



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 22

2023

№ 2 (86)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

**Фастаковский В. В., Киреев К. А., Фокин А. А.,
Фастаковская К. С.**

Становление и эволюция хирургических методов
лечения стабильной ишемической болезни сердца
и острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

4

**Fastakovskiy V. V., Kireev K. A., Fokin A. A.,
Fastakovskaya K. S.**

Formation and evolution of surgical methods
for treatment of stable coronary heart disease
and acute myocardial infarction (review of literature)

Киселева Т. Н., Луговкина К. В., Макухина В. В.
ОКТ-ангиография переднего отдела глаза
в оценке микроциркуляции
при офтальмопатологии

11

Kiseleva T. N., Lugovkina K. V., Makukhina V. V.
Optical coherence tomography angiography
of the anterior segment of the eye in the assessment
of microcirculation in ocular pathology

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Скедина М. А., Ковалева А. А., Мануйлов В. М.
Исследование реакции микроциркуляторного
русла на кислородно-гелиевую терапию методом
высокочастотной ультразвуковой доплерографии
у пациентов с COVID-19

16

Skedina M. A., Kovaleva A. A., Manuilov V. M.
Study of the response of the microvascular bed
to oxygen-helium therapy using high-frequency
Doppler ultrasound in patients with COVID-19

**Можаровский К. В., Ахметов В. В., Гапизов М. С.,
Шилов Р. В., Черникова Ю. В., Тарасова П. А.,
Дуданов И. П.**

Оценка эффективности эндартерэктомии из наружной
сонной артерии у больных с окклюзией внутренней
сонной артерии

28

**Mozharovskiy K. V., Akhmetov V. V., Gapizov M. S.,
Shilov R. V., Chernikova Yu. V., Tarasova P. A.,
Dudanov I. P.**

Evaluation of the efficiency of endarterectomy
from the external carotid artery in patients
with internal carotid artery occlusion

**Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д.,
Сидорович Р. Р., Степанова Ю. И., Ахремчук А. И.,
Змачинская О. Л.**

Нарушения кислородтранспортной функции крови,
показателей гемостаза и функционального состояния
эндотелия у пациентов с разорвавшимися
артериальными аневризмами и развитием отсроченной
церебральной ишемии

34

**Nechipurenko N. I., Pashkovskaya I. D.,
Sidorovich R. R., Stepanova Y. I., Ahremchuk A. I.,
Zmachinskaya O. L.**

The disorders in blood oxygen transport function,
indicators of hemostasis and endothelium functional
state in patients with ruptured arterial aneurysms and the
development of delayed cerebral ischemia

**Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Соловьева Л. Н.,
Мельникова Е. В.**

Сравнение мультидисциплинарных способов
использования Международной классификации
функционирования (МКФ) в бумажной и электронной
формах у пациентов с острым нарушением мозгового
кровообращения

44

**Shmonin A. A., Maltseva M. N., Soloveva L. N.,
Melnikova E. V.**

Comparison of multidisciplinary use of the International
Classification of Functioning (ICF) in paper and
electronic forms for patients with acute stroke

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Зыков В. А., Крылова И. Б., Тучина Т. П.,
Галагудза М. М.**

Сравнительное изучение сахароснижающего
и кардиопротекторного действия агониста
глюкагоноподобного пептида-1 эксенатида, инсулина
и их сочетанного применения в острой фазе ишемии/
реперфузии миокарда у крыс с экспериментальным
диабетом 2-го типа

51

**Zykov V. A., Krylova I. B., Tuchina T. P.,
Galagudza M. M.**

Comparative study of the hypoglycemic and
cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1
receptors agonist exenatide, insulin and their combined
use in myocardial ischemia/reperfusion injury
in rats with experimental type 2 diabetes

Клинический случай

**Кузнецова А. С., Киреев К. А., Генкель В. В.,
Фастаковский В. В., Русанова С. А., Трейгер Г. А.**

Трудности ведения пациента с острым инфарктом
миокарда, тяжелой анемией и циррозом печени

58

**Kuznetsova A. S., Kireev K. A., Genkel V. V.,
Fastakovsky V. V., Rusanova S. A., Treiger G. A.**

Difficulties of managing a patient with acute myocardial
infarction, severe anemia, and cirrhosis

Сообщения молодых ученых

Черваев А. А., Буцких М. Г., Галагудза М. М.
Механизмы нейрососудистого сопряжения

67

Chervaev A. A., Butskih M. G., Galagudza M. M.
Mechanisms of neurovascular coupling

Правила для авторов

78

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),
T. N. Kiseleva (Moscow, 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 Бриль 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. м. н., профессор Киселева Т. Н. (Москва),
д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д. м. н., профессор Милоков 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 № 77-90-25

Подписано в печать: 25.05.2023 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 193.

УДК 616.127-036.12+616.127-005.4]-089.844

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-4-10

В. В. ФАСТАКОВСКИЙ², К. А. КИРЕЕВ¹, А. А. ФОКИН^{1, 2},
К. С. ФАСТАКОВСКАЯ²

Становление и эволюция хирургических методов лечения стабильной ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

¹ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“, г. Челябинск, Россия 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Доватора, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
E-mail: Vfastakovskiy@gmail.com

Статья поступила в редакцию 27.11.22 г.; принята к печати 24.03.23 г.

Резюме

В настоящее время в коронарной хирургии применяются два способа венечной реваскуляризации – чрескожные коронарные вмешательства и коронарные шунтирования. Технические возможности позволяют использовать их как для лечения хронической ишемической болезни сердца, так и в хирургии острых инфарктов миокарда.

Становление кардиохирургического и эндоваскулярного направлений прошло два основных этапа. Первый заключался в разработке и совершенствовании самой методики, второй – в создании стандартов и рекомендаций, регламентирующих лечение ишемической болезни сердца, основываясь на опыте и накопленных результатах. На современном этапе еще большей стандартизации подвергаются отдельные технические аспекты, которые касаются как отбора и подготовки к хирургическому лечению, так и отдельных этапов реваскуляризации.

В статье представлен обзор литературы, посвященный становлению хирургии хронической ишемической болезни сердца и острых инфарктов миокарда в историческом аспекте. Выделены ключевые события, сыгравшие важную роль для развития мировой и отечественной коронарной хирургии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда, маммарно-коронарное шунтирование, аутовенозное шунтирование

Для цитирования: Фастаковский В. В., Киреев К. А., Фокин А. А., Фастаковская К. С. Становление и эволюция хирургических методов лечения стабильной ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-4-10.

UDC 616.127-036.12+616.127-005.4]-089.844

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-4-10

V. V. FASTAKOVSKIY², K. A. KIREEV¹, A. A. FOKIN^{1,2},
K. S. FASTAKOVSKAYA²

Formation and evolution of surgical methods for treatment of stable coronary heart disease and acute myocardial infarction (review of literature)

¹ Hospital «Russian Railways-Medicine», Chelyabinsk, Russia 23, Dovatora str., Chelyabinsk, Russia, 454048

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454092
E-mail: Vfastakovskiy@gmail.com

Received 27.11.22; accepted 24.03.23

Summary

Currently, two methods of coronary revascularization are used in coronary surgery – percutaneous coronary interventions and coronary bypass grafting. Technical capabilities allow using them both for the treatment of chronic coronary heart disease and in surgery for acute myocardial infarction.

The development of cardiosurgical and endovascular areas has gone through two main stages. The first was to develop and improve the methodology itself and the second was to create standards and recommendations governing the treatment of coronary heart disease based on experience and accumulated results. At the present stage, individual technical aspects are subject to even greater standardization, which relate to both the selection and preparation for surgical treatment and individual stages of revascularization.

Keywords: *acute myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, mammary-coronary bypass grafting, autovenous bypass grafting*

For citation: *Fastakovskiy V. V., Kireev K. A., Fokin A. A., Fastakovskaya K. S. Formation and evolution of surgical methods for treatment of stable coronary heart disease and acute myocardial infarction (review of literature). Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(2):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-4-10.*

Одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения являются болезни системы кровообращения (БСК). На сегодняшний день БСК занимают лидирующую позицию среди причин смертности в Российской Федерации [1]. В 2018 г. при общей смертности 1240 на 100 тысяч населения доля кардиоваскулярной патологии составила 46,3 % от общего числа умерших [2]. Превалирующее число пациентов, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, сталкивается с ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом наиболее тяжелые социально-демографические последствия ассоциированы с острыми инфарктами миокарда (ОИМ) [3, 4].

Событиями, обуславливающими развитие острой ишемии миокарда, могут быть внезапные окклюзии венечной артерии или увеличение степени ее стенозирования до критического уровня, вызывающие значимые гемодинамические нарушения в соответствующем коронарном бассейне [5]. Для оказания специализированной помощи при ОИМ требуются своевременные и эффективные мероприятия, направленные на скорейшее восстановление кровообращения в пораженной артерии с учетом особенностей окклюзионно-стенотической патологии [6]. За последние два десятилетия приоритетными стали чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), ввиду соответствия вышеназванным критериям. Доказать клиническую эффективность данной методики помогло фундаментальное исследование 2003 года, проведенное E. C. Keeley et al. При сравнении тромболитической терапии (ТЛТ) и коронарных стентирований последние имели достоверно лучшие объединенные показатели (летальный исход + инсульт + нелетальный инфаркт миокарда) как в ближайшем периоде (4–6 недель), так и при отдаленном наблюдении (до 18 месяцев) [7].

Вопреки доказанной в настоящее время эффективности ЧКВ исторически первым методом восстановления коронарного кровотока при ОИМ был хирургический, и в его развитии можно выделить основные этапы. В середине XX века В. И. Колесов, ныне признанный мировым кардиохирургическим сообществом как основатель направления маммарно-коронарного шунтирования (МКШ), для лечения больных с ОИМ лигировал и пересекал внутреннюю грудную артерию (ВГА), а также проводил блокаду аортального и преаортальных сплетений. Никаких реперфузионных эффектов данная методика не обеспечивала, наблюдался лишь симптоматический анальгезирующий эффект, поэтому команда советского профессора находилась в поисках прямого способа реваскуляризации миокарда [8].

Значимый вклад в развитие хирургического лечения ИБС внес один из виднейших деятелей медицины начала XX века, Нобелевский лауреат и бесспорный

авторитет мировой сердечно-сосудистой хирургии А. Каррель. Им была изобретена и отточена техника сосудистого шва. Однако в экспериментах на собаках ему не удавалось без клинических последствий выполнять коронарные анастомозы после пережатия венечной артерии – в течение нескольких минут развивалась фибрилляция желудочков, что влекло за собой смерть животного. Исходя из этого, им было сделано предположение, что успех формирования коронарного анастомоза может достигаться в том случае, если время пережатия коронарной артерии составит не более 3 минут. Это обстоятельство в значительной степени ограничивало проведение хирургических манипуляций [9].

Вопреки этому кардиохирургия продолжала развиваться. После выполнения в 1953 году каротидной эндартерэктомии всемирно известным хирургом M. De Bakey большие надежды возлагались на венечную эндартерэктомию. Однако всеобщим ожиданиям не суждено было оправдаться по причине частых тромбозов в местах удаления интимы и атеросклеротических бляшек, а также в целом неудовлетворительных результатов. В итоге коронарные эндартерэктомии не нашли широкого применения среди пациентов с хронической ИБС и ОИМ [10].

Важный шаг на пути к прямой реваскуляризации миокарда был сделан основателем отечественной трансплантологии В. П. Демиховым, который путем экспериментов на собаках в 1952 г. добился создания анастомоза между ВГА и передней нисходящей артерией (ПНА) при помощи трубки по методу Э. Пайра [11].

Опираясь на отечественные и мировые эксперименты, а также свой собственный опыт, профессор В. И. Колесов 25 февраля 1964 г. выполнил первое в мире МКШ на работающем сердце, осуществив доступ через левостороннюю торакотомию. Суть операции заключалась в создании анастомоза между левой ВГА и огибающей ветвью левой коронарной артерии по типу конец в бок [12]. Высокая результативность и минимальная инвазивность подарили данной операции всеобщее признание и звание «золотого стандарта». За более чем полувековую историю данная методика не утратила этот статус, и в настоящее время имеет один из наивысших классов и уровней доказательности – I B [13].

Первооткрытия, заложившие основу кардиохирургии и принесшие В. И. Колесову мировую известность, были на удивление многих простыми и оригинальными [14]. Для примера можно взять описанный им случай из клинической практики. При отсутствии возможности проведения коронарографии (КАГ), ориентируясь исключительно на данные электрокардиографии (подъем сегмента ST в передней распространенной области), профессором

было принято решение об экстренном МКШ с ПНА по описанной выше методике. Операция осуществлялась через малотравматичный доступ и без искусственного кровообращения (ИК). Этот подход преследовал те же цели, что и современные интервенционные вмешательства при ОИМ: реваскуляризация инфаркт-связанной венечной артерии путем минимально инвазивной операции в максимально короткие сроки от манифестации острой ишемии миокарда. Анализируя отдаленные результаты проведенных реваскуляризаций при ОИМ, В.И. Колесов получил прекрасные результаты, которые регистрировались в течение 7-летнего наблюдения [15].

Следующей важной вехой развития кардиохирургии стала операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), успешно выполненная 19 октября 1967 г. в условиях ИК аргентинским хирургом R. Favoloro. Это стало возможным благодаря опыту предшествующих операций протезирования правой коронарной артерии (ПКА). Суть метода состояла в резекции пораженного участка венечной артерии и замене его на аутовенозный трансплантат путем наложения анастомозов конец в конец. Современный вид методика приобрела после технически вынужденной имплантации проксимального анастомоза в восходящий отдел аорты. Оценив техническое превосходство предложенной методики и отдаленные результаты, данный подход был признан оптимальным и в скором времени стал еще одним «золотым стандартом» в коронарной хирургии [16].

По мере освоения аутовенозные АКШ стали проводиться у пациентов с ОИМ. Несмотря на небольшое число операций (11 вмешательств за 3 года), R. Favoloro получил опыт, имевший важное значение для развития представлений о возможностях ургентной коронарной хирургии. Пациентам с ОИМ проводились экстренные КАГ, в последующем – КШ. Все операции были разделены по времени оказания помощи с момента возникновения первых клинических симптомов: 9 были проведены в течение 4–5 часов и по одной операции – в течение 8 и 10 часов. Из общего числа реваскуляризаций был зафиксирован 1 летальный исход. После периода восстановления 7 пациентов прошли повторные КАГ и вентрикулографии, в ходе которых оценивались проходимость кондуитов и сократительная функция миокарда. По итогам исследований все шунты, кроме одного, были проходимыми, сократительная способность левого желудочка улучшилась у 4 пациентов, у 2 осталась неизменной, у 1 из больных было зафиксировано ослабление сократительной активности. Эти данные помогли R. Favoloro сделать выводы, ставшие в наше время аксиомами специализированной помощи при ОИМ: 1) пациентам с ОИМ возможно проводить экстренную КАГ с минимальным риском; 2) большую часть миокарда возможно сохранить при проведении экстренного вмешательства в течение первых 6 часов от начала ОИМ [17].

Несмотря на дальнейшее развитие ангиографических служб и возможность круглосуточного проведения КАГ, в следующие несколько лет количество выполняемых КШ при ОИМ оставалось небольшим.

В 1973 г. команда хирургов из Хьюстона под руководством G.J. Reul представила свой опыт экстренных КШ. Из 1900 реваскуляризаций только 17 операций были выполнены при ОИМ. Результаты оказались неоднозначными: в 6 случаях пациенты скончались в раннем послеоперационном периоде и еще 2 летальных исхода были зарегистрированы в течение последующих 3 месяцев [18]. Схожие результаты получили их коллеги из Парижа под руководством С. Dubost: в период с 1969 по 1975 гг. из 10 пациентов, перенесших экстренные КШ, 3 умерли [19].

Лучшие результаты получила группа хирургов во главе с R. Berg. За аналогичный период наблюдения в экстренном порядке были проведены 96 операций из 1612. Летальность составила 5,2 % – лишь 1 пациент умер через 4 месяца после реваскуляризации. Проведенные в послеоперационном периоде КАГ показали проходимость 96 % кондуитов [20]. Несмотря на подобные успехи, энтузиазм в отношении экстренных КШ не прибавлялся, главным образом, ввиду сложностей в проведении экстренных операций в первые часы от начала ОИМ [21]. Важно отметить, что единичные экстренные реваскуляризации при ОИМ выполнялись при поражениях 1 или 2 коронарных артерий и низком хирургическом риске, который зачастую был выше в общей группе больных, подвергнутых плановым открытым реваскуляризациям. В связи с этими обстоятельствами проводить экстренные КШ в конвейерном формате, сопоставимом с плановыми операциями, не представлялось возможным [22].

Иначе ситуация складывалась в когорте больных с нестабильной стенокардией. Количество операций росло, а ближайшие и отдаленные результаты ничуть не уступали таковым при плановых вмешательствах [23]. Это обусловило мнение, что экстренное шунтирование оправдано лишь при тяжелом течении ОИМ, осложненном кардиогенным шоком или рецидивирующими приступами. Застойная сердечная недостаточность в результате дисфункции митрального клапана и разрыв межжелудочковой перегородки стали показаниями для отсроченных реваскуляризаций. Остальные случаи ОИМ лечились медикаментозно [24].

Возможности коронарной хирургии окклюзионно-стенотических поражений значительно расширились с развитием эндоваскулярных технологий. Начало этому положил A. Gruentzig, выполнивший в 1977 г. первую в мире успешную чрескожную баллонную ангиопластику (ЧБА) ПНА. С этого момента интервенционный метод лечения стенотической патологии венечных артерий начал активно развиваться и внедряться в повседневную клиническую практику. Для иллюстрации – официальная статистика того времени на примере Франции: в 1980 г. центров проведения ЧКВ было всего лишь 6, а к 1988 г. их количество увеличилось до 67, динамика эндоваскулярных операций за аналогичный период времени – 97 и 15 893 соответственно [25].

Семидесятые и восьмидесятые годы прошлого века были прорывными в вопросах медикаментозного реперфузионного лечения ОИМ за счет разработки тромболитических препаратов. В 1976 г. еще одним

нашим соотечественником, заслужившим мировое признание, Е. И. Чазовым впервые были представлены клинические данные об успешных интракоронарных тромболизах [26]. Параллельное развитие эндоваскулярного метода лечения ОИМ привело к тому, что в 1982 г. J. Meyer et al. продемонстрировали возможности фармакоинвазивного подхода в лечении острых коронарных окклюзий (локальный тромболитизис + ЧБА), имевшего более предпочтительные результаты в сравнении с внутрикороной ТЛТ, проведенной в изолированном виде [27]. Чуть позже в 1983 году группа исследователей G. Hartzler et al. сравнили 29 случаев тромболитического лечения с 12 первичными ЧБА, получив сопоставимые клинические данные [28].

Несмотря на обнадеживающие результаты коронарных интервенций при ОИМ, повсеместное применение эндоваскулярного метода требовало наличия на местах сложного ангиографического оборудования и соответствующих кадров с обеспечением быстрой транспортной доступности [16]. В последующем эти условия были успешно реализованы в нашей стране созданием полноценной сети центров для проведения экстренных ЧКВ [29]. Но на тот момент времени принципам оказания помощи при ОИМ в плане доступности, относительной простоты и широкого применения соответствовала ТЛТ [29].

В 1983 г. R. Schroder et al. доказали эффективность реперфузионного лечения ОИМ путем внутривенного введения тромболитического препарата – стрептокиназы. Эти данные стали настоящим прорывом в терапии ОИМ как на догоспитальном, так и стационарном уровнях. За счет широкого и повсеместного применения ТЛТ были спасены миллионы жизней, а внутривенное применение стрептокиназы в дозе 1,5 миллиона единиц на долгие годы стало «золотым стандартом» в лечении ОИМ [16].

