жизненного долголетия!

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.

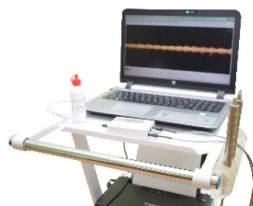
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Диагностика микроциркуляции одновременно с традиционной доплерографией.

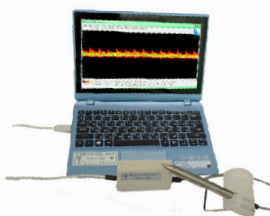
Исследование микроциркуляторного тканевого кровотока выводит общую диагностику кровоснабжения на иной качественный уровень, что дает врачам возможность коррекции фармакологического, физиотерапевтического, хирургического лечения, а также динамического контроля в условиях реанимации.



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

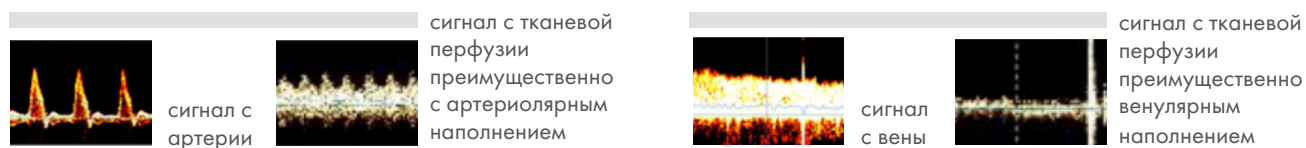


СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ



ХИРУРГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ

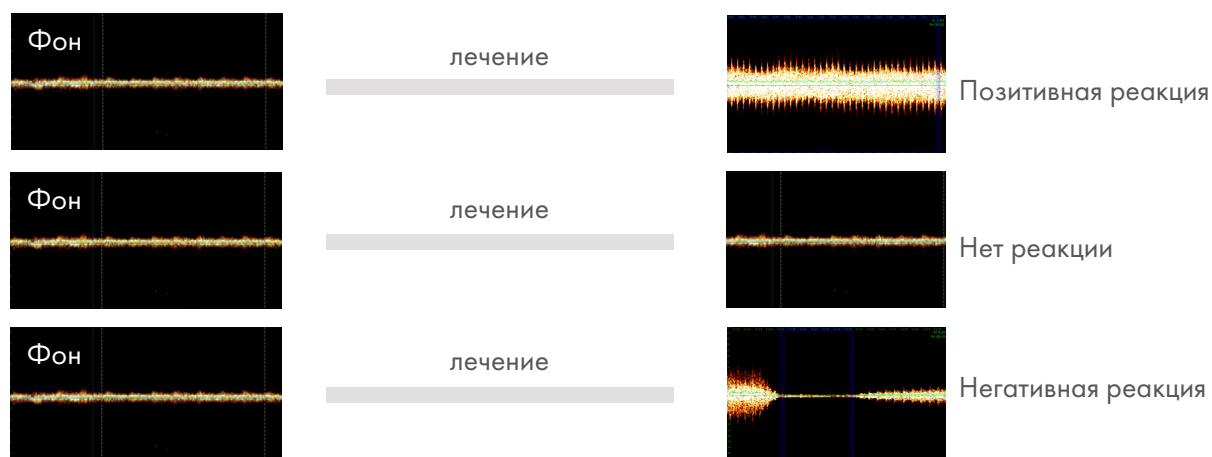
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГИ В ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ



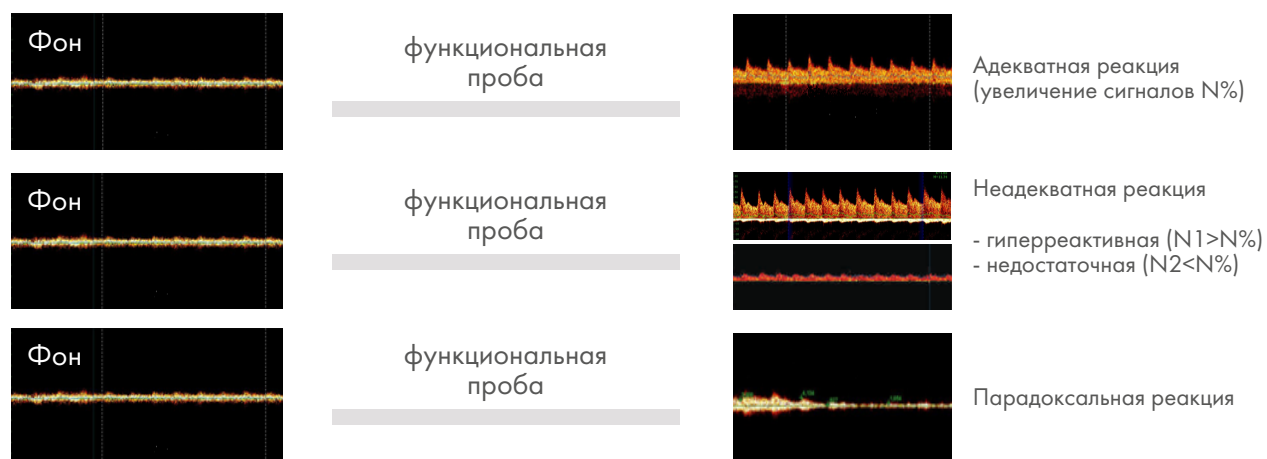
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, НЕ ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГОВ В ТРАДИЦИОННОЙ УЗДГ



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.

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 01.02.2022 г.:

- 1.5.5 – Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.5 – Физиология человека и животных (биологические науки);
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.15 – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20 – Кардиология (биологические науки);
- 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.24 – Неврология (медицинские науки);
- 3.3.1 – Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.3 – Патологическая физиология (биологические науки);
- 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки).

С 28.12.2018 г.:

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.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 соответствии 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 01.02.2022:

- 1.5.5 – Pathological Physiology (Medical Sciences);
- 1.5.5 – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.1.9 – Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.15 – Cardiovascular Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.18 – Internal Medicine (Medical Sciences);
- 3.1.20 – Cardiology (Biological Sciences);
- 3.1.20 – Cardiology (Medical Sciences);
- 3.1.24 – Neurology (Medical Sciences);
- 3.3.1 – Human Anatomy (Medical Sciences);
- 3.3.3 – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.3.3 – Pathological Physiology (Medical Sciences).

From 28.12.2018:

- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences).

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. Manuscript requirements. We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document. 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