В кардиологических центрах с возможностью эндоваскулярных вмешательств больным с ОИМ после ТЛТ проводились ЧБА, количество которых год от года увеличивалось. Экстренные КШ при ОИМ выполнялись в умеренном количестве при осложненном течении заболевания и в случаях осложнений при ЧБА. В числе последних описывались тромбозы коронарных артерий, резистентные к повторным дилатациям и тромболизам, а также же коронарные перфорации [30].

В марте 1986 г. J. Puel сообщил о первой в мире успешной имплантации артериального эндопротеза (стента) в ПНА у пациента с рестенозом после ЧБА, проведенной 6 месяцами ранее. Буквально через несколько месяцев в июне 1986 г. U. Sigwart успешно застентировал диссецированный участок ПНА с ее тромбозом после осложненной ангиопластики. В соответствии с представлениями того времени больному необходимо было выполнять экстренное КШ, без которого удалось обойтись, благодаря новому формату эндоваскулярного метода – стентированию коронарной артерии. Имплантации коронарных стентов характеризовались лучшими отдаленными результатами в плане рестенозов, и к 1999 году удельный вес стентирований в общем количестве ЧКВ составил 84,2 % [31]. В настоящее время первым положени-

ем, касающимся ЧКВ как при хронической ИБС, так и ОИМ, является рутинное коронарное стентирование с отказом от баллонной ангиопластики в изолированном виде.

В 21 веке технологичность каждого из перечисленных методов восстановления коронарного кровообращения продолжила свое развитие. В рамках фармакологической реперфузии при ОИМ для снижения геморрагических рисков и повышения специфичности к фибрину был разработан новый тромболитический препарат тенектеплаза, пришедший на смену стрептокиназе и ставший базовым для оказания специализированной медицинской помощи при ОИМ на догоспитальном этапе [32]. Следует также отметить разработку отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы), и положительный опыт его применения [33].

В рамках развития ЧКВ следует выделить несколько ключевых направлений.

1. Для профилактики рестенозов с 2000 года разработка и применение стентов с лекарственным цитостатическим покрытием, а с 2012 года – биологических рассасывающихся скаффолдов.

2. Минимизация инвазивности эндоваскулярного вмешательства за счет уменьшения калибра ангиографического инструментария и разработка узкоспециализированных эндоваскулярных гаджетов.

3. Антитромбоцитарное сопровождение ЧКВ: сначала с сочетания ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола, в последующем (с 1996 года) – ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, первого блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, являющегося до сих пор базовым для двойной антиагрегантной терапии при плановых ЧКВ. После публикации в 2007 и 2011 годах результатов многоцентровых рандомизированных исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO в качестве ингибиторов P2Y₁₂ тромбоцитарных рецепторов при остром коронарном синдроме стали применяться прасугрел и тикагрелор соответственно, показавшие большую клиническую эффективность [34].

4. Совершенствование технических аспектов ЧКВ – разработка стратегий ЧКВ при бифуркационных венечных поражениях, реканализациях острых и хронических окклюзий, а также интервенциях на стволе левой коронарной артерии [25].

Кардиохирургическое лечение ИБС отметились разработкой метода КШ без ИК, благодаря применению специализированных стабилизаторов поверхности миокарда и вакуумных устройств, позволяющих накладывать коронарные анастомозы в условиях работающего сердца и на его труднодоступных диафрагмальных и боковых поверхностях [35]. Достоинства данного способа коронарных реваскуляризаций ассоциированы со снижением количества осложнений, связанных с кардиоплегической остановкой сердца, пережатием аорты и собственно ИК [36].

В рамках стандартизации клинических показаний для всех типов венечных реваскуляризаций были сформулированы критерии отбора для хирургического лечения:

- стеноз ствола левой коронарной артерии более 50 % (класс и уровень доказательности I A);
- проксимальный стеноз ПНА более 50 % (класс и уровень доказательности I A);
- стенозы 2 или 3 сосудов более 50 % со сниженной фракцией левого желудочка (ЛЖ) менее 35 % (класс и уровень доказательности I A);
- большая площадь ишемии миокарда при функциональном тестировании (>10 % ЛЖ) или показатель фракционного резерва кровотока <0,75, указывающий на гемодинамически значимую патологию (класс и уровень доказательности I B);
- одна оставшаяся проходимой коронарная артерия со стенозом >50 % при доказанной ишемии миокарда или гемодинамически значимом поражении при фракционном резерве кровотока <0,80 (класс и уровень доказательности I C).
- гемодинамически значимые коронарные стенозы, устойчивые к медикаментозной терапии (класс, уровень доказательности I A).

Частный выбор способа реваскуляризации окклюзионно-стенотической патологии коронарных артерий стал основываться на ангиографической картине и определяться кардиологической командой в составе кардиолога, кардиохирурга, интервенционного специалиста и анестезиолога-реаниматолога. Для объективной интерпретации полученных данных была предложена шкала, разработанная на основании исследования SYNTAX. Чуть позже появилась вторая версия данной шкалы, включающая в себя множество факторов неблагоприятного развития событий у больных, перенесших ЧКВ [37, 38].

На современном этапе развития коронарной хирургии КШ и ЧКВ являются стандартизированными и прекрасно отработанными вариантами реваскуляризации миокарда. На основании оценки исходов полостных и эндоваскулярных операций, есть позитивный опыт одномоментного применения данных методик у одного больного, обозначенных термином «гибридная хирургия» [39, 40]. Техническая возможность открытых и эндоваскулярных реконструкций также позволяет выполнить одномоментные реваскуляризации в разных бассейнах, например при патологии брахиоцефальных и коронарных артерий [41].

Таким образом, в арсенале современной коронарной хирургии есть два технологичных способа хирургического лечения венечной патологии – чрескожные коронарные вмешательства и коронарные шунтирования, применяемые как для лечения хронической ишемической болезни сердца, так и острых инфарктов миокарда. Становление кардиохирургического и эндоваскулярного направлений прошло два основных этапа. Первый заключался в разработке и совершенствовании самой методики, второй – в создании стандартов и рекомендаций, регламентирующих лечение ИБС, основываясь на опыте и накопленных результатах. На современном этапе будут подвигаться еще большей стандартизации и развиваться отдельные технические аспекты, касающиеся отбора, подготовки к хирургическому лечению, а также отдельных этапов реваскуляризаций.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в РФ // *Тер. арх.* – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 4–9. [Bojcov SA, Shal'nova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy of action to reduce mortality in the Russian Federation // *Ter Arkh.* 2020;92(1):4–9. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510.
2. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. – М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2021. – 294 с. [Bokeriya LA, Milyevskaya YeB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya* – 2020. *Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya*. Moscow, NMITS SSKH im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii, 2020:294. (In Russ.)].
3. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска / Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 34–40. [Genkel' VV, Kuznecova AS, Lebedev EV, Shaposhnik II. The prognostic significance of atherosclerotic lesions of one or two vascular beds in high and very high cardiovascular risk patients // *Cardiovasc Ther and Prevention.* 2021;20(2):34–40. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2669.
4. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 4–9. [Oganov RG, Kalinina AM, Koncevaia AV. Economic damage from cardiovascular vascular diseases in the Russian Federation // *Cardiovasc Ther and Prevention.* 2011;10(4):4–9. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2011-4-4-9
5. Мета С., Костела Д.К., Оливерос Э. Тактика лечебных мероприятий при тромбозе инфаркт-ответственной артерии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Международ. журн. интервенционной кардиоангиол.* – 2014. – № 36. – С. 7–31. [Meta S, Kostela DK, Oliveros Je. Tactics of therapeutic measures for thrombosis of the infarct-responsible artery in patients with acute myocardial infarction with elevation ST segment // *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii.* 2014;(36):7–31. (In Russ.)].
6. Терещенко А.С., Арутюнян Г.К., Меркулов Е.В. Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведения мануальной тромбэкстракции: результаты трехлетнего наблюдения // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2017. – Т. 29, № 4. – С. 40–48. [Tereshhenko AS, Arutjunjan GK, Merkulov EV. Evaluation of the contractile function left ventricular myocardium in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after manual thromboextraction: results of a three-year follow-up // *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2017;29(4):40–48. (In Russ.)].
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials // *Lancet.* 2003;(361):13–20.

8. Колесов В.И. Современные проблемы хирургического лечения коронарной болезни сердца. – Ленинград: Медицина, 1965. – 55 с. [Kolesov VI. *Sovremennyye problemy khirurgicheskogo lecheniya koronarnoy bolezni serdtsa*. Leningrad: Meditsina, 1965:55. (In Russ.)].
9. Алишбая М.Д. К юбилею операции коронарного шунтирования: еще раз об этой истории, об эмоциональном выгорании и труэнтизме // Креатив. кардиол. – 2017. – № 11. – С. 202–211. [Alshibaja MD. *On the anniversary of coronary bypass surgery: once again about this stories about emotional burnout and truentism*. Creative cardiol. 2017; (11):202–211. (In Russ.)]. Doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-202-211.
10. Jones DS. CABG at 50 – The complex course of therapeutic innovation // *N Engl J Med*. 2017;(376):1809–1811.
11. Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. – М.: Медгиз, 1960. – 260 с. [Demihov VP. *Peresadka zhiznennno vazhnykh organov v eksperimente*. Moscow, Medgiz, 1960:260. (In Russ.)].
12. Седов В.М., Немков А.С. Василий Иванович Колесов и его роль в развитии коронарной хирургии // *Вестн. хир. им. И.И. Грекова*. – 2015. – № 1. – С. 90–95. [Sedov VM, Nemkov AS. *Vasily Ivanovich Kolesov and his role in development coronary surgery* // Grekov's Bull Surg. 2015; 174(1):90–95. (In Russ.)].
13. Guidelines on myocardial revascularization 2018 ESC/EACTS // *Eur Heart J*. 2019;40(37):87–165.
14. Колесов В.И. Хирургия венечных артерий сердца. – Ленинград: Медицина, 1977. – 360 с. [Kolesov VI. *Khirurgiya venechnykh arteriy serdtsa*. Leningrad, Meditsina, 1977:360 (In Russ.)].
15. Бокерия Л.А., Глянцев С.П. Профессор Василий Иванович Колесов: парад приоритетов (К 50-летию первой в мире операции маммарно-коронарного анастомоза и 110-летию со дня рождения ее автора – В.И. Колесова) // *Анн. хир.* – 2014. – № 3. – С. 53–62. [Bokeriya LA, Gljancev SP. *Professor Vasily Ivanovich Kolesov: parad prioritetov (K 50-letiyu pervoy v mire operatsii marmarno-koronarnogo anastomoza i 110-letiyu so dnya rozhdeniya yeye avtora – V.I. Kolesova)* // Ann surg. 2014;(3):53–62. (In Russ.)].
16. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion // *Eur Heart J*. 2014;(35):2510–2515.
17. Favoloro RG, Effler DB, Cheanvechai C. Acute coronary insufficiency (impending myocardial infarction and myocardial infarction). Surgical treatment by the saphenous vein graft technique // *Am J Cardiol*. 1971;(5):598–607.
18. Reul GJ, Morris GC, Howell JF et al. Emergency coronary artery bypass grafts in the treatment of myocardial infarction // *Circulation*. 1973;(1):177–183.
19. Dubost C, Carpentier A, Sellier P. Emergency myocardial revascularization // *Postgraduate Med J*. 1976;(52):743–748.
20. Berg R, Kendall RW, Duvoisin GE et al. Acute myocardial infarction: a surgical emergency // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;(70):432–439.
21. Locker C, Shapira I, Paz Y. Emergency myocardial revascularization for acute myocardial infarction: survival benefits of avoiding cardiopulmonary bypass // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;(17):234–238.
22. Saceres M, Weiman DS. Optimal timing of coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction // *Ann Thorac Surg*. 2013;(95):365–372.
23. Miller DC, Cannom DS, Fogarty TJ et al. Saphenous vein coronary bypass in patients with "Preinfarction angina" // *Circulation*. 1973;(47):234–241.
24. Экстренная хирургия сердца и сосудов / под ред. М.Е. Де Бэки, Б.В. Петровского. – М.: Медицина, 1980. – 248 с. [Emergency surgery of the heart and blood vessels / eds by ME De Becky, BV Petrovskiy. Moscow, Meditsina, 1980:248. (In Russ.)].
25. Gaspard P, Whitin H. The history of coronary angioplasty. Toulouse: Europa Digital & Publishing, 2017:207.
26. Савенко С.А., Полонецкий Л.З., Денисевич Т.Л. Эволюция патогенетического лечения инфаркта миокарда // *Кардиол. в Беларуси*. – 2018. – № 4. – С. 545–558. [Savenko SA, Poloneckij LZ, Denisevich TL. *Evolution of pathogenetic treatment of myocardial infarction* // Cardiol in Belarus. 2018;(4):545–558. (In Russ.)].
27. Meyer J, Wolfgang M, Schmitz H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction // *Circulation*. 1982;(5):905–913.
28. Hartzler GO, Rumerford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction // *Am Heart J*. 1983;(5):965–973.
29. Киреев К.А., Фокин А.А. Роль сосудистого центра в реализации программы специализированной медицинской помощи при остром коронарном синдроме // *Здравоохранение РФ*. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 116–120. [Kireev KA, Fokin AA. *The contribution of the vascular center to the implementation of the program of specialized medical care for acute coronary syndrome* // Zdravookhraneniye RF. 2016;60(3):116–120. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-3-116-120.
30. De Feyter PJ, Van den Brand M, Jaarman GJ et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management, and follow-up // *Circulation*. 1991;(3):927–936.
31. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. Т. 3. Рентгенэндоваскулярная хирургия ишемической болезни сердца / под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекаяна. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. – 648 с. [Rukovodstvo po rentgenendovaskulyarnoy khirurgii serdtsa i sosudov. T. 3. *Rentgenendovaskulyarnaya khirurgiya ishemicheskoy bolezni serdtsa / pod red. LA Bokeriya, BG Alekyan*. Moscow, NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2008:648. (In Russ.)].
32. Кесов П.Г., Рейтблат О.М., Сафиулина З.М. и др. Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда // *Рациональная фармакотерапия в кардиол.* – 2014. – Т. 10, № 5. – С. 554–558. [Kesov PG, Rejtblat OM, Safiullina ZM i dr. *The evolution of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction* // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014;(5):554–558. (In Russ.)].
33. Киреев К.А., Краснопеев А.В., Уткина С.В. Клинический пример применения Российского тромболитического препарата Фортелизин® при острой коронарной патологии // *Рациональная фармакотерапия в кардиол.* – 2015. – № 11. – С. 40–44. [Kireev KA, Krasnopeev AV, Utkina SV. *Clinical example of the use of the Russian thrombolytic drug Fortelyzin® in acute coronary pathology*. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2015; 11(1):40–44. (In Russ.)].
34. Husted S, Boersma E. Case study: Ticagrelor in PLATO and Prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRILOGY-ACS trials in patients with acute coronary syndromes // *Am J Ther*. 2016;23(6):423. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000237.
35. Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED et al. A decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute // *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):480–489.

36. Рукосуев А., Мартенс С. Хирургические аспекты реваскуляризации миокарда на работающем сердце по методике OPCAB // *Рос. кардиол. журн.* – 2015. – № 2. – С. 89–94. [Rukosuev A, Martens S. Surgical aspects of myocardial revascularization in beating heart using the OPCAB method // *Russ J Cardiol.* 2015;(2):89–94. (In Russ.)].

37. Абузов С.А., Поляков Р.С., Саакян Ю.М. и др. Эволюция клинко-анатомических шкал, основанных на исследовании SYNTAX // *Эндоваск. хир.* – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 179–188. [Abugov SA, Polyakov RS, Saakyan YuM i dr. The evolution of clinical anatomical scales based on the SYNTAX study // *Endovaskulyarnaya khirurgiya.* 2019;6(3):179–188. (In Russ.)]. Doi: 10.24183/2409-4080-2019-6-3-179-188.

38. Соколова Н.Ю., Голухова Е.З. Реваскуляризация миокарда у больных с стабильной ишемической болезнью сердца: стратификация периоперационных и отдаленных рисков // *Креатив. кардиол.* – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 25–36. [Sokolova NJu, Goluhova EZ. Myocardial revascularization in patients with stable coronary heart disease: stratification of perioperative and long-term risks // *Creative Cardiol.* 2016;10(1):25–36. (In Russ.)]. Doi: 10.15275/kreatkard.2016.01.03.

39. Лысенко А.В., Белов Ю.В. Коронарная хирургия: основные этапы и перспективы развития // *Кардиол. и сердечно-сосудистая хир.* – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 18–23. [Lysenko AV, Belov JuV. Koronarnaya khirurgiya: osnovnyye etapy i perspektivy razvitiya // *Cardiol Cardiovasc Surg.* 2014;7(6):18–23. (In Russ.)].

40. Гибридная сердечно-сосудистая хирургия — интеграция специализации в хирургии сердца и сосудов на рубеже веков / Акчурун Р.С., Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Покидкин И.А. // *Кардиол. вестн.* – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 47–50. [Akchurin RS, Imayev TE, Komlev AE, Pokidkin IA. Gibridnaya serdechno-sosudistaya khirurgiya — integratsiya spetsializatsii v khirurgii serdtsa i sosudov na rubezhe vekov // *Bull Cardiol.* 2012;7(1):47–50. (In Russ.)].

41. Хирургическая тактика при сочетанном поражении коронарных артерий и аортального клапана у больных ишемической болезнью сердца / Жбанов И.В., Молочков А.В., Шабалкин Б.В., Сидоров Р.В. // *Вестн. НМХЦ им. Н. И. Пирогова.* – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 26–31. [Zhbanov IV, Molochkov AV, Shabalkin BV, Sidorov RV. Surgical tactics in the combined lesion of the coronary arteries and aortic valve // *Bull. NMSC N.I. Pirogov.* 2010;5(1):26–31. (In Russ.)].

Информация об авторах

Фастаковский Владимир Васильевич – ординатор кафедры хирургии института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Южноуральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра хирургии ИДПО, г. Челябинск, Россия, e-mail: Vfastakovskiy@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8635-1933.

Киреев Константин Александрович – врач по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», г. Челябинск, Россия, e-mail: kkireev83@mail.ru, SPIN: 6698-1643, ORCID: 0000-0002-8815-4033.

Фокин Алексей Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель Междорожного центра сердечно-сосудистой хирургии, ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», г. Челябинск, Россия, зав. кафедрой хирургии института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Южноуральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра хирургии ИДПО, г. Челябинск, Россия, e-mail: alanfokin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5411-6437.

Фастаковская Кристина Сергеевна – студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Южноуральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, Россия, e-mail: kristina.kuzina.2001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6404-7711.

Authors information

Fastakovskiy Vladimir V. – Resident of the Department of Surgery of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Department of Surgery IAPE, Chelyabinsk, Russia, e-mail: Vfastakovskiy@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8635-1933.

Kireev Konstantin A. – Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», Chelyabinsk, Russia, e-mail: kkireev83@mail.ru, SPIN: 6698-1643, ORCID: 0000-0002-8815-4033.

Fokin Aleksey A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Interroad Center for Cardiovascular Surgery, Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», Chelyabinsk, Russia; Head of the Department of Surgery of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Department of Surgery IAPE, e-mail: alanfokin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5411-6437.

Fastakovskaya Kristina S. – 5th year student of the Faculty of Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: kristina.kuzina.2001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6404-7711.

УДК 617.7-07

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-11-15

Т. Н. КИСЕЛЕВА, К. В. ЛУГОВКИНА, В. В. МАКУХИНА

ОКТ-ангиография переднего отдела глаза в оценке микроциркуляции при офтальмопатологии

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19
E-mail: makuhvik@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.02.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Резюме

В обзоре представлены сведения о применении метода оптической когерентной томографии в ангиорежиме (ОКТА) в диагностике заболеваний переднего отдела глаза. Помимо качественной оценки патологических изменений метод дает количественные характеристики сосудистой плотности. ОКТА информативна в оценке микрососудистого русла ПОГ при ожогах, воспалительных заболеваниях, ишемическом поражении и для визуализации собственной сосудистой сети новообразований.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография с ангиографией, передний отдел глаза, сосудистая плотность

Для цитирования: Киселева Т. Н., Луговкина К. В., Макухина В. В. ОКТ-ангиография переднего отдела глаза в оценке микроциркуляции при офтальмопатологии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):11–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-11-15.

UDC 617.7-07

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-11-15

T. N. KISELEVA, K. V. LUGOVKINA, V. V. MAKUKHINA

Optical coherence tomography angiography of the anterior segment of the eye in the assessment of microcirculation in ocular pathology

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia
14/19, Sadovaya Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062
E-mail: makuhvik@mail.ru

Received 07.02.23; accepted 07.04.23

Summary

The review presents data on optical coherence tomography angiography (OCTA) in the diagnostics of diseases of the anterior segment of the eye. In addition to qualitative assessment of pathological changes, the method gives quantitative characteristics of vascular density. OCTA is informative for anterior segment vasculature evaluation in burns, inflammatory diseases, ischemic injury, and for intratumoral vessels visualization.

Keywords: optical coherence tomography angiography, anterior segment of the eye, vessel density

For citation: Kiseleva T. N., Lugovkina K. V., Makukhina V. V. Optical coherence tomography angiography of the anterior segment of the eye in assessment of microcirculation in ocular pathology. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(2):11–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-11-15.

Активное развитие технологий в сфере медицинской техники, а также переход от инвазивных к неинвазивным автоматизированным методам исследования кровотока способствовали разработке новых высокоинформативных видеомикроскопических методик исследования микрососудов. Конъюнктива глазного яблока рассматривается как наилучший объект для изучения микроциркуляции в связи с возможностью непосредственной визуализации сосудов [1].

ОКТ-ангиография (ОКТА) – неинвазивная техника визуализации микрососудистого русла, основанная на анализе разницы амплитуд лазерного луча, отраженного от выбранной точки при повторных сканированиях [2].

ОКТА является альтернативой флюоресцентной ангиографии (ФАГ), сопоставима с ней по информативности, но при этом не требует введения контрастного вещества. К преимуществам метода относятся

скорость проведения исследования, неинвазивность, возможность многократного применения, получение трехмерного изображения сосудистой сети, а также возможность измерения количественных показателей гемоперфузии.

До недавнего времени ОКТА применялась при заболеваниях заднего отдела глаза, однако в последние годы в литературе стали появляться сообщения об использовании метода в диагностике патологии ПОГ.

С помощью метода ОКТА W. W. Binotti et al. [3] при визуализации роговицы здоровых добровольцев обнаружили лишь физиологическую инвазию маргинальных аркад лимба в роговицу. Имеется целый ряд сообщений по изучению возможностей ОКТА в диагностике патологической васкуляризации роговицы. Установлено, что ОКТА способна демонстрировать сосуды, не распознаваемые при световой биомикроскопии на ранних стадиях васкуляризации, а также

периферично расположенные и не видимые вследствие непрозрачности роговицы сосуды [4–5].

A. Kate et al. [6] использовали метод ОКТА при ожогах глаза для объективной оценки ишемии переднего отдела глаза, что позволило существенно дополнить клинические данные.

K. Y. Tey et al. [7] выявили уменьшение показателя сосудистой плотности (vessel density, VD) лимба через 24 часа после химического ожога, при этом степень снижения VD коррелировала с распространенностью поражения. Спустя месяц после повреждения была выявлена васкуляризация роговицы.

Другие исследователи с использованием ОКТА обнаружили область лимбально-конъюнктивальной ишемии у пациентов сразу после ожога глаза, причем распространенность зоны ишемии превышала таковую при клиническом обследовании. При исследовании переднего отдела глаза (ПОГ) авторы отметили возможность обнаружения микрокровотока, несмотря на отек и геморрагии конъюнктивы, что, вероятно, связано с крупным диаметром и более поверхностным расположением сосудов и более высокой скоростью кровотока в конъюнктиве [8].

Binotti et al. продемонстрировали, что ОКТА способна предоставить количественную характеристику васкуляризации лимба и роговицы, причем полученные данные коррелируют с текущей клинической классификацией лимбально-клеточной недостаточности (ЛКН). ОКТА может являться дополнительным неинвазивным методом количественной оценки ЛКН для уточнения диагноза, определения стадии и мониторинга данного патологического процесса [3]. Другие авторы пришли к выводу, что локализация сосудов в поверхностном слое на периферии роговицы является признаком ЛКН, в то время как васкуляризация более глубоких слоев роговицы характерна для поствоспалительных изменений [9].

Известно, что активная васкуляризация роговицы – значимый фактор риска отторжения трансплантата [10–11]. Поэтому степень и активность васкуляризации роговицы, выявленные при ОКТА, могут быть использованы для определения степени риска отторжения трансплантата до пересадки роговицы и своевременной инициации блокирования активных сосудов [10]. В отличие от ФАГ и ангиографии с индоцианин-зеленым красителем (ИЦЗА) ОКТА ПОГ позволяет выявить ход новообразованных сосудов роговицы и определить глубину их залегания при выполнении селективной тонкоигльной диатермии [11].

ОКТА может быть использована как метод объективной оценки эффективности лечения неоваскуляризации роговицы, а также определения тяжести и прогноза заболевания [10].

T. Akagi et al. [12] оценили информативность ОКТА по сравнению с ФАГ при изучении сосудистой сети конъюнктивы и венозных сплетений эписклеры и склеры в норме. Полученные томограммы продемонстрировали схожесть результатов исследований, однако при ФАГ на склеральных ангиограммах определялся ликедж красителя, не отмечающийся на ОКТА-сканах. Томограммы в режиме «en face» были разделены авторами на поверхностный и глубокий слои. В поверхностном слое сосуды распространя-

лись радиально по окружности от периферии к лимбу, между ними определялись более мелкие сосудистые ветви. Наиболее высокие показатели плотности и диаметра сосудов отмечались в назальном квадранте. Плотность сосудов глубокого слоя конъюнктивы у здоровых людей уменьшается с возрастом [13].

K. Nampai et al. [14] исследовали сосуды конъюнктивы здоровых добровольцев и определили следующие значения показателя VD: верхний квадрант – 27,5 %, нижний – 29,9 %, назальный – 44,5 %, темпоральный – 44,8 %.

J. Jesus et al. [15] установили, что регулярное ношение контактных линз может вызвать сосудистые изменения конъюнктивы, видимые лишь на ОКТА-ангиограммах. Другие авторы при подборе склеральных линз определили нарушение кровообращения в перилимбальной области, что предполагало необходимость коррекции положения линзы. Следовательно, для оптимизации подбора склеральных линз можно рекомендовать использование ОКТА, хотя требуются дальнейшие исследования в этом направлении [16].

Результаты применения ОКТА у пациентов с глаукомой показали, что плотность сосудов глубокого слоя конъюнктивы возрастала с повышением внутриглазного давления (ВГД), а при использовании аналогов простагландина в качестве гипотензивной терапии увеличивалось количество сосудов в поверхностном слое конъюнктивы [13]. В послеоперационном периоде у больных глаукомой продемонстрирована возможность ОКТА для неинвазивной оценки васкуляризации фильтрационной подушки, что является признаком ухудшения ее функционального состояния [17].

S. Nau et al. [18] показали возможность визуализации сосудистой сети различных анатомических плоскостей склеры и определили достоверную взаимосвязь между увеличением глубины сканирования и повышением значений VD. Кроме того, у пациентов с эписклеритом и склеритом показатель VD был значительно выше по сравнению с нормой.

Авторы получили достоверные данные о поражении более глубокой сосудистой сети при склерите, поэтому ОКТА может быть использована как дополнительный метод исследования для дифференциальной диагностики поверхностного и глубокого воспалительного процесса [18].

N. J. Brouwer et al. [19] показали, что сосудистая сеть конъюнктивы в случае приобретенной конъюнктивальной меланоцитарной интраэпителиальной неоплазии была близка к здоровой конъюнктиве парного глаза, хотя в одном случае наблюдалась мелкая сосудистая сеть. Авторы установили, что отсутствие ярко выраженных сосудов может объясняться ограничением неоплазии эпителием в отличие от солидных новообразований большего размера. Визуализация более тонкой сосудистой сети конъюнктивы, вероятно, является результатом экранирования сигнала пигментом.

F. Zhao et al. [20] при исследовании птеригиума и пингвекулы обнаружили, что показатель плотности сосудов в здоровых глазах не отличался от аналогичного показателя у пациентов с пингвекулой, тогда как при птеригиуме сосудистая плотность в области патологического процесса была значительно выше [21].

В работе K. Nampei [14] et al. были определены следующие качественные и количественные ОКТА-признаки птериgiuma: радиально ориентированные сосуды в поверхностном слое; аваскулярный участок, соответствующий зоне роста в глубоком слое. Другие авторы отметили морфологические характеристики новообразованных сосудов: малый калибр, извитость, ветвистость. В редких случаях визуализировался их просвет [21].

N. J. Brouwer et al. [19] провели исследование с использованием ОКТА для определения дифференциально-диагностических признаков, характеризующих меланому и невус конъюнктивы. Более информативные сканы были получены в слабопигментированных новообразованиях по сравнению с более пигментированными. Визуализация области полулунной складки и слезного мяса была затруднена вследствие иррегулярной формы этих структур.

Авторы показали, что во всех случаях новообразований конъюнктивы были выявлены собственные извитые сосуды в отличие от здоровой окружающей ткани. При этом явных различий между сосудистыми паттернами невусов и меланом не установлено, и в большинстве невусов обнаруживались аваскулярные кисты. Сравнивая количественные параметры сосудистой плотности, авторы рассчитали среднюю VD для меланомы 35,5 % и для невуса – 32,5 %. Наименьшие средние значения VD были зарегистрированы в гиперпигментированных новообразованиях (29,1 %) по сравнению со слабо пигментированными (38,4 %).

J. L. Chien et al. [22] сравнивали диагностические возможности ФАГ и ОКТА при гемангиоме конъюнктивы и установили преимущество ОКТА для определения собственных и приводящих сосудов новообразования, которые не идентифицировались при выполнении ФАГ. Кроме того, ОКТА позволила дифференцировать сосудистую сеть на различной глубине и, в отличие от ФАГ – выявить сосуды, маскированные ликеджом. По мнению авторов, ОКТА может быть включена в диагностический поиск при патологии конъюнктивы в качестве дополнительного метода, особенно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Несомненный интерес представляет применение ОКТА для изучения ангиоархитектоники радужки.

A. H. Skalet et al. [23] в своем исследовании оценили возможности метода для изучения сосудов радужки в норме и определили наибольшую информативность метода при получении изображений светлых и умеренно пигментированных радужек. В темно- и светло-коричневых радужках визуализация была затруднена в связи с ослаблением ОКТ-сигнала в области стромы радужки [24].

У здоровых добровольцев ОКТА позволила выявить преимущественно радиально ориентированные сосуды стромы радужки, исходящие из большого артериального круга, умеренно компримированные при среднем диаметре зрачка. Эти данные коррелируют с ранее полученными результатами ФАГ, которая показала, что вены радужки более крупные и извитые, чем артерии, и расположены в задней части стромы [19, 23–25].

При неоваскуляризации радужки сосудистая сеть имеет хаотичное расположение; новообразованные сосуды могут быть расположены тангенциально по отношению к нормальным [25].

В работе P. K. Roberts et al. [24] продемонстрированы возможности ОКТА для выявления клинически невидимых новообразованных сосудов радужки. По мнению авторов, метод позволяет дифференцировать различные стадии неоваскуляризации, а также отслеживать ее регресс на фоне лечения. Полученные данные коррелируют с клинической классификацией данного патологического процесса [21, 25].

Имеются сведения о применении ОКТА радужки у пациентов после оперативной коррекции страбизма, находящихся в группе риска по развитию ишемии ПОГ. Установлено, что сосудистая плотность после операции уменьшилась во всех квадрантах радужки, а также в участках, прилежащих к зоне оперированных мышц. В связи с этим ОКТА радужки можно рекомендовать к использованию после хирургического вмешательства по поводу косоглазия для установления риска развития ишемии ПОГ [6].

R. D'Aloisio et al. [26] выявили значительное снижение перфузии радужки у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки через 1 и 6 месяцев после эписклерального пломбирования. Эти данные соответствуют гистологическим исследованиям, которые указывают, что такие хирургические вмешательства, как круговое эписклеральное пломбирование, дислокация экстраокулярных мышц, диатермия и криотерапия могут оказывать негативное влияние на глазной кровоток. Вероятно, дефицит кровотока может быть связан с механической нагрузкой на сосуды, кровоснабжающие радужку. Кроме того, напряжение прямых мышц глаза и давление, оказываемое по всей окружности глазного яблока, может вызвать значительную гипоперфузию.

ОКТА ПОГ считается информативным, неинвазивным скрининговым методом у лиц в группе риска по развитию глазного ишемического синдрома (ГИС), что позволит избежать более серьезных осложнений и диагностировать ишемическое повреждение ПОГ до появления клинической симптоматики. Особенно важно выявление начальной стадии рубеоза у пациентов с предрасполагающими факторами, такими как окклюзионные поражения сонных артерий [26].

В клиническом исследовании F. Pichi et al. [21] было выявлено расширение сосудов радужки и усиление кровотока при переднем увеите с последующей нормализацией микроциркуляции радужки на фоне лечения.

В отличие от ФАГ к преимуществам ОКТА при исследовании воспалительных изменений радужки можно отнести визуализацию калибра сосудов и различных анатомических сосудистых паттернов. M. Ayres et al. [25] отмечают, что на ОКТ-ангиограммах сложно различить расширенные вследствие воспаления сосуды радужки и ее неоваскуляризацию.

Ряд работ посвящен применению метода для диагностики новообразований радужки и дифференциальной диагностики опухолей и псевдоопухолевых процессов.

A. H. Skalet et al. [23] установили затруднение идентификации собственной сосудистой сети

в случаях густо пигментированных меланом радужки и опухолей большого размера, что согласуется с данными других авторов [19]. При невусах радужки наблюдалось повышение сосудистой плотности, в одном случае визуализировались тонкие сосудистые петли, прилежащие к области эктропиона. В случаях меланомы сосудистая плотность была значительно выше, чем в невусах, где плотность была схожа с нормальной светлой радужкой.

В исследовании N. J. Brouwer et al. [19] не обнаружено явных различий между сосудистыми паттернами меланом и невусов радужки. В то же время наблюдалась тенденция к снижению качества получаемого изображения при невусах, что могло свидетельствовать либо об экранировании опухолью ОКТ-сигнала, либо о низких показателях сосудистой плотности новообразования. В данном исследовании выявлено повышение показателя VD в опухолях по сравнению с нормальной тканью радужки, но не обнаружено различий между слабо пигментированной меланомой и невусом радужки.

В работе D. Allegrini et al. [27] была проведена сравнительная оценка информативности ФАГ и ОКТА при исследовании невуса радужки. Наилучшие изображения собственной сосудистой сети были получены с помощью ОКТА в виде хаотично расположенных сосудов за исключением участка, маскированного поверхностным скоплением пигмента.

Вопрос о значимости оценки ангиоархитектоники опухоли для определения прогноза заболевания остается дискуссионным. Ряд авторов полагает, что геометрически правильно организованная сосудистая сеть может свидетельствовать о доброкачественности новообразования, другие считают, что хаотичный характер расположения сосудов указывает на злокачественный характер процесса. По мнению авторов, ОКТА может быть использована для выявления собственной сосудистой сети опухоли и ее границ, а также для мониторинга сосудистой структуры без введения красителя.

Принимая во внимание отсутствие ликеджа и возможность идентификации собственных и приводящих сосудов новообразования с измерением их диаметра, ОКТА ПОГ в ряде случаев является более информативным методом по сравнению с ФАГ.

Поскольку ОКТА-сканеры были разработаны для визуализации заднего отдела глаза, адаптация режима для исследования ПОГ привела к появлению некоторых ограничений.

Во-первых, необходимо корректировать протоколы сканирования и использовать специальную оптику для исследования ПОГ.

Во-вторых, для ОКТ-сигнала существует как порог распознавания минимальной скорости движения крови по сосудам, так и предел их насыщаемости. Ранее W. D. Lee et al. [5] предположили, что вследствие этого сосуды с низкой скоростью кровотока могут не идентифицироваться. A. Spaide et al. [28] указывают на одинаковую яркость микрососудов вследствие насыщаемости сигнала на изображениях ОКТА.

В-третьих, возможно появление артефактов, приводящих к недостоверной оценке плотности сосудов. При ОКТ и ОКТ-ангиографии ПОГ регистрируются артефакты, аналогичные таковым при исследовании

заднего отдела: артефакт моргания, движения, проекции, эффекты «тени» и «зеркала» [29–30].

В-четвертых, при проведении ОКТА ПОГ существуют ограничения для визуализации глубоко расположенных сосудов в глазах с непрозрачной роговицей [5], выраженной пигментацией радужки или в зоне крупных опухолей. В отличие от ФАГ и ИЦЗА при ОКТА поле обзора ограничено; по результатам трудно различить афферентные и эфферентные сосуды, а также получить количественную информацию о скорости перфузии и степени зрелости сосудов [4–5, 11].

В настоящее время продолжается усовершенствование метода. Ряд авторов предложили способ устранения артефактов на ОКТА-томограммах с помощью применения метода машинного обучения, который предполагает использование искусственной нейронной сети [31].

Заключение

ОКТА – современный неинвазивный метод трехмерной визуализации микрососудистой сети, позволяющий определить как качественные, так и количественные показатели гемоперфузии несмотря на имеющиеся ограничения. Установлена высокая информативность ОКТА в изучении состояния сосудистой сети конъюнктивы и радужки в норме, в диагностике неоваскуляризации роговицы различной этиологии. Помимо качественной оценки патологических изменений ПОГ возможна количественная оценка сосудистой плотности путем измерения показателя VD. Не вызывает сомнений диагностическая значимость этого параметра при ишемии и неоваскуляризации структур переднего отдела глаза. Кроме того, метод ОКТА является информативным при визуализации собственной сосудистой сети новообразований, однако данные литературы по этому вопросу противоречивы и требуется проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А., Яковлев А.А. Микроциркуляция глаза. – М.: Медицина, 1984. – 176 с. [Bunin AY, Katsnel'son LA, Yakovlev AA. Mikrotsirkulyatsiya glaza. Moscow, Meditsina, 1984:176. (in Russ.)].
2. Lumbroso B, Huang D, Jia Y, Fujimoto J, Rispoli M. Clinical Guide To Angio-OCT: Non Invasive, Dyeless OCT Angiography. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014:110.
3. Binotti WW, Nosé RM, Koseoglu ND, Dieckmann GM, Kenyon K, Hamrah P. The utility of anterior segment optical coherence tomography angiography for the assessment of limbal stem cell deficiency // Ocul Surf. 2021;19:94–103. Doi: 10.1016/j.jtos.2020.04.007.
4. Ang M, Sim DA, Keane PA et al. Optical Coherence Tomography Angiography for Anterior Segment Vasculature Imaging // Ophthalmology. 2015;122(9):1740–1747. Doi: 10.1016/j.opthta.2015.05.017.
5. Lee WD, Devarajan K, Chua J, Schmetterer L, Mehta JS, Ang M. Optical coherence tomography angiography for the anterior segment // Eye Vis (Lond). 2019;6:4. Doi: 10.1186/s40662-019-0129-2.

6. Kate A, Basu S. Role of Anterior Segment-Optical Coherence Tomography Angiography in Acute Ocular Burns // *Diagnostics*. 2022;12(3):607. Doi: 10.3390/diagnostics12030607
7. Tey KY, Gan J, Foo V et al. Role of anterior segment optical coherence tomography angiography in the assessment of acute chemical ocular injury: a pilot animal model study // *Sci Rep*. 2021;11(1):16625. Doi: 10.1038/s41598-021-96086-0.
8. Fung SSM, Stewart RMK, Dhallu SK et al. Anterior Segment Optical Coherence Tomographic Angiography Assessment of Acute Chemical Injury // *Am J Ophthalmol*. 2019;205:165–174. Doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.021.
9. Luo M, Li Y, Zhuo Y. Advances and Current Clinical Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography // *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:721442. Doi: 10.3389/fmed.2021.721442.
10. Ong HS, Tey KY, Ke M et al. A pilot study investigating anterior segment optical coherence tomography angiography as a non-invasive tool in evaluating corneal vascularization // *Sci Rep*. 2021;11(1):1212. Doi: 10.1038/s41598-020-80099-2.
11. Foo VHX, Ke M, Tan CQL, Schmetterer L, Mehta JS, Ang M. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography Assessment of Corneal Vascularisation After Combined Fine-Needle Diathermy with Subconjunctival Ranibizumab: A Pilot Study // *Adv Ther*. 2021;38(8):4333–4343. Doi: 10.1007/s12325-021-01849-w.
12. Akagi T, Uji A, Huang AS et al. Conjunctival and Intrasccleral Vasculatures Assessed Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Eyes // *Am J Ophthalmol*. 2018;196:1–9. Doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.009.
13. Akagi T, Uji A, Okamoto Y et al. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography Imaging of Conjunctiva and Intrascclera in Treated Primary Open-Angle Glaucoma // *Am J Ophthalmol*. 2019;208:313–322. Doi: 10.1016/j.ajo.2019.05.008.
14. Nampei K, Oie Y, Kiritoshi S et al. Comparison of ocular surface squamous neoplasia and pterygium using anterior segment optical coherence tomography angiography // *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100902. Doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100902.
15. Jesus J, Dias L, Almeida I, Costa T, Chibante-Pedro J. Analysis of conjunctival vascular density in scleral contact lens wearers using optical coherence tomography angiography // *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45(1):101403. Doi: 10.1016/j.clae.2020.12.066
16. Siddiqui Y, Yin J. Anterior Segment Applications of Optical Coherence Tomography Angiography // *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):264–269. Doi: 10.1080/08820538.2019.1620805.
17. Luo M, Zhu Y, Xiao H et al. Characteristic Assessment of Angiographies at Different Depths with AS-OCTA: Implications for Functions of Post-Trabeculectomy Filtering Bleb // *J Clin Med*. 2022;11(6):1661. Doi: 10.3390/jcm11061661.
18. Hau SC, Devarajan K, Ang M. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography and Optical Coherence Tomography in the Evaluation of Episcleritis and Scleritis // *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(2):362–369. Doi: 10.1080/09273948.2019.1682617.
19. Brouwer NJ, Marinkovic M, Bleeker JC, Luyten GPM, Jager MJ. Anterior Segment OCTA of Melanocytic Lesions of the Conjunctiva and Iris // *Am J Ophthalmol*. 2021;222:137–147. Doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.009.
20. Zhao Z, Yue Y, Zhang S et al. Optical coherence tomography angiography for marginal corneal vascular remodelling after pterygium surgery with limbal-conjunctival autograft // *Eye (Lond)*. 2020;34(11):2054–2062. Doi: 10.1038/s41433-020-0773-8.
21. Pichi F, Roberts P, Neri P. The broad spectrum of application of optical coherence tomography angiography to the anterior segment of the eye in inflammatory conditions: a review of the literature // *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019;9(1):18. Doi: 10.1186/s12348-019-0184-9.
22. Chien JL, Sioufi K, Ferenczy S, Say EAT, Shields CL. Optical Coherence Tomography Angiography Features of Iris Racemose Hemangioma in 4 Cases // *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(10):1106–1110. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3390.
23. Skalet AH, Li Y, Lu CD et al. Optical Coherence Tomography Angiography Characteristics of Iris Melanocytic Tumors // *Ophthalmology*. 2017;124(2):197–204. Doi: 10.1016/j.optha.2016.10.003.
24. Roberts PK, Goldstein DA, Fawzi AA. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography for Identification of Iris Vasculature and Staging of Iris Neovascularization: A Pilot Study // *Curr Eye Res*. 2017;42(8):1136–1142. Doi: 10.1080/02713683.2017.1293113.
25. Ayres M, Smallwood R, Brooks AM, Chan E, Fagan X. Anterior segment optical coherence tomography angiography // *J Vis Commun Med*. 2019;42(4):153–157. Doi: 10.1080/17453054.2019.1631122.
26. D'Aloisio R, Viggiano P, Borrelli E et al. Changes in Iris Perfusion Following Scleral Buckle Surgery for Rhegmatogenous Retinal Detachment: An Anterior Segment Optical Coherence Tomography Angiography (AS-OCTA) Study // *J Clin Med*. 2020;9(4):1231. Doi: 10.3390/jcm9041231.
27. Allegrini D, Montesano G, Pece A. Optical Coherence Tomography Angiography of Iris Nevus: A Case Report // *Case Rep Ophthalmol*. 2016;7(3):172–178. Doi: 10.1159/000450572.
28. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical Coherence Tomography Angiography // *Retina*. 2015;35(11):2161–2162. Doi: 10.1097/LAE.0000000000000881.
29. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, Zawadzki RJ, Sampson DD. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review // *Light Sci Appl*. 2022;11(1):63. Doi: 10.1038/s41377-022-00740-9.
30. Iovino C, Peiretti E, Braghiroli M et al. Imaging of iris vasculature: current limitations and future perspective // *Eye (Lond)*. 2022;36(5):930–940. Doi: 10.1038/s41433-021-01809-2
31. Kadamoto S, Uji A, Muraoka Y, Akagi T, Tsujikawa A. Enhanced Visualization of Retinal Microvasculature in Optical Coherence Tomography Angiography Imaging via Deep Learning // *J Clin Med*. 2020;9(5):1322. Doi: 10.3390/jcm9051322.

Информация об авторах

Киселева Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, e-mail: tkisseleva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9185-6407.

Луговкина Ксения Владимовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, e-mail: ksushalyg@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3531-3846.

Макухина Виктория Валерьевна – аспирант отдела ультразвуковых исследований, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, e-mail: makuhvik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6238-309X.

Authors information

Kiseleva Tatiana N. – Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Ultrasound Diagnostic Department of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, e-mail: tkisseleva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9185-6407.

Lugovkina Ksenia V. – PhD, sSenior Researcher of Ultrasound Diagnostic Department of Federal State Budgetary Institution Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, e-mail: tkisseleva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3531-3846.

Makukhina Viktoriia V. – PhD student of Ultrasound Diagnostic Department of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, e-mail: makuhvik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6238-309X.

УДК 616.12-008.331.1+612.15+615.835.5
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-16-27

М. А. СКЕДИНА¹, А. А. КОВАЛЕВА¹, В. М. МАНУЙЛОВ²

Исследование реакции микроциркуляторного русла на кислородно-гелиевую терапию методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии у пациентов с COVID-19

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, 76 А

² Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова, г. Пушкино, Московская область, Россия
141206, Россия, Московская обл., г. Пушкино, ул. Авиационная, д. 35
E-mail: skedina@imbp.ru

Статья поступила в редакцию 06.09.22 г.; принята к печати 16.01.23 г.

Резюме

Введение. Для лечения больных с гипоксемической формой дыхательной недостаточности применяется терапия термической кислородно-гелиевой смесью (КГС). **Цель** – изучение влияния КГС на состояние микроциркуляторного русла при вирусной пневмонии, вызванной COVID-19 у пациентов с отягощенным и неотягощенным анамнезом. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты (32–74 лет). Показатели кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) регистрировали УЗ доплерографом, датчиком 20 МГц на ногтевом валике большого пальца руки. Терапия КГС (O₂ – 30 %, He – 70 %, t=+95 °C): 5 мин ингаляции, 5 мин отдых – 3 цикла. Пациенты без отягощенного анамнеза составили 1-ю группу (8); с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени – 2-ю группу (11); с АГ 1–2 степени и СД II типа – 3-ю группу (11). **Результаты.** До сеанса КГС увеличен уровень «базовой перфузии» в 3-й группе: достоверно высокие показатели Vs (p=0,02) и Vd (p=0,006), низкий RI (p=0,015) относительно 1-й группы, это указывает на сниженный тонус сосудов и венозное полнокровие. После сеанса КГС у пациентов 1-й группы увеличилась скорость Vs и Vd, индексы RI и PI снизились. Во 2-й группе увеличились Vs, Vd и Vam, снизился RI. Эффект длительный. В 3-й группе эффект отмечен на 5-е сутки, кратковременный. **Заключение.** Применение КГС в составе терапии при лечении пневмонии носит положительный эффект, в зависимости от сопутствующих заболеваний может быть различной степени выраженности.

Ключевые слова: COVID-19, кислородно-гелиевая смесь, артериальная гипертензия, сахарный диабет, микроциркуляторное русло, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Скедина М. А., Ковалева А. А., Мануйлов В. М. Исследование реакции микроциркуляторного русла на кислородно-гелиевую терапию методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии у пациентов с COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):16–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-16-27.

UDC 616.12-008.331.1+612.15+615.835.5
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-16-27

М. А. SKEDINA¹, А. А. KOVALEVA¹, V. M. MANUILOV²

Study of the response of the microvascular bed to oxygen-helium therapy using high-frequency Doppler ultrasound in patients with COVID-19

¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
76 A, Khoroshevskoe highway, Moscow, Russia, 123007

² Moscow Regional Hospital prof. V. N. Rozanova, Pushkino, Moscow region, Russia
35, Aviatzionnaya str., Moscow region, Pushkino, Russia, 141206
E-mail: skedina@imbp.ru

Received 06.09.22; accepted 16.01.23

Summary

Introduction. For the treatment of patients with hypoxemic form of respiratory failure, thermal oxygen-helium mixture (OHM) therapy is used. **The aim** of the work is to study the effect of OHM on the state of the microcirculatory bed in viral pneumonia caused by COVID-19 in patients with aggravated and unaggravated anamnesis. **Materials and methods.** There were 8 patients with an uncomplicated anamnesis, 11 with AH1–2 degree, 11 with AH1–2 degree and type II diabetes. The parameters of blood flow in the MVB were recorded with an ultrasound dopplerograph. OHM therapy (O₂ – 30 %, He – 70 %, t=+95 °C): 5 min breathing, 5 min rest – 3 cycles. **Results.** Before the OHM therapy, the level of «basic perfusion» was increased in group 3: significantly high Vs (p=0.02) and Vd (p=0.006), low RI (p=0.015) relative to group 1, this indicates a reduced vascular tone and venous congestion. After the OHM session in patients of group 1, the speed of Vs and Vd increased, the indices RI and PI decreased. In group 2 – Vs, Vd and Vam increased, RI decreased. The effect is long lasting. In group 3, the effect was noted on day 5, short-term. **Conclusions.** OHM therapy has a positive effect.

Keywords: COVID-19, oxygen-helium mixture, arterial hypertension, diabetes, microvasculature, ultrasound

For citation: Skedina M. A., Kovaleva A. A., Manuilov V. M. Study of the response of the microvascular bed to oxygen-helium therapy using high-frequency Doppler ultrasound in patients with COVID-19. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(2):16–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-16-27.

Введение

В клинической практике интерес к применению подогретых кислородно-гелиевых смесей (КГС) в лечении больных с легочной недостаточностью как в нашей стране, так и за рубежом появился в 1970–1980-х годах. Ранее КГС применяли комнатной температуры. При этом выявились побочные эффекты, такие как: нарушение терморегуляции слизистой оболочки верхних и нижних отделов дыхательных путей, ухудшение реологических свойств бронхиального секрета, образование слизистых пробок в дистальных отделах дыхательных путей [1].

В настоящее время для лечения больных с гипоксемической формой дыхательной недостаточности с успехом применяется терапия термической (50–95 °С) КГС. Она показала свою эффективность при лечении тяжелых пневмоний [2], бронхиальной астмы [3, 4], хронической обструктивной болезни легких [5, 6], в комплексном лечении артериальной гипертензии (АГ) [7], ишемической болезни сердца [8] и при других заболеваниях.

Дыхание нагретыми КГС вызывает различные физиологические эффекты. Их можно разделить на эффекты, вызванные непосредственно КГС, и эффекты, вызванные влиянием повышенной температуры. Из-за более низкой плотности гелия по сравнению с азотом (в 1,8 раза) снижается сопротивление дыхательных путей газовому потоку, уменьшается турбулентность в дыхательных путях и, как следствие, снижается нагрузка на работу дыхательных мышц [9]. Снижение сопротивления дыхательных путей ведет к уменьшению перепадов внутригрудного давления и к коррекции гемодинамических нарушений. Диффузионная способность гелия через альвеолярно-капиллярную мембрану в легких в 3 раза выше, чем у воздуха [10], вследствие чего возрастает оксигенация артериальной крови, возрастает сатурация, увеличивается элиминация углекислого газа из артериальной крови.

Не менее важны температурные эффекты подогретой КГС. При дыхании нагретой КГС происходит непосредственная передача тепла тканям организма (теплопроводность гелия в 5,8 раза выше, чем у азота), что приводит к вазодилатации сосудов легких и бронхов. При этом увеличивается кровенаполнение легочных капилляров, улучшается дренажная функция бронхов и уменьшается периферическое сопротивление легочных сосудов, улучшается вентилиционно-перфузионное соотношение через альвеолы легких. Также происходит стимуляция тепловых рецепторов верхних дыхательных путей, что способствует активации ряда регуляторных механизмов, которые, возможно, приводят к вазодилатации сосудов органов и тканей и, как следствие, к снижению периферического сопротивления току крови. Благодаря чему возрастает оксигенация тканей организма.

Помимо этого, термическая КГС не обладает общей и специфической токсичностью, мутагенностью,

эмбриотоксичностью, тератогенностью, канцерогенностью, не вызывает аллергии, что позволяет использовать ее при различных заболеваниях и состояниях.

Нагретая КГС применяется сегодня для лечения коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее последствий. При включении ингаляций нагретой КГС в комплексную терапию пациентов с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, с признаками пневмонии I и II степени тяжести, на 2–3-и сутки у больных наблюдается снижение вирусной нагрузки и уровня маркеров воспаления, происходит стимуляция иммунного ответа (увеличение IgG и IgM). У пациентов, получавших стандартную терапию, согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [11], данные результаты отмечали на 10-е сутки терапии [2].

Аналогичные результаты получены при анализе историй болезни пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, с рентгенологическими признаками компьютерной томографии (КТ) 2, 3, 4 степени. У пациентов, получавших ингаляции подогретой КГС от 2 до 4 раз в день, достоверно раньше купировались наиболее частые симптомы, сопровождающие данное заболевание, нормализовались показатели крови, чем у пациентов, не получавших терапию КГС. Средняя продолжительность лечения пациентов при использовании КГС-терапии сокращалась в среднем на 4 дня [12].

Поскольку при развитии вирусной пневмонии в первую очередь страдает газотранспортная функция легких, развивается гипоксия органов и тканей, первоочередной задачей проводимой терапии является насыщение крови кислородом и доставка его тканям организма, которую осуществляет микроциркуляторная система. Исследование характеристик микроциркуляторного русла (МЦР) является важным звеном в лечении пациентов, т.к. в нем осуществляются обменные процессы и насыщение тканей организма кислородом, что особенно актуально у больных с вирусной пневмонией, страдающих от гипоксии.

В настоящее время установлено, что наиболее частым сопутствующим заболеванием, которое осложняет течение COVID-19, является АГ, распространенность которой у пациентов с COVID-19 наблюдается в 9–35 % случаев [13].

Следует отметить, что у пациентов, страдающих хроническими сосудистыми заболеваниями, отмечаются нарушения в системе МЦР. Структурные и функциональные изменения во всей сосудистой системе являются характерными признаками дезадаптации к повышенной гемодинамической нагрузке при эссенциальной гипертензии. Дефицит кожной вазореактивности проявляется на ранних стадиях прогрессирования гипертонической болезни сосудов, а гипертрофия сосудистой оболочки и рост системного периферического сопротивления является

предиктором развития сердечно-сосудистых событий [14, 15]. Наиболее характерными признаками нарушения в системе микроциркуляции при АГ являются: вазомоторная дисфункция эндотелия микрососудов, уменьшение дилататорного резерва МЦР, повышение веноулярного кровенаполнения, снижение плотности капиллярной сети. При этом отмечено снижение как числа функционирующих капилляров, так и общего числа капилляров [16]. Сочетание АГ и сахарного диабета (СД) приводит к нарастанию патологических изменений в сосудистом русле и характеризуется более выраженной дисфункцией эндотелия [17], снижением дилатационного резерва МЦР, увеличением тонуса прекапиллярных сфинктеров, что приводит к снижению скорости капиллярного кровотока и, как следствие, снижению тканевых обменных процессов [18, 19]. Снижение капиллярного кровотока является результатом артериоло-веноулярного шунтирования крови и развитием феномена капиллярного «обкрадывания» [19, 20].

Следовательно, пациенты с отягощенным анамнезом находятся в группе высокого риска при развитии вирусной пневмонии COVID-19 и имеют неблагоприятный прогноз и высокую вероятность развития декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [21, 22]. Вследствии чего мониторинг состояния системы МЦР и гемостаза при COVID-19 очень важен для оценки тяжести и прогноза заболевания, а также своевременной коррекции выявленных нарушений.

Целью работы являлось изучение влияния КГС на состояние микроциркуляторного русла при вирусной пневмонии с тяжелым течением, вызванной COVID-19 у пациентов с отягощенным и неотягощенным анамнезом сосудистых заболеваний.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова». Обследованы пациенты в возрасте от 32 до 74 лет, мужчины (11) и женщины (19), находящиеся на лечении с диагнозом «вирусная пневмония, тяжелое течение». Этиологическая диагностика COVID-19 проводилась при поступлении пациента методом ПЦР в лаборатории на Амплификаторе CFX 90 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США, 2021). Для визуализации объема и степени поражения легочной ткани выполнялась КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования аппаратом Томограф компьютерный Brilliance iCT Philips, США 2021 и соответствовала рентгенологическим признакам КТ-3, 4.

Основная терапия проводилась согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (версия 10 от 08.02.2021 г.) [11].

Поскольку пациенты относились к разным возрастным группам и имели различные хронические заболевания, для корректной оценки влияния термической КГС на МЦР пациенты были разделены на группы. Пациенты, которые не имели отягощенного анамнеза (возраст от 32 до 45 лет), составили 1-ю группу; пациенты, страдающие умеренной АГ 1–2 степени, в возрасте от 53 до 74 лет составили 2-ю группу и

пациенты, имеющие в анамнезе АГ 1–2 степени и СД II типа, в возрасте от 56 до 74 лет вошли в 3-ю группу.

Критериями исключения были: тяжелая АГ, заболевание коронарных, периферических или мозговых артерий, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, онкологические заболевания и др.

Всем пациентам проводилась соответствующая медикаментозная терапия по сопутствующим заболеваниям.

Терапия подогретой КГС осуществлялась в положении полусидя при помощи ингалятора для дыхания «Ингалит-В2-01» [23] производства ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН». Дыхание КГС проводилось с использованием индивидуального загубника при концентрации газов: O_2 – 30 %, He – 70 %; при температуре КГС на выходе из нагревателя +95 °С. Режим терапии: 5 мин ингаляции КГС, 5 мин отдыха – 3 цикла (до 4 раз в сутки). Контроль за состоянием пациентов осуществлялся с помощью стационарных поверенных пульсоксиметров Armed Y200 (Армед, Россия, 2021 г.), отображающих частоту сердечных сокращений (ЧСС) уд/мин и уровень сатурации крови в % (SpO_2).

Регистрация текущих значений показателей кровотока в МЦР осуществлялась при помощи ультразвукового высокочастотного доплерографа (УВД) «Минимакс-Допплер-К» (ООО «СП-Минимакс», Россия, Санкт-Петербург) стандартным методом [24] датчиком с частотой 20 МГц непрерывного излучения. Область исследования – ногтевой валик большого пальца руки. Тип регистрируемого кровотока с преимущественно капиллярным наполнением, что определялось путем качественного (визуального) анализа доплерограммы в режиме реального времени. Глубина прохождения ультразвукового сигнала составляет порядка 1,0 см. Ультразвуковой флоуметр определяет такие характеристики кровотока как: направление движения кровотока, линейную (прямое измерение) и объемную скорости по срезу исследуемой ткани. На доплерограмме, которая представляет цветной спектр распределения кровотока, можно выделить тип преобладающего кровотока: артериолярный, веноулярный, капиллярный, шунтирующий.

Анализировали качественные характеристики – доплерограмм и количественные характеристики кровотока – значения линейных и объемных скоростей, а также индексы кровотока, при этом выбирали безартефактный фрагмент доплерограммы. Качественный анализ позволяет установить доминирующий тип кровотока.

Оценивали характеристики кровотока, получаемые в результате автоматического расчета спектра прибором [25]. Линейные и объемные показатели кровотока в МЦР рассчитываются: по кривой максимальной скорости (V_s , V_m , V_d , Q_s) – характеризуют артериолярное и веноулярное звенья; по кривой средней скорости (V_{as} , V_{am} , V_{ad} , V_{akd} , Q_{as} , Q_{am}) – характеризуют капиллярное звено МЦР. Расчетные индексы кровотока дают информацию о состоянии тонуса микрососудов: $PI = (V_s - V_d) / V_m$ – индекс Гослинга (индекс пульсации – отражает упруго-эластические свойства кровеносных сосудов); $RI = (V_s - V_d) / V_s$ –

индекс Пурсело (индекс периферического напряжения – отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения).

Показатели кровотока измеряли до проведения сеанса КГС, сразу после, через 30 и 60 мин после терапии КГС. Отношение значений скоростей к низким, средним и высоким показателям сделано с учетом диапазонов значений основных показателей скорости кровотока в различных звеньях МЦР по данным УВД [26].

Порядок статистической обработки данных. Сравнение разных групп пациентов осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для несвязных групп с принятым уровнем значимости $p=0,05$. Динамика изменения показателей внутри одной группы оценивалась при помощи непараметрического критерия Вилкоксона для связанных групп принятым уровнем значимости $p=0,05$. Данные представлены как медианы (Me) с 25-м перцентилем (25-рг) и 75-м перцентилем (75-рг).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено исследование реакции МЦР на термическую КГС-терапию у пациентов из разных групп.

В 1-й группе пациентов терапия подогретой КГС проводилась 3–4 дня 2–3 раза в сутки. Показатели кровотока у пациентов 1-й группы в первый день наблюдения ($n=8$) до проведения КГС-терапии характеризовались низкой скоростью кровотока в артерио-венулярном ($V_s=0,9465$ (0,909; 1,0125) см/с, $V_d=0,06$ (0; 0,2905) см/с) и капиллярном ($V_{am}=0,1835$ (0,1705; 0,1945) см/с) звеньях МЦР, средним значением индекса кровотока $PI=1,7585$ (1,538; 2,48) и высоким $RI=1$ (1; 1). Наблюдались периодические спазмы сосудов. Сразу после сеанса КГС скорость кровотока в артериолярном звене (V_s) имела тенденцию к росту и увеличивалась до 60 мин после проведения терапии КГС, где ее прирост составил 29,4 %. Можно отметить разгрузку веноулярного (V_d) отдела МЦР, в котором средняя скорость кровотока возросла более чем на 10 % и продолжала увеличиваться до 30 мин наблюдения. Скорость кровотока в капиллярном звене (V_{am}) не изменилась, однако коэффициент сопротивления кровотоку снизился с высоких до средних значений и составил $RI=0,8$ (0,624; 1). Показатель тонуса сосудов также имел тенденцию к снижению и к 30 мин его значение составило $PI=1,345$ (1,123; 2,085). ЧСС снижалась с 84 уд./мин (до терапии) до 75 уд./мин (после). Уровень сатурации крови SpO_2 варьировал в пределах 96–98 % во время всего сеанса.

На 4-й день проведения терапии КГС отмечена положительная динамика в фоновых показателях. Скорость кровотока в артерио-венулярном звене стала на уровне средних значений: $V_s=1,1625$ (1,022; 1,303) см/с (на 22,8 % выше фоновых показателей 1-го дня), $V_d=0,2$ (0,112; 0,281) см/с. Показатели индексов кровотока стали на уровне средних значений $PI=1,479$ (1,478; 1,48), $RI=0,837$ (0,784; 0,89) и были ниже фоновых показателей 1-го дня на 15,9 % и 16,3 % соответственно. ЧСС была в пределах 79–73 уд./мин. SpO_2 на уровне 95 %.

Динамика показателей кровотока после терапии КГС соответствовала 1-му дню наблюдения.

Динамика показателей на доплерограмме пациента из 1-й группы представлена на рис. 1.

Во 2-й группе ($n=11$) терапию подогретой КГС проводили в среднем 12–15 дней, 2–4 раза в сутки. Поскольку терапия КГС проводилась более длительно, мы представляем динамику показателей кровотока в МЦР в 1, 5-й и последний дни терапии КГС.

Показатели кровотока в 1-й день до проведения дыхания КГС характеризовались низкими показателями скорости кровотока в артерио-венулярном ($V_s=1,0$ (0,8575; 1,2375) см/с, $V_d=0,1125$ (0; 0,403) см/с) и капиллярном ($V_{am}=0,1635$ (0,1575; 0,172) см/с) звеньях МЦР, средним значением индексов кровотока $PI=1,54$ (1,0085; 2,597), $RI=0,89$ (0,667; 1). Наблюдались спазмы сосудов МЦР. Сразу после сеанса скорость кровотока V_s возросла на 13 %, к 30 мин увеличилась на 32,5 % и к 60 мин на 22,7 % относительно фоновых показателей. Отмечена разгрузка веноулярного отдела МЦР, в котором средняя скорость кровотока возросла на 145,8 %, но к 60 мин снизилась на 33 % относительно фона. Скорость кровотока V_{am} увеличилась на 11,6 % и к 60 мин достоверно на 14,4 % ($p=0,0192$). Снижались индексы: PI – на 21 %, RI – на 11,6 %. ЧСС снижалась с 80 уд./мин до 69 уд./мин. Показатель SpO_2 варьировал в пределах 92–94 % во время всего сеанса.

На 5-й день проведения терапии КГС отмечена следующая динамика в фоновых показателях: значение скорости $V_s=1,078$ (1,078; 1,219) см/с (на 7 % выше фоновых показателей 1-го дня) стало на уровне средних значений, показатель $V_d=0,122$ (0; 0,122) см/с остался на уровне низких значений, но отмечена тенденция к его росту (на 8,4 % выше фоновых показателей 1-го дня), скорость кровотока $V_{am}=0,115$ (0,115; 0,14) см/с была на уровне низких показателей. Индекс кровотока $RI=0,887$ (0,887; 1) был на уровне показателей 1-го дня наблюдения; $PI=2,057$ (2,057; 3,387), возрос на 33,6 %. ЧСС в среднем составляла 69 уд./мин, SpO_2 – 94 %.

После терапии КГС скорость V_s возросла на 27,8 % относительно фона 5-го дня, к 30 мин и в дальнейшем наметилась тенденция к ее снижению, в среднем к 60 мин наблюдения $V_s=0,909$ (0,75; 1,059) см/с. Скорость V_d возросла на 30,3 % относительно фона 5 дня. Капиллярное звено также положительно реагировало на дыхание КГС: скорость кровотока в нем возросла на 31,3 % сразу после терапии КГС, на 60,9 % через 30 мин, на 53 % – через 60 мин. Индекс $PI=1,606$ (0,551; 1,621) снизился, RI колебался в пределах средних величин. ЧСС в среднем составляла 69–72 уд./мин, SpO_2 – 94–96 %.

К 15-му дню проведения терапии КГС перед началом сеанса следует отметить положительную динамику относительно 1-го дня наблюдения. $V_s=1,2705$ (1,0685; 1,683) см/с, что на 26 % больше фона 1-го дня, $V_d=0,2765$ (0,0235; 0,469) см/с (на 145,8 % больше 1-го дня), $V_{am}=0,178$ см/с (0,1605; 0,206) (на 8,9 % больше 1-го дня), индексы кровотока на уровне фона первого дня наблюдения. ЧСС – 74 уд./мин, SpO_2 – 95 %. После сеанса КГС: показатель V_s снижался

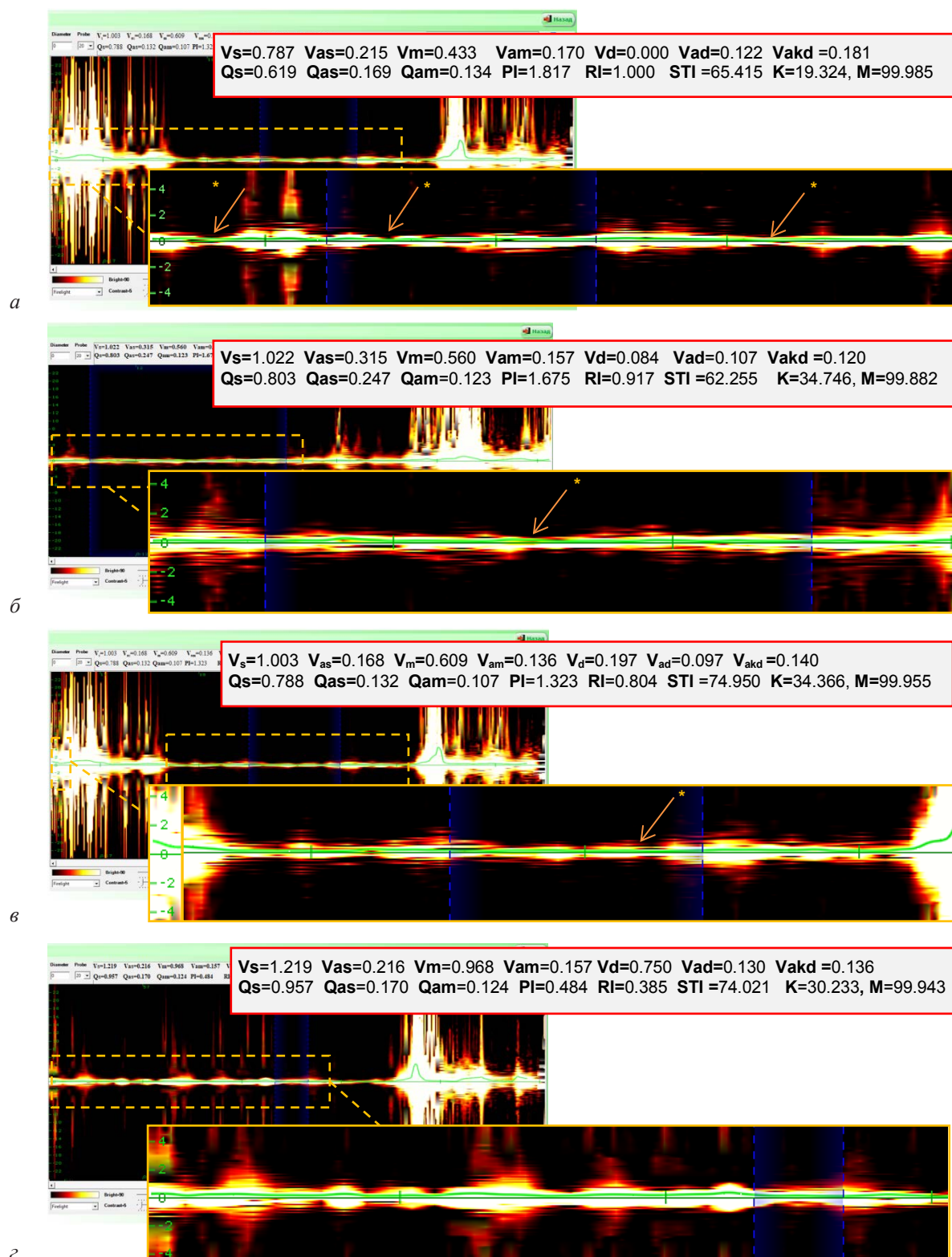


Рис. 1. Фрагменты доплерограмм 1-го сеанса терапии КГС пациента из группы 1 (32 года; 4 сеанса терапии КГС, переведен из реанимации через 2 дня после поступления): а – перед сеансом (ЧСС – 99 уд./мин, SpO_2 – 97 %), кровоток капиллярный; б – после сеанса (ЧСС – 90 уд./мин, SpO_2 – 99 %); кровоток капиллярный; увеличение: Vs на 30 %, Vd до 0,084 см/с, снижение Vam на 7 %, PI на 7 %; в – через 30 мин после сеанса (ЧСС – 92 уд./мин, SpO_2 – 98 %); кровоток капиллярный; увеличение Vs на 27 %, Vd до 0,197 см/с, снижение Vam на 20 %, PI и RI на 20 %; з – через 60 мин после сеанса (ЧСС – 73 уд./мин, SpO_2 – 97 %); кровоток капиллярный; увеличение Vs на 55 %, Vd до 0,75 см/с, снижение Vam на 7,5 %, PI на 73 %, RI на 61,5 %. * – отмечены спазмы сосудов. Динамика показателей кровотока на доплерограммах б, в, з рассчитана относительно а

Fig. 1. Fragments of dopplerograms of the 1st session of therapy OHM of a patient from group 1 (32 years old; 4 sessions of therapy OHM, transferred from the intensive care unit 2 days after admission): а – before the session (heart rate – 99 bpm, SpO_2 – 97 %); capillary blood flow; б – after the session (heart rate – 90 bpm, SpO_2 – 99 %); capillary blood flow; increase: Vs by 30 %, Vd up to 0.084 cm/s, decrease in Vam by 7 %, PI by 7 %; в – 30 min after the session (heart rate – 92 bpm, SpO_2 – 98 %); capillary blood flow; increase: Vs by 27 %, Vd up to 0.197 cm/s, decrease in Vam by 20 %, PI and RI by 20 %; з – 60 min after the session (heart rate – 73 bpm, SpO_2 – 97 %); capillary blood flow; increase: Vs by 55 %, Vd up to 0.75 cm/s, decrease in Vam by 7.5 %, PI by 73 %, RI by 61.5 %. * – vascular spasms were observed. The dynamics of blood flow parameters on dopplerograms б, в, з was calculated relative to а

порядка 12 % к 30 и 60 мин, отмечена хорошая динамика разгрузки веноулярного звена МЦР, где к 60 мин после сеанса дыхания КГС скорость V_d практически достигала средних величин, показатель V_{am} – на уровне фоновых значений, PI снижался на 40,8 % сразу после терапии КГС, через 30 мин – на 31,5 %, восстанавливался до исходных значений через 60 мин, RI также снижается сразу после сеанса и через 30 мин (на 29 %, 30 % соответственно), достигая исходных величин к 60 мин.

На рис. 2 представлена динамика доплерограмм 5-го сеанса терапии КГС пациентки 2-й группы.

В 3 группе ($n=11$) терапия подогретой КГС проводилась в среднем 12–18 дней от 2 до 4 раз в сутки.

Показатели кровотока в 1-й день до терапии КГС характеризовались низкими скоростными значениями кровотока в артерио-веноулярном ($V_s=1,2$ (1,041; 1,444) см/с, $V_d=0,4$ (0,281; 0,75) см/с) и капиллярном ($V_{am}=0,1795$ (0,149; 0,217) см/с) звеньях МЦР, средними значениями $PI=1,107$ (0,505; 1,927), $RI=0,65$ (0,385; 0,843). Сразу после сеанса скорость кровотока V_s возросла на 18 %, к 30 мин – на 24,6 %, но к 60 мин достоверно снизилась относительно значения сразу после дыхания КГС ($p=0,00506$), относительно 30 мин ($p=0,0449$) и на 21 % относительно фона. Скорость кровотока V_d и V_{am} не изменилась. Индексы кровотока PI и RI также практически не менялись в ходе всего сеанса. ЧСС колебалась в пределах 76–80 уд./мин, SpO_2 – 93–94 %.

На 5-й день проведения терапии КГС отмечена положительная динамика в фоновых показателях: $V_s=1,603$ (1,031; 2,278) см/с стала на уровне средних значений, на 33,6 % выше фоновых показателей 1-го дня, $V_d=1,012$ (0,75; 1,519) см/с – на уровне высоких значений, на 151 % выше фоновых показателей 1-го дня, $V_{am}=0,215$ (0,205; 0,31) см/с – на 19,8 % выше фоновых показателей 1-го дня. Индексы кровотока снижались и составили $RI=0,545$ (0,228; 0,786), $PI=0,731$ (0,249; 1,267). ЧСС – 63 уд./мин, SpO_2 – 93 %.

На рис. 3 представлена динамика доплерограмм 18-го сеанса терапии КГС пациента 3-й группы.

После терапии КГС V_s возросла на 14,6 % относительно фона 5-го дня, в дальнейшем наметилась тенденция к ее снижению, V_d возросла на 107,8 % в дальнейшем с тенденцией к снижению. Скорость кровотока V_{am} колебалась на уровне фоновых значений. Индексы PI и RI незначительно снижались, в дальнейшем отмечена тенденция к их росту. ЧСС колебалась в пределах 69–78 уд./мин, SpO_2 – 93–94 %.

К последнему дню проведения терапии КГС перед началом сеанса показатели артерио-веноулярного и капиллярного звеньев находились на уровне фоновых значений 1-го дня наблюдения, индексы кровотока были выше и составили: $PI=1,4$ (1,346; 2,055), $RI=0,889$ (0,855; 0,945). ЧСС – 89 уд./мин, SpO_2 – 95 %. После сеанса терапии КГС: показатель V_s в ходе терапии снижался, но увеличился на 21,2 % к 60 мин, скорость кровотока в веноулярном звене росла и к 60 мин увеличилась на 46,7 % относительно фонового исследования. V_{am} , PI и RI практически не из-

менялись. ЧСС колебалась в пределах 78–82 уд./мин, SpO_2 – 95 %.

Работы по изучению патофизиологических механизмов развития COVID-19 свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в некоторых органах как прямое следствие вирусного поражения и воспалительной реакции, они показывают присутствие вирусных элементов в эндотелиальных клетках с признаками эндотелиальной и воспалительная гибель клеток [27]. Повреждение эндотелия действительно, по-видимому, является ключевым патофизиологическим фактором, приводящим пациентов к полиорганной недостаточности. При этом основное значение имеет сочетание системной дисфункции эндотелия и активация тромбоцитарно-сосудистого механизма тромбоза с эмболизацией различных органов.

При эссенциальной АГ наблюдаются структурные и функциональные изменения во всей сосудистой системе, в которых задействованы как активные, так и пассивные механизмы регуляции кровотока. Прослеживается тенденция к достоверному уменьшению функционального вклада эндотелия капиллярного звена как в модуляцию микрокровотока, так и в общий уровень тканевой перфузии по мере усугубления АГ. Эти данные показывают, что у пациентов с АГ присутствуют признаки дисфункции эндотелия [28, 17]. Еще более выраженные признаки дисфункции эндотелия наблюдаются при сочетании АГ с СД [17]. Таким образом, у пациентов с АГ и СД уже имеются нарушения сосудистого русла в виде эндотелиальной дисфункции и снижения резерва капиллярного кровотока, следовательно, у них возможен риск более тяжелого течения COVID-19, который вызывает ассоциированный эндотелиит, вследствие цитокинового шторма, и повышенное тромбообразование.

Применяя метод УВД, можно оценить реакцию всех звеньев (артериолярного, веноулярного, капиллярного) МЦР на воздействие используемой терапии.

При анализе характеристик кровотока в МЦР у пациентов разных групп в 1-й день до проведения терапии КГС отмечается увеличение уровня, так называемой базовой перфузии у пациентов 3-й группы. Это выражалось в достоверно более высоких показателях скорости кровотока ($p=0,0205$) в артериолярном (V_s) и веноулярном (V_d) ($p=0,0062$) звеньях МЦР, по сравнению с 1-й группой. Данный факт подтверждается в работах [29, 16, 30], в которых отмечено прогрессивное увеличение уровня «базовой перфузии» при нарастании признаков эндотелиальной дисфункции у больных с АГ и СД. Вместе с тем следует отметить низкие показатели кровотока в капиллярном звене МЦР во всех группах. И если данные результаты в 1-й и 2-й группах можно объяснить низкими показателями кровотока в артериолярном звене (сниженным притоком крови), то у пациентов 3 группы наблюдается «синдром обкрадывания кровотока», усиление артерио-веноулярного шунтирования кровотока в обход капиллярного русла, что создает условия для формирования венозного полнокровия [17]. Этот эффект представлен на рис. 3, где у пациента из 3-й группы на доплерограммах от-

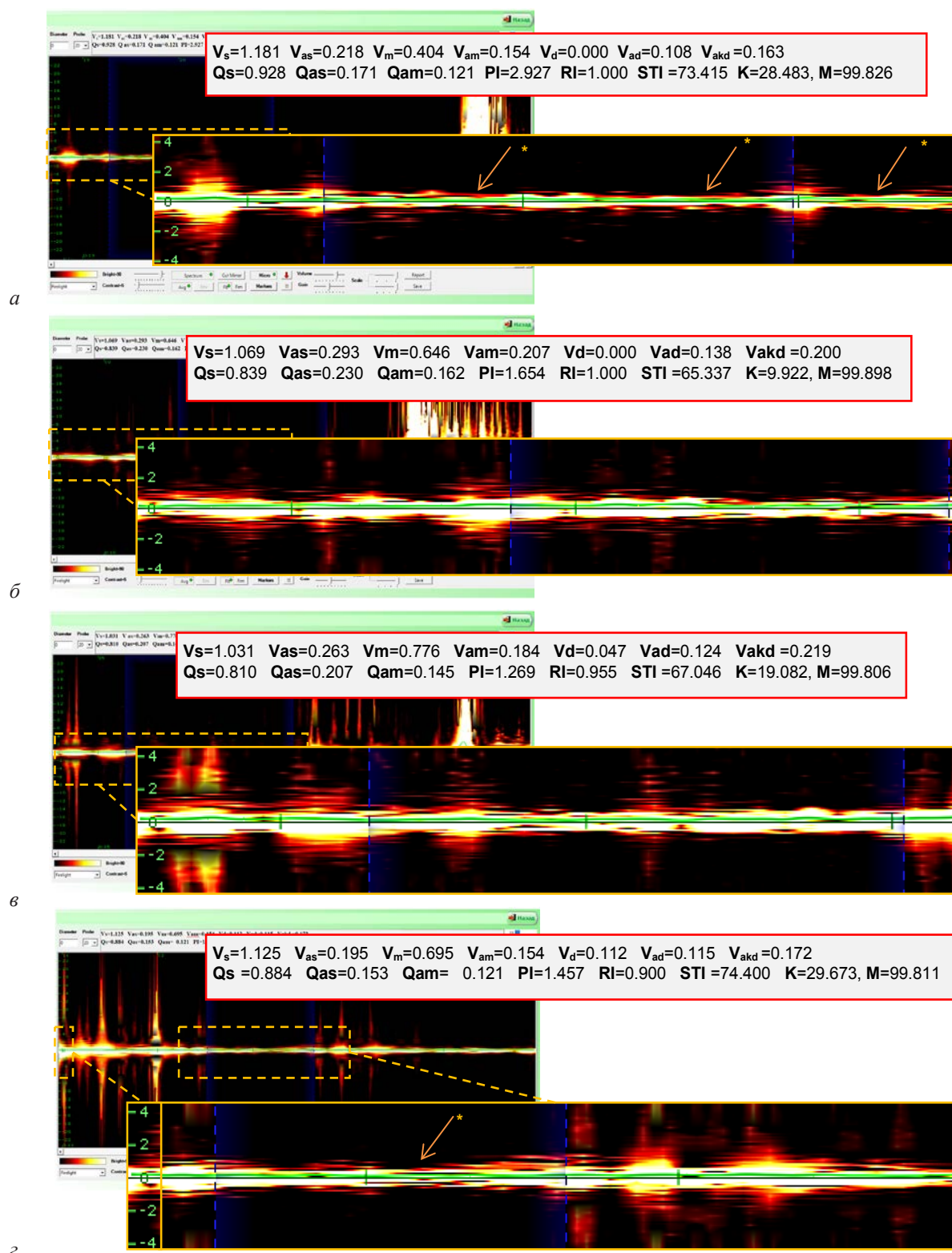


Рис. 2. Фрагменты доплерограмм 5-го сеанса терапии КГС пациентки 2-й группы (62 года; получила 11 сеансов терапии КГС, переведена из реанимации через 6 дней после поступления): *а* – перед сеансом (ЧСС – 86 уд./мин, SpO_2 – 87 %); кровоток капиллярный; *б* – после сеанса (ЧСС – 74 уд./мин, SpO_2 – 88 %); кровоток капиллярный; снижение V_s на 9,5 %, увеличение V_d на 27 %, V_{am} более чем на 30 %. Снижение PI на 43,5 %; *в* – через 30 мин после сеанса (ЧСС – 101 уд./мин, SpO_2 – 85 %); кровоток капиллярный; снижение V_s на 12,7 %, увеличение V_d на 15 %, V_{am} на 20 %. Снижение PI на 56,6 %, RI на 4,5 %; *г* – через 60 мин после сеанса (ЧСС – 92 уд./мин, SpO_2 – 89 %); кровоток капиллярный; снижение V_s на 4,7 %, рост V_d на 4,5 %. V_{am} на уровне фона. Снижение PI на 50,2 %, RI на 10,0 %. * – отмечены спазмы сосудов. Динамика показателей кровотока на доплерограммах *б*, *в*, *г* рассчитана относительно *а*

Fig. 2. Fragments of dopplerograms of the 5th session of therapy OHM in a patient of the 2 group (62 years old; received 11 sessions of therapy OHM, was transferred from the intensive care unit 6 days after admission): *a* – before the session (HR – 86 bpm, SpO_2 – 87 %); capillary blood flow; *б* – after the session (heart rate – 74 bpm, SpO_2 – 88 %); capillary blood flow; decrease in V_s by 9.5 %, increase in V_d by 27 %, V_{am} by more than 30 %. Increase PI by 43.5 %; *в* – 30 min after the session (HR – 101 bpm, SpO_2 – 85 %); capillary blood flow; decrease in V_s by 12.7 %, increase in V_d by 15 %, V_{am} by 20 %. Decrease PI by 56.6 %, RI by 4.5 %; *г* – 60 min after the session (heart rate – 92 bpm, SpO_2 – 89 %); capillary blood flow; a decrease in V_s by 4.7 %, an increase in V_d by 4.5 %. V_{am} at background level. Decrease PI by 50.2 %, RI by 10.0 %. * – vascular spasms were observed. The dynamics of blood flow parameters on dopplerograms *б*, *в*, *г* was calculated relative to *а*

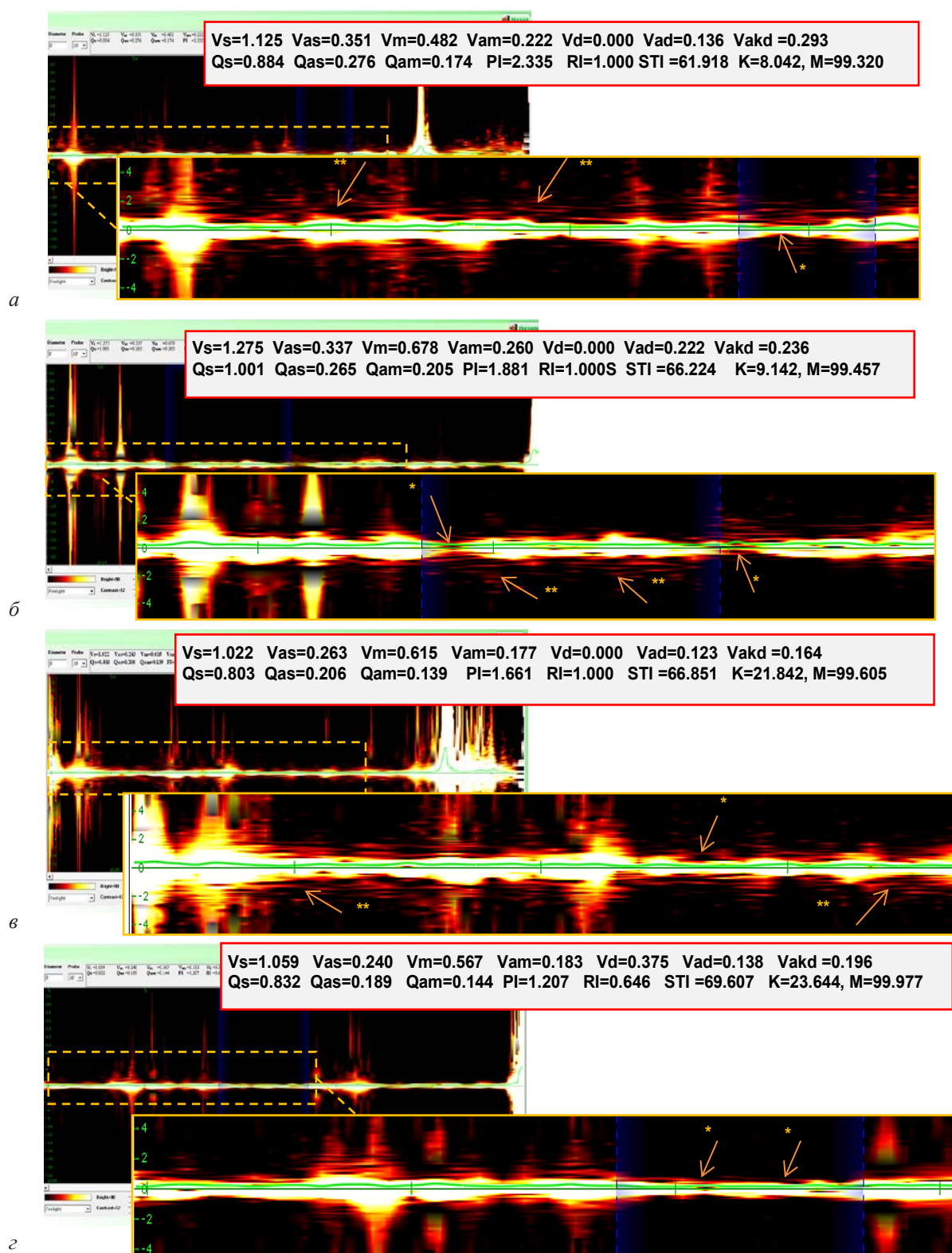


Рис. 3. Фрагменты доплерограмм 18-го сеанса терапии КГС пациента из группы 3 (66 лет; получил 18 сеансов терапии КГС, выписан из отделения через 21 день после поступления): *а* – перед сеансом (ЧСС – 89 уд./мин, SpO_2 – 95 %); кровоток капиллярный; *б* – сразу после сеанса (ЧСС – 102 уд./мин, SpO_2 – 94 %); кровоток капиллярный; увеличение V_s на 13 %, V_{am} на 18 %. Снижение PI на 19,4 %; *в* – через 30 мин после сеанса (ЧСС – 89 уд./мин, SpO_2 – 96 %); кровоток капиллярный; снижение V_s на 9 %, V_{am} на 20 %, PI на 29 %; *г* – через 60 мин после сеанса (ЧСС – 94 уд./мин, SpO_2 – 96 %); кровоток капиллярный; снижение V_s на 6 %, V_{am} на 17 %, PI на 48 %, RI на 34,5 %. Увеличение V_d до 0,375 см/с. * – отмечены спазмы сосудов; ** – присутствует слабая веноулярная компонента. Динамика показателей кровотока на доплерограммах *б*, *в*, *г* рассчитана относительно *а*

Fig. 3. Fragments of dopplerograms of the 18th session of therapy OHM of a patient from group 3 (66 years old; received 18 sessions of therapy OHM, was discharged from the department 21 days after admission): *a* – before the session (heart rate – 89 bpm, SpO_2 – 95 %); capillary blood flow; *б* – after the session (HR – 102 bpm, SpO_2 – 94 %); capillary blood flow; an increase in V_s by 13 %, V_{am} by 18 %. PI decrease by 19.4 %; *в* – 30 min after the session (HR – 89 bpm, SpO_2 – 96 %); capillary blood flow; decrease in V_s by 9 %, V_{am} by 20 %, PI by 29 %; *г* – 60 min after the session (heart rate – 94 bpm, SpO_2 – 96 %); capillary blood flow; decrease in V_s by 6 %, V_{am} by 17 %, PI by 48 %, RI by 34.5 %. Increase V_d to 0.375 cm/s. * – vascular spasms were observed; ** – there is a weak venular component. The dynamics of blood flow parameters on dopplerograms *б*, *в*, *г* was calculated relative to *a*

мечается слабая веноулярная компонента, выраженная в отдельных слабо оформленных пульсовых волнах, характерная при нарушении венозного оттока. Также в 3-й группе отмечены самые низкие показатели индексов кровотока PI и RI. Индекс RI был достоверно ниже ($p=0,0155$) в 3-й группе относительно 1 группы, это указывает на сниженный тонус сосудов и дилатацию веноулярного отдела МЦР.

Сразу после сеанса термической терапии КГС в 1-й группе отмечается увеличение скорости кровотока в артериоларно-веноулярном звеньях МЦР, индексы кровотока снизились с высоких до средних значений. Снижается ЧСС, происходит разгрузка большого круга кровообращения. Наблюдается эффект вазодилатации сосудов, который, по-видимому, связан с термическим эффектом КГС. Обращает на себя внимание, что положительная динамика в данной группе пациентов сохраняется в фоновых показателях на 4-й день проведения терапии КГС. Поскольку увеличивается диффузионная способность в легких, то возрастает и оксигенация артериальной крови, что способствует улучшению обменных процессов и увеличению трофики тканей организма. Показатели SpO_2 в пределах 96–98 %. Пациенты данной группы переводились из реанимационного отделения через 2–3 дня после поступления с хорошим прогнозом.

У пациентов 2-й группы показатели скорости кровотока в МЦР в 1-й день до проведения КГС терапии, так же как и в других группах, были на низком уровне. Сразу после сеанса терапии КГС возросла скорость кровотока в артериоларно-веноулярном отделе МЦР, увеличивалась скорость кровотока в капиллярном звене, и к 60 мин это увеличение достигало достоверных величин ($p=0,0192$). Снижались индексы PI, RI и ЧСС. SpO_2 варьировал в пределах 92–94 % во время всего сеанса. К 5-му дню проведения терапии КГС отмечена положительная динамика в фоновых показателях: Vs стала на уровне средних значений, Vd осталась на уровне низких значений, но отмечена тенденция к росту, Vam оставалась на уровне низких показателей. После сеанса терапии КГС наблюдалась положительная динамика, как и в первые дни терапии КГС, SpO_2 была на уровне 94–96 %. К 15-му дню проведения терапии КГС перед началом сеанса следует отметить положительную динамику относительно 1-го и 5-го дней наблюдения. Скорость кровотока в артериоларно-веноулярном и капиллярном звеньях была выше относительно 1-го и 5-го дней наблюдения, индексы кровотока – на уровне фона 1-го дня, SpO_2 – 95 %. После сеанса терапии КГС отмечена хорошая динамика разгрузки веноулярного звена МЦР, где к 60 мин после сеанса дыхания КГС скорость Vd практически достигала средних величин, остальные показатели колебались на уровне фоновых значений. Пациенты данной группы переводились из реанимационного отделения через 6–8 дней после поступления.

Несмотря на дисфункцию эндотелия, связанную с АГ и вирусной пневмонией, МЦР у данной группы пациентов положительно реагирует на проведение термической терапии КГС: увеличивается артериоларный и капиллярный кровоток, улучшается

венозный отток, снижается периферическое сопротивление кровотоку, улучшается оксигенация крови. Особенно обращает внимание, что положительный эффект длительно сохраняется после сеансов КГС.

В 3-й группе пациентов, где отмечены «синдром обкрадывания кровотока» и венозное полнокровие сразу после сеанса показатель Vs возрос, но к 60 мин достоверно снизился. Скорость кровотока Vd и Vam и индексы кровотока практически не изменились. SpO_2 – 93–94 %. Это указывает на то, что МЦР пациентов данной группы практически не отреагировало на сеанс терапии КГС. На 5-й день проведения терапии КГС отмечена положительная динамика в фоновых показателях: показатель Vs стал на уровне средних значений, Vd на уровне высоких значений, Vam выше фоновых показателей 1-го дня. Индексы кровотока снизились. После терапии КГС показатель Vs возрос, но в дальнейшем имелась тенденция к его снижению, Vd возросла, но в дальнейшем с тенденцией к снижению, Vam колебалась на уровне фоновых значений. Индексы PI и RI незначительно снижались, с тенденцией к дальнейшему их росту. SpO_2 – 93–94 %. К последнему дню проведения терапии КГС перед началом сеанса показатели артерио-веноулярного и капиллярного звена находились на уровне фоновых значений первого дня наблюдения. После сеанса терапии КГС показатель Vs в ходе терапии снижался, но увеличился к 60 мин, скорость кровотока в веноулярном звене росла, другие показатели практически не изменялись, SpO_2 – 95 %.

Пациенты этой группы переводились из реанимационного отделения через 6–10 дней после поступления с продолжением терапии КГС до 18 суток.

Как видно из представленных данных, у пациентов этой группы эффект от терапии КГС начинает появляться только на 5-е сутки: увеличивается кровенаполнение артериоларного и капиллярного звеньев, улучшается венозный отток крови, намечается тенденция к росту индексов кровотока, что указывает на повышение вазореактивности МЦР. Но данный эффект был кратковременным и не сохранялся длительное время. Можно отметить положительную динамику сразу после проведения сеансов терапии КГС, но впоследствии показатели кровотока возвращались к исходным данным.

Заключение

При тяжелом течении вирусной пневмонии (COVID-19) у пациентов всех групп показатели кровотока в артерио-веноулярном и капиллярном звеньях МЦР находятся на низком уровне, отмечаются периферические спазмы сосудов.

Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, такие как АГ и СД, находятся в группе высокого риска при развитии вирусной пневмонии COVID-19 и имеют высокую вероятность развития декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно это выражено при сочетании АГ с СД. При первичном обследовании у пациентов 3-й группы отмечено увеличение уровня «базовой перфузии» вследствие развития «синдрома обкрадывания кровотока», достоверно низкие показатели индексов кровотока RI

($p=0,0155$) относительно 1-й группы. Это указывает на сниженный тонус сосудов, дилатацию веноулярно-отдела МЦР и нарушение венозного оттока.

При терапии термической КГС у пациентов с неотягощенным анамнезом (1-я группа) отмечается положительная динамика: увеличивается скорость кровотока в артериоларно-веноулярном звене МЦР, индексы кровотока снижаются с высоких до средних значений. Снижается ЧСС, происходит разгрузка большого круга кровообращения. Эффект терапии КГС носит пролонгированное действие.

Пациенты 2-й группы с сопутствующей АГ 1–2 степени – положительно реагируют на проведение термической терапии КГС. Сразу после сеанса дыхания КГС увеличиваются артериоларный и капиллярный кровотоки, улучшается венозный отток, снижается периферическое сопротивление кровотоку, улучшается оксигенация крови. Положительный эффект длительно сохраняется после сеансов КГС.

У пациентов 3-й группы с сопутствующей АГ 1–2 степени и СД II типа эффект от проводимой терапии КГС начинает проявляться только на 5-е сутки. Сразу после дыхания термической КГС увеличивается кровенаполнение артериоларного и капиллярного звеньев, улучшается венозный отток крови, повышается вазореактивность МЦР. Но данный эффект является кратковременным, и в течение 60 мин после сеанса терапии КГС показатели кровотока возвращаются к исходным данным.

Таким образом, применение подогретой КГС в составе комплексной терапии при лечении вирусной пневмонии с сопутствующими сосудистыми заболеваниями имеет общую направленность, что позволяет улучшать кровотоки в МЦР, повышая тем самым снабжение тканей кислородом, способствуя ускорению темпов восстановления пациентов. Однако в зависимости от тяжести сопутствующих заболеваний эффект от проведения терапии КГС может быть различной степени выраженности.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

Литература / References

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., Белевский А.С. Протокол лечения термическим гелиоксом (t-He/O₂) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности. – М.: Российское респираторное общество, 2018. – 48 с. [Avdeyev SN, Chuchalin AG, Belevskiy AS. Protocol for the treatment of patients with acute and exacerbation of chronic respiratory failure with thermal heliox (t-He/O₂). Moscow, Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo, 2018:48. (In Russ.)].
2. Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С.533–543. [Shogenova LV, Varfolomeev SD, Bykov VI, Tsybenova SB, Ryabokon'AM, Zhuravel SV, Utkina II, Gavrilov PV, Petrikov SS, Chuchalin AG, Panin AA. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19 // Pulmonologiya. 2020;30(5):533–543. (In Russ.)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543.

3. Shiue ST, Gluck EH. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis // J Asthma. 1989;26(3):177–180. Doi: 10.3109/02770908909070987.

4. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis // Chest. 1990;98(3):693–698. Doi: 10.1378/Chest.98.3.693.

5. Swidwa DM, Montenegro HB, Goldman MD, Lutchen KR, Saidel GM. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease // Chest. 1985;87(6):790–795. Doi: 10.1378/Chest.87.6.790.

6. Shogenova LV, Chuchalin AG, Kim TG, Godyaev MYa, Tretyakov AV, Cherapkin AV, Novoselov SYu, Panin AA. Effect of t-HeO₂ on Central hemodynamics and oxygen transport in patients with COPD exacerbation and acute respiratory failure // Eur Respir J. 2019;54:PA2290. Doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2290.

7. Аматак А.Г., Алексеенко С.А., Хен И.Ф., Демина Т.Р. Влияние импульсной гипоксии кислородно-гелиевой смесью на состояние сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии у работников локомотивных бригад // Дальневост. мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 41–44. [Amatnyak AG, Alekseenko SA, Hen IF, Demina TR. The influence of pulsed hypoxia with oxygen-helium mixture on the cardiovascular system under arterial hypertension in locomotive crews // Far Eastern Med J. 2004;4:41–43. (In Russ.)].

8. Акимова О.С. Применение подогретой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении ишемической болезни сердца // Военно-мед. журн. – 2010. – Т. 331, № 8. – С.71. [Akimova O.S. The use of heated oxygen-helium mixture in the complex treatment of coronary heart disease // Military Med J. 2010;331(8):71. (In Russ.)].

9. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, Brochard L. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4):1191–1200. Doi: 10.1164/Ajrcm.161.4.9904065.

10. Гришин В.И., Логунов А.Т., Павлов Н.Б. и др. Кислородно-гелиевые дыхательные смеси. – М.: Нептун XXI век, 2019. – 136 с. [Grishin VI, Logunov AT, Pavlov NB et al. Oxygen-helium breathing mixtures. Moscow, Neptun XXI vek, 2019:136. (In Russ.)].

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 8-1, 8.2-2. Версия 10 (08.02.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (дата обращения 01.09.2022). [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Prilozhenie 8.1, 8.2.-2. Versiya 10 (08.02.2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (accessed: 01.09.2022)].

12. Мануйлов В.М., Суворов А.В., Куркин С.В. и др. Оценка эффективности кислородно-гелиевой терапии у больных с covid-19 ассоциированной пневмонией // Авиакосмическая и экологическая мед. – 2021. – Т. 55, № 1. – С.51–58. [Manuilov VM, Suvorov AV, Kurkin SV, Olenov YuO, Pavlov NB, Logunov AT, Anikeev DA, Orlov OI. Evaluation of the oxygen-helium therapy efficiency for patients with covid-19 associated pneumonia. Aviakosmicheskaya I

Ekologicheskaya Meditsina. 2021;55(1):51–58. (In Russ.)). Doi: 10.21687/0233-528x-2021-55-1-51-58.

13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708–1720. Doi: 10.1056/Nejmoa2002032.

14. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370–372. Doi: 10.1152/Japplphysiol.00858.2007.

15. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 82–92. [Litviitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):82–92. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.

16. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии / Королев А.И., Федорович А.А., Горишков А.Ю., Драпкина О.М. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 4–10. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(2):4–10. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.

17. 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 blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):44–52. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-44-52.

18. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахар. диабет. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 279–285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of laser doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes // *Sakharnyy diabet*. 2017;20(4):279–285. (In Russ.)). Doi: 10.14341/DM8014.

19. Лобанкова Л.А., Котовская Ю.В., Мильто А.С., Кобалава Ж.Д. Особенности структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа // Артер. гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 177–180. [Lohankova LA, Kotovskaya YuV, Milto AS, Kobalava ZhD. The structural and functional features of the microcirculatory bed in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus // *Arterial'naya gipertenziya*. 2005;11(3):177–180. (In Russ.)). Doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-177-180.

20. Сучкова О.В., Гурфинкель Ю.И., Сасонко М.Л. Параметры микроциркуляции при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа // Тер. арх. – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 28–33. [Suchkova OV, Gurfinkel YI, Sasonko ML. Microcirculatory parameters in compensated and decompensated type 2 diabetes mellitus // *Ter arkh*. 2017;89(10):28–35. (In Russ.)). Doi: 10.17116/terarkh2017891028-35.

21. Золотовская И.А., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л. Особенности типа микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 45–51.

[Zolotovskaya IA, Gimatdinova GR, Davydkin IL. Hypertensive patients features of the microcirculation type after new coronavirus infection of COVID-19 // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(4):45–51. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-45-51.

22. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis // *Pol Arch Intern Med*. 2020;(130):304–309. Doi: 10.20452/pamw.15272.

23. Краткие рекомендации по базовым методикам использования подогреваемых кислородно-гелиевых дыхательных смесей (Приложение к инструкции по применению аппаратов серии «Ингалит») URL: <https://www.ingalit.ru/assets/files/recommendation.pdf> (дата обращения 01.09.2022). [Kratkie rekomendacii po bazovym metodikam ispol'zovaniya podogrevaemykh kislorodno-gelievyyh dyhatel'nykh smesey (Prilozhenie k instrukcii po primeneniyu apparatov serii «Ingalit»). Available at: <https://www.ingalit.ru/assets/files/recommendation.pdf> (accessed: 01.09.2022). (In Russ.)).

24. Петрищев Н.Н., Васина Е.Ю., Корнеев Н.В. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии. – СПб.: СП-Минимакс, 2009. – 20 с. [Petrishchev NN, Vasina EYu, Korneev NV, Skedina MA, Girina MB. The method for determining the reactivity of the microvasculature vessels and the vasomotor function of the endothelium using high-frequency dopplerography. St.-Petersburg, SP-Minimax, 2009:20. (In Russ.)).

25. Lenasi H, Potočnik N, Petrishchev N, Papp M, Egorkina A, Girina M, Skedina M, Kovaleva A. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):373–381. Doi: 10.3233/CH-16204.

26. Скедина М.А., Ковалева А.А., Носовский А.М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека как прогностический критерий состояния сердечно-сосудистой системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 76–86. [Skedina MA, Kovaleva AA, Nosovsky AM. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin as a predictive criterion of the state of the cardiovascular system // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):76–86. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.

27. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020;2(395(10234)):1417–1418. Doi: 10.1016/S01406736(20)30937-5.

28. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при АГ по данным ЛДФ // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(1):49–60. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.

29. Мордвинова Е.В., Оценкова Е.В., Федорович А.А., Рогоза А.Н. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией I–II степени различной степени сердечно-сосудистого риска // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 2. –

C. 29–35. [Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Rogoza AN. *The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I-II degree with different degrees of cardiovascular risk // Sistemnyye gipertenzii. 2014;11(2):29–35. (In Russ.)*].

30. Serné EH, Gans RO, Ter 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;38:238–242. Doi: 10.1161/01.HYP.38.2.238.*

Информация об авторах

Скедина Марина Анатольевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, Россия, e-mail: skedina@imbp.ru, ORCID: 0000-0003-4369-966X.

Ковалева Анна Александровна – научный сотрудник, ФГБУН «Государственный научный центр РФ – Институт ме-

дико-биологических проблем РАН», Москва, Россия, e-mail: inj.ann@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3697-1007.

Мануйлов Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, главный врач, Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова, г. Пушкино, Россия, e-mail: vm.manuylov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7626-6882.

Authors information

Skedina Marina A. – Ph. D. in Medical Sciences, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: skedina@imbp.ru, ORCID: 0000-0003-4369-966X.

Kovaleva Anna A. – Research Associate, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: inj.ann@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3697-1007.

Manuilov Vladimir M. – Ph. D. Medical Sciences, Professor, Chief Medical Officer of Moscow Regional Hospital named after Professor V. N. Rozanov, Puschkino, Russia, e-mail: vm.manuylov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7626-6882.

УДК 616.133.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-28-33

К. В. МОЖАРОВСКИЙ^{1, 2}, В. В. АХМЕТОВ^{1, 2},
М. С. ГАПИЗОВ^{1, 2}, Р. В. ШИЛОВ^{1, 2}, Ю. В. ЧЕРНИКОВА²,
П. А. ТАРАСОВА³, И. П. ДУДАНОВ^{1, 2}

Оценка эффективности эндартерэктомии наружной сонной артерии у больных с окклюзией внутренней сонной артерии

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Петрозаводск, Россия 185910, Россия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия 129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Москва, Россия 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: mazhork@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.08.22 г.; принята к печати 16.01.23 г.

Резюме

Цель. Оценить влияние эндартерэктомии из наружной сонной артерии (НСА) на регионарный мозговой кровоток, когнитивную функцию и качество жизни больных с окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА). **Материалы и методы.** С 2019 по 2020 год было выполнено 14 операций у больных с окклюзией ВСА и гемодинамически значимым поражением НСА. 14 больным (12 мужчинам (85,7 %) и 2 женщинам (14,3 %)) выполнена резекция ВСА, эндартерэктомия общей сонной артерии (ОСА) и НСА. Все пациенты имели инсульт в анамнезе давностью 7±5,7 месяцев. Неврологический дефицит по шкале Рэнкин у 11 больных (78,6 %) составлял 2 балла, у 3 больных (21,4 %) – 3 балла. Средний возраст составлял 62,8±11,6 лет. В предоперационном периоде выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование, компьютерная томография и контрастирование брахиоцефальных артерий. Для оценки мозгового кровотока до и после операции применялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Когнитивный статус и уровень качества жизни оценивались методом анкетирования. **Результаты.** В раннем послеоперационном периоде не было зафиксировано инсультов. У 13 больных (92,8 %) отмечено уменьшение очагов гипоперфузии и увеличение мозгового кровотока в среднем на 10,33±6,70 мл/мин/100 г. Прирост показателей Монреальской шкалы когнитивного дефицита составил 3,92±3,6 балла. Улучшение качества жизни согласно опроснику Short Form – 36 составило 9,27±14,75 баллов. **Заключение.** Эндартерэктомия НСА при окклюзии ВСА приводит к значительному увеличению регионарного мозгового кровотока у симптомных больных, что, в свою очередь, коррелирует с регрессом неврологического дефицита и улучшением качества жизни. Развитием работы в данном направлении будет детальный анализ результатов лечения больных с окклюзией ВСА за период с 2018 по 2022 гг.

Ключевые слова: ишемический инсульт, внутренняя сонная артерия, хроническая окклюзия, наружная сонная артерия, когнитивный дефицит, качество жизни

Для цитирования: Можаровский К. В., Ахметов В. В., Гапизов М. С., Шилов Р. В., Черникова Ю. В., Тарасова П. А., Дуданов И. П. Оценка эффективности эндартерэктомии из наружной сонной артерии у больных с окклюзией внутренней сонной артерии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):28–33. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-28-33.

УДК 616.133.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-28-33

К. V. MOZHAROVSKIY^{1, 2}, V. V. AKHMETOV^{1, 2},
M. S. GAPIZOV^{1, 2}, R. V. SHILOV^{1, 2}, Yu. V. CHERNIKOVA²,
P. A. TARASOVA³, I. P. DUDANOV^{1, 2}

Evaluation of the efficiency of endarterectomy from the external carotid artery in patients with internal carotid artery occlusion

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia 33, Lenina str., Petrozavodsk, Russia, 185910

² City Clinical Hospital named after A. K. Eramishantsev, Moscow, Russia 15, Lenskaya str., Moscow, Russia, 129327

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia 8, b. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991
E-mail: mazhork@gmail.com

Received 09.08.22; accepted 16.01.23

Summary

Objective. To assess the effect of external carotid artery (ECA) endarterectomy on regional cerebral blood flow, cognitive function, and quality of life in patients with ICA occlusion. **Materials and Methods.** From 2019 to 2020 year, 14 operations

were performed on patients with ICA occlusion and hemodynamically significant ECA lesion. 14 patients, 12 men (85.7 %) and 2 women (14.3 %) underwent resection of the ICA, endarterectomy of the common carotid artery (CCA), and ECA. All patients had a history of stroke of 7 ± 5.7 months. Neurological deficit according to the Rankin scale was 2 points in 11 patients (78.6 %) and 3 points in 3 patients (21.4 %). The mean age was 62.8 ± 11.6 years. The preoperative period included ultrasound duplex scanning and computed tomography with the contrast of the brachiocephalic arteries. Single-photon emission computed tomography was used to assess cerebral blood flow before and after surgery. Cognitive status and quality of life were assessed by questionnaire survey. **Results.** In the early postoperative period, there were no registered strokes. A decrease in hypoperfusion foci and an increase of cerebral blood flow by an average of 10.33 ± 6.70 ml/min/100 g were observed in 13 patients (92.8 %). The Montreal Cognitive Deficit Scale score was 3.92 ± 3.6 . Improvement of quality of life according to the Short Form-36 questionnaire was 9.27 ± 14.75 . **Conclusion.** Endarterectomy of the external carotid artery at the internal carotid artery occlusion leads to a significant increase of regional cerebral blood flow in symptomatic patients, which in turn correlates with the regression of neurological deficit and improvement of quality of life. Continued work in this area will be a detailed analysis of the results of the treatment of patients with occlusion of the internal carotid artery for the period from 2018 to 2022 year.

Keywords: ischemic stroke, internal carotid artery, chronic occlusion, external carotid artery, cognitive deficit, quality of life

For citation: Mozharovskiy K. V., Akhmetov V. V., Gapizov M. S., Shilov R. V., Chernikova Yu. V., Tarasova P. A., Dudanov I. P. Evaluation of the efficiency of endarterectomy from the external carotid artery in patients with internal carotid artery occlusion. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(2):28–33. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-28-33.

Введение

Острая окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) сопровождается высокими рисками инсульта и смерти. Инсульт возникает у 40–69 % пациентов, а смертность составляет от 16 до 55 % [1]. Описаны случаи спонтанной реканализации, при этом считается, что механизмом ранней реканализации является спонтанный фибринолиз, противосвертывающей системой организма или элементами эндотелия. В случае, если этого не произошло и происходит организация тромботических масс, их адгезия, стенка артерии теряет потенциал для реканализации [2, 3]. В случае благоприятного исхода пациенты подвержены риску развития симптомов ипсилатерального ишемического инсульта, главным образом из-за нарушения гемодинамики (в литературе это состояние получило название «синдром нишей перфузии»). У людей с синдромом нишей перфузии может наблюдаться целый ряд клинических проявлений, таких как коллапсы, инсульты пограничной зоны или обратимые неврологические нарушения, напоминающие транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [4, 5]. Для данной категории больных улучшение регионарного мозгового кровотока является необходимой мерой, снижающей риск инсульта и улучшающей реабилитационный потенциал больных, и приводит к уменьшению неврологической симптоматики [6–8]. С целью отбора пациентов, а также для контроля результатов хирургического лечения целесообразно применять однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) в связи с высокой диагностической ценностью, неинвазивностью, объективностью методики [6]. Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий, при окклюзии (ВСА) и гемодинамически значимом поражении наружной сонной артерии (НСА) целесообразно хирургическое восстановление кровотока по наружной сонной артерии [9].

Анализ литературы показал интерес отечественных и зарубежных авторов к данной теме. Оценены результаты пластики НСА, в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией у больных с окклюзией ВСА [7, 8, 10]. Описаны методы оценки мозгового кровотока, роль сцинтиграфии в оценке перфузии головного мозга [11, 12].

Цель исследования – оценить влияние эндартерэктомии из НСА на регионарный мозговой кровоток, когнитивную функцию и качество жизни больных с окклюзией ВСА.

Материалы и методы исследования

Исследование является ретроспективным, сплошным, нерандомизированным. Работа проводилась на базе городской клинической больницы им. А. К. Ерамишанцева (Москва). С 2019 по 2020 гг. в отделении сосудистой хирургии на лечении находились 82 больных с подтвержденной окклюзией ВСА.

Протокол обследования включал сбор анамнеза, общий осмотр, консультацию невролога, общие клинические анализы. Из инструментальных исследований выполнялось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (аппарат Vivid e95, General Electric, США), компьютерная ангиография (аппарат Siemens), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (аппарат Discovery 670 NM/CT с коллиматором LEHR, General Electric, США). Для оценки когнитивного статуса применялось анкетирование пациента (Монреальская когнитивная шкала, опросник SF-36). При необходимости задействовались дополнительные методы исследования, привлекались смежные врачи-консультанты.

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS v26 с последующей обработкой полученных результатов. Для оценки количественных параметров применяли следующие данные: число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение. Для оценки значимости изменений в послеоперационном периоде использовали критерий Уилкоксона для связанных выборок.

В соответствии с целью исследования использовались критерии включения: окклюзия ВСА в сроки больше 1 месяца, гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение НСА, наличие культи ВСА, инсульт в анамнезе. Критерии исключения: окклюзия ВСА в сроки менее 1 месяца, отсутствие подтвержденного ОНМК либо тяжелый неврологический дефицит (4 и более баллов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)). В группу исследования включены 14 пациентов. Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Клиническая характеристика больных

Table 1

Clinical characteristics of patients

Параметр	(n=14)
Мужчины/женщины	12 (85,7 %)/2 (14,3 %)
Возраст (лет)	62,8±11,6
Сроки от ОНМК, месяцы:	7±5,7
Модифицированная шкала Рэнкин (mRS) 26/36	11 (78,6 %) 3 (21,4 %)
Неврологический дефицит:	9 (64,3 %)
двигательные нарушения	4 (28,6 %)
дизартрия	2 (14,3 %)
amaurosis Fugax	3 (21,4 %)
Сопутствующая патология:	
гипертоническая болезнь	12 (85,7 %)
сахарный диабет	2 (14,3 %)
ишемическая болезнь сердца	7 (50,3 %)

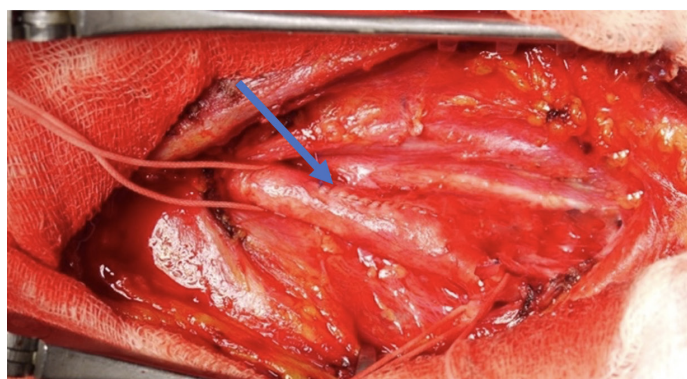


Рис. 1. Пластика наружной сонной артерии: а – момент завершения вмешательства (линия шва указана стрелкой); б, в, з, д – схема операции эндартерэктомии и пластики НСА (объяснения в тексте)

Fig. 1. External carotid artery plastic surgery: а – the moment of intervention completion (the arrow indicates the suture line); б, в, з, д – a scheme of endarterectomy and ECA plastic surgery (see explanations in the text)

На рис. 1 представлены пластика наружной сонной артерии (рис. 1, а) и схема операции (рис. 1, б–д). Показанием к операции явился значимый стеноз наружной сонной артерии на фоне окклюзии внутренней сонной артерии (рис. 1, б). Отсечение луковицы ВСА производилось на расстоянии 2–3 мм от устья после эндартерэктомии ОСА и НСА (рис. 1, в); для прецизионного удаления атеросклеротической бляшки из НСА выполнялась небольшая эверсия и из луковицы внутренней сонной артерии выкраивался лоскут таким образом, чтобы после выполнения аутоартериальной пластики наружной сонной артерии не возникало резких перепадов диаметра (рис. 1, з); после удаления бляшки накладывался прецизионный шов (рис. 1, д).

Резекция внутренней сонной артерии, эндартерэктомия общей и наружной сонных артерий выполнена всем 14 пациентам.

После операции с целью оценки зоны реконструкции выполнялась контрольная КТ-ангиография (рис. 2).

После хирургического вмешательства больные получали антикоагулянтную, антиагрегантную терапию, на 5-е сутки выполнялось контрольное ОФЭКТ, повторное анкетирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), через год после

выписки из стационара пациенты повторно вызваны для проведения анкетирования с использованием опросника SF-36. Отдаленные результаты хирургического лечения прослежены в течение 1 года после операции.

Результаты исследования и их обсуждение

В раннем послеоперационном периоде не было зафиксировано ОНМК. У всех пациентов до лечения выявлены очаги гипоперфузии, при этом у 2 пациентов (14 %) выявлены обширные очаги, занимающие практически всю гемисферу в одном случае, и лобно-теменной области, примерным объемом до 53 см³, – в другом (рис. 3).

У 13 больных (92,8 %) отмечена положительная динамика, проявившаяся уменьшением очагов гипоперфузии и увеличением мозгового кровотока в среднем на 10,33±6,70 мл/мин/100 г (табл. 2). У одного пациента (7,2 %) динамики показателей перфузии головного мозга на фоне лечения не определялось.

При оценке когнитивных нарушений с использованием Монреальской шкалы установлено, что средний балл до оперативного лечения составлял 19,14±2,93, что соответствовало умеренному снижению когнитивных функций. После лечения показате-

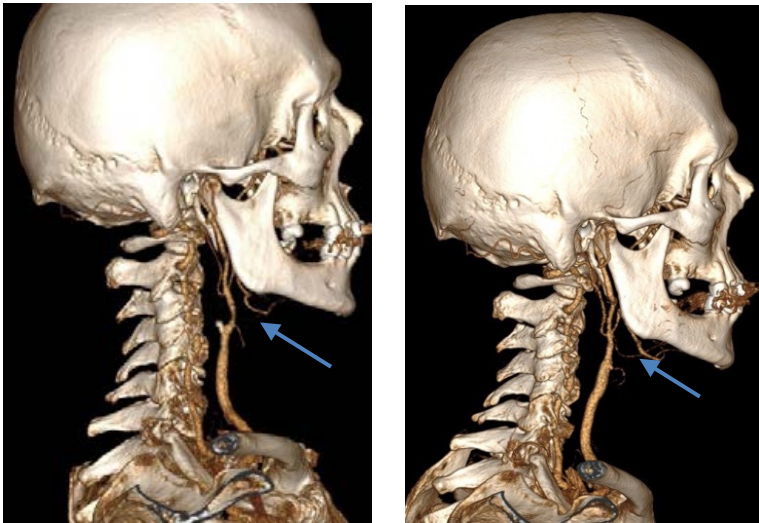


Рис. 2. Компьютерная томография. Общая и наружные сонные артерии (а) до и (б) после операции: а – стеноз наружной сонной артерии (указано стрелкой); б – состояние после пластики, отсутствие перекалибровки (указано стрелкой)

Fig. 2. CT scan. Common and external carotid arteries (a) before and (b) after surgery: a – stenosis of the external carotid artery (indicated by arrow); b – condition after the plastic surgery, no recalculcation (indicated by arrow)

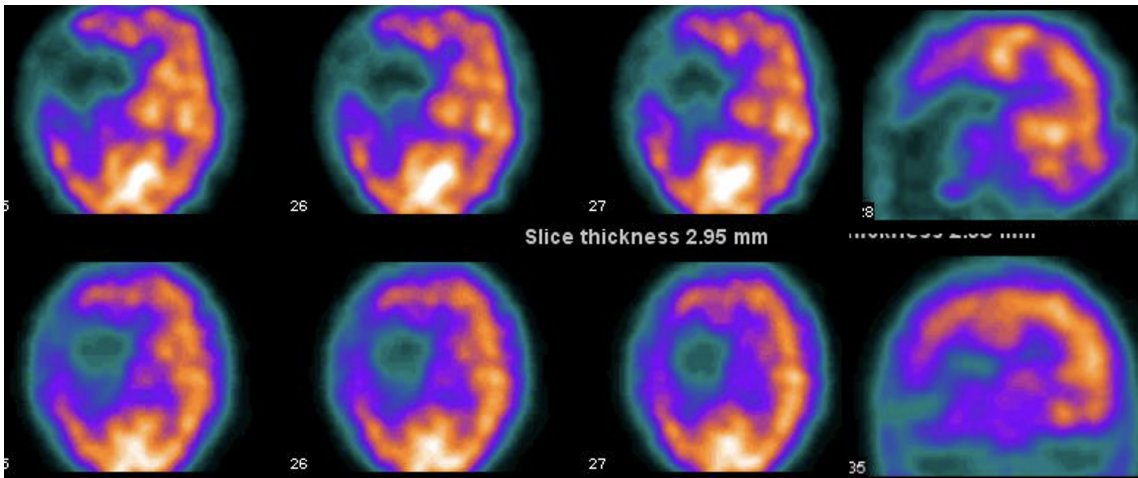


Рис. 3. ОФЭКТ. Обширный очаг гипоперфузии в лобно-теменной области (верхний ряд), уменьшение очага после операции (нижний ряд)

Fig. 3. SPECT. Extensive hypoperfusion foci in the frontoparietal area (upper row), reduction of the foci after surgery (lower row)

Таблица 2

Оценка показателей перфузии, когнитивного дефицита, качества жизни до и после оперативного лечения

Table 2

Assessment of perfusion indices, cognitive deficit, and quality of life before and after the surgical treatment

	До лечения	После лечения	Прирост	P
Регионарный мозговой кровоток	34,33±7,35	44,66±10,36	10,33±6,70	<0,01
МоСА	19,14±2,93	23,07±3,09	3,92±3,6	<0,01
SF-36	51,79±12,1	61,07±18,72	9,27±14,75	<0,01

ли составили 23,07±3,09, данные показатели соответствовали норме. Средний балл оценки качества жизни составлял 51,79±12,1 до операции и 61,07±18,72 после. У 2 пациентов из 4 имевших двигательные нарушения (50 %), отмечено значимое увеличение силы конечности: с 3 до 5 и с 2 до 4 баллов. Явле-

ния дизартрии регрессировали у 1 пациента (50 %). За время наблюдения эпизодов повторного инсульта у больных не наблюдалось. На сегодняшний день все 14 больных продолжают амбулаторное наблюдение.

В настоящее время исследования, оценивающие результаты пластики НСА при окклюзии ВСА, имеют

разрозненный характер и не систематизированы. Результаты нашего исследования свидетельствуют о значительном увеличении регионарного мозгового кровотока у симптомных больных на фоне оперативного лечения. У подавляющего большинства больных (92,8 %) после операции отмечено увеличение показателей мозгового кровотока, а также уменьшения очагов гипоперфузии головного мозга. Отмечена взаимосвязь между увеличением регионарного мозгового кровотока и регрессом неврологического дефицита у данной категории больных, новые гемодинамические условия способствовали восстановлению утраченных функций. У всех больных отмечено восстановление когнитивных показателей, после оперативного лечения эти показатели соответствовали норме. Исследование качества жизни на фоне оперативного лечения подтверждает правильность предлагаемой нами тактики.

В связи с редкой встречаемостью данной группы больных в исследовании отсутствует контрольная группа, данный факт наряду с малым размером выборки является недостатком исследования, набор и анализ результатов лечения больных продолжается.

Развитием работы в данном направлении будет детальный анализ результатов лечения больных с окклюзией внутренней сонной артерии за период с 2018 по 2022 годы с оценкой рецидивов ОНМК и летальных исходов по причине повторного ОНМК в пораженном бассейне.

Выводы

Эндартерэктомия наружной сонной артерии при окклюзии внутренней сонной артерии приводит к значительному увеличению регионарного мозгового кровотока у симптомных больных, что, в свою очередь, коррелирует с регрессом неврологического дефицита и улучшением качества жизни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия. / The authors confirm that they respect the rights of the people who participated in the study, including that the authors obtained their informed consent.

Литература / References

1. Malhotra K, Goyal N, Tsvigoulis G. Internal Carotid Artery Occlusion: Pathophysiology, Diagnosis, and Management // *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(10):41. Doi: 10.1007/s11883-017-0677-7.
2. Buslovich S, Hines GL. Spontaneous Recanalization of Chronic Internal Carotid Artery Occlusions: Report of 3 Cases // *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(1):93–97. Doi: 10.1177/1538574410380792.
3. Som S, Schanzer B. Spontaneous Recanalization of Complete Internal Carotid Artery: A Clinical Reminder // *J Surg Tech Case Rep*. 2010;2(2):73–74. Doi: 10.4103/2006-8808.73619.

4. Maddula M, Sprigg N, Bath PM, Munshi S. Cerebral misery perfusion due to carotid occlusive disease // *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):88–93. Doi: 10.1136/svn-2017-000067.

5. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(1):18–25. Doi: 10.1136/jnnp.61.1.18.

6. Современные методы диагностики мозговой перфузии у больных с окклюзией внутренней сонной артерии / Акифьева О.Д., Сокуренок Г.Ю., Жулев Н.И., Иванова А.А. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 24–27. [Akif'eva OD, Sokurenko GYu, Zhulev NI. Modern methods of cerebral perfusion diagnosis in patients with occlusion of the internal carotid artery // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(2):24–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-2-24-27.

7. Шатравка А.В., Сокуренок Г.Ю., Акифьева О.Д. и др. Результаты хирургического лечения окклюзионного поражения внутренней сонной артерии при стенозирующем поражении общей или наружной сонной артерии // Бюлл. НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 14, № 5. – С. 48–57. [Shatravka AV, Sokurenko GYu, Akif'eva OD. Results of surgical treatment of occlusive lesions of the internal carotid artery with stenotic lesions of the common or external carotid artery // *Bull Bakoulev Center*. 2013;14(5):48–57. (In Russ.)].

8. Сокуренок Г.Ю., Шатравка А.В., Гусинский А.В. и др. Аутоартериальная пластика наружной сонной артерии при ее стенозе и окклюзии внутренней сонной артерии // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 1. – С. 26–29. [Sokurenko GYu, Shatravka AV, Gusinskii AV. Autoarterial plasty of the external carotid artery with its stenosis and occlusion of the internal carotid artery // *Grekov's Bull Surg*. 2016;175(1):26–29. (In Russ.)].

9. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренок Г.Ю. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Ангиол. и сосуд. хир. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 72. [Bokeriya LA, Pokrovskii AV, Sokurenko GYu. National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2013;19(2):72. (In Russ.)].

10. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ. External carotid endarterectomy: indications, technique, and late results // *J Vasc Surg*. 1988;7(1):31–39. Doi: 10.1067/mva.1988.avs0070031.

11. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке эффективности хирургического лечения у больных с окклюзией внутренней сонной артерии / Акифьева О.Д., Сокуренок Г.Ю., Кандыба Д.В., Иванова А.А. // Новости Хир. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 37–40. [Akif'eva OD, Sokurenko GYu, Kandyba DV. Single-photon emission computed tomography in assessing the effectiveness of surgical treatment in patients with occlusion of the internal carotid artery // *Novosti Khirurgii*. 2010;18(1):37–40. (In Russ.)].

12. Ахметов В.В., Можаровский К.В., Гапизов М.С. и др. Успешная тромбэндартерэктомия у пациента с окклюзией внутренней сонной артерии // Исслед. и практ. в мед. – 2022. – Т. 9, № 4. – С. 106–113. [Akhmetov VV, Mozharovskiy KV, Gapizov MS, Shilov RV, Chernikova YuV, Dudanov IP. Successful thrombendarterectomy in a patient with occlusion of the internal carotid artery // *Res Pract Med J*. 2022;9(4):106–113. (In Russ.)]. Doi: 10.17709/2410-1893-2022-9-4-10.

Информация об авторах

Можаровский Кирилл Викторович – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский

государственный университет», врач отделения сосудистой хирургии, г. Петрозаводск, Россия, e-mail: mazhork@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6346-270X, SPIN: 7475-9494.

Ахметов Владимир Вениаминович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России, врач отделения сосудистой хирургии, г. Петрозаводск, Россия, e-mail: avv60@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7625-9156.

Гапизов Муртазали Сурхаевич – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России, врач отделения сосудистой хирургии, г. Петрозаводск, Россия, e-mail: gapizov.ms@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9503-6959.

Шилов Родион Викторович – ассистент кафедры общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России, врач отделения сосудистой хирургии, г. Петрозаводск, Россия, e-mail: shilov.rodion@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1421-8065.

Черникова Юлия Вячеславовна – врач-радиолог, отделение рентгенодиагностических и радиоизотопных методов исследования, ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва, Россия, e-mail: Yuliacher1989@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7097-8379.

Тарасова Полина Антоновна – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: tarpoli03@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1936-5865.

Дуданов Иван Петрович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой общей и факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России, г. Петрозаводск, Россия, руководитель Регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская

Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ipdudanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0629-6581.

Authors information

Mozharovskiy Kirill V. – Assistant in General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Petrozavodsk, Russia, e-mail: mazhork@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6346-270X, SPIN: 7475-9494.

Akhmetov Vladimir V. – Candidate of Medical Sciences, PhD in General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Petrozavodsk, Russia, e-mail: avv60@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7625-9156.

Gapizov Murtazali S. – Assistant in General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Petrozavodsk, Russia, e-mail: gapizov.ms@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9503-6959.

Shilov Rodion V. – Assistant in General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Petrozavodsk, Russia, e-mail: shilov.rodion@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1421-8065.

Chernikova Yuliya V. – Radiologist, City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev of the Moscow Department of Health, Department of Radiation Diagnostics, e-mail: Yuliacher1989@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7097-8379.

Tarasova Polina A. – student of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: tarpoli03@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1936-5865.

Dudanov Ivan P. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Faculty Surgery, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia, Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ipdudanov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0629-6581.

УДК [616.13-007.64-001.5+616.831-005.4]:616.151

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43

Н. И. НЕЧИПУРЕНКО¹, И. Д. ПАШКОВСКАЯ¹,
Р. Р. СИДОРОВИЧ¹, Ю. И. СТЕПАНОВА²,
А. И. АХРЕМЧУК¹, О. Л. ЗМАЧИНСКАЯ¹

Нарушения кислородтранспортной функции крови, показателей гемостаза и функционального состояния эндотелия у пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами и развитием отсроченной церебральной ишемии

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь

220114, Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24

² Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

220013, Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

E-mail: irenapass@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Резюме

Введение. Разрыв церебральных аневризм (ЦА) с развитием внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), осложненного в ряде случаев сосудистым спазмом и отсроченной церебральной ишемией (ОЦИ), обусловлен сложной многофакторной природой заболевания, включающей изменения кислородтранспортной функции крови (КТФК), активацию эндотелиальных клеток с высвобождением вазорегуляторов, активных форм кислорода, белков воспаления, а также нарушения в системе гемостаза. **Цель** – изучить показатели первичного и вторичного гемостаза, КТФК, содержание некоторых вазорегулирующих метаболитов в до- и послеоперационном периодах у пациентов с разорвавшимися ЦА с развитием ОЦИ и без ОЦИ. **Материалы и методы.** В группу с ОЦИ вошло 45 пациентов; в группу без ОЦИ – 14 человек. Проводили клинично-неврологическое и нейровизуализационное обследования, изучали показатели КТФК, первичного и вторичного гемостаза, концентрации нитратов/нитритов, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и PAI-1 в венозной крови до- и на 10–12-е сутки после микрохирургического клипирования ЦА. **Результаты.** После клипирования ЦА у пациентов с ОЦИ диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, подтвержденные нейровизуализационно. До операции показано повышение скорости тромбин-зависимой агрегации тромбоцитов до 30,6 (24,3; 32,4) АУ/мин при норме 21,8 (20,3; 24,9) (U, p=0,009); после операции – до 37,4 (30; 44,7) относительно нормы (U, p=0,001). До операции установлены: укорочение ПВ до 11,6±0,7 сек при норме 13,2±1,1 (t, p<0,001), повышение концентраций фибриногена до 4,35 (3,8; 4,8) г/л при норме 3,9 (3,6; 4,1) г/л (U, p=0,01) и PAI-1 до 3,9 (2,6; 4,8) нг/мл при норме 2,7 (2,2; 4,1). После операции ПВ составило 11,9±1,1 (t, p<0,001); фибриноген – 4,4 (3,9; 4,8) (U, p=0,024), PAI-1 – 4,6 (4,1; 6,7) (U, p=0,0004) соответственно. До операции p50 повышено до 28,1 (26,2; 31,6) мм рт. ст. при норме 25,2 (24,3; 26,8) (U, p=0,025); после – до 28,5 (26,8; 30,7) (U, p=0,03) и снижено соотношение нитратов/нитритов к АПФ до 0,12 (0,08; 0,15) при норме 0,22 (0,15; 0,32) (U, p<0,001); после – до 0,11 (0,08; 0,19) (U, p<0,001) соответственно. **Заключение.** В группе пациентов с ОЦИ до и после клипирования ЦА выявлены существенные нарушения первичного и вторичного гемостаза с угнетением фибринолиза, снижение сродства гемоглобина к кислороду по оценке p50, дисбаланс содержания сосудорегулирующих метаболитов, что можно рассматривать как значимые факторы развития ОЦИ после аневризматического ВЧК.

Ключевые слова: разорвавшаяся артериальная аневризма, отсроченная церебральная ишемия, кислородтранспортная функция крови, гемостаз, функциональное состояние эндотелия

Для цитирования: Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д., Сидорович Р. Р., Степанова Ю. И., Ахремчук А. И., Змачинская О. Л. Нарушения кислородтранспортной функции крови, показателей гемостаза и функционального состояния эндотелия у пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами и развитием отсроченной церебральной ишемии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):34–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43.

N. I. NECHIPURENKO¹, I. D. PASHKOVSKAYA¹,
R. R. SIDOROVICH¹, Yu. I. STEPANOVA²,
A. I. AHREMCHUK¹, O. L. ZMACHYNSKAYA¹

The disorders of blood oxygen transport function, hemostasis indicators and endothelium functional state in patients with ruptured arterial aneurysms and the development of delayed cerebral ischemia

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
24, F. Skoriny str., Minsk, Belarus, 220114

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
3, building 3, P. Brovki str., Minsk, Belarus, 220013
E-mail: irenapass@mail.ru

Received 20.02.23; accepted 07.04.23

Summary

Introduction. Rupture of cerebral aneurysms (CA) with the development of intracranial hemorrhage (ICH), complicated in some cases by vascular spasm and delayed cerebral ischemia (DCI), is due to the complex multifactorial genesis of the disease, including changes in the blood oxygen transport function (BOTF), activation of endothelial cells with a release of vasoregulators, reactive oxygen species, inflammatory proteins, as well as disturbances in the hemostasis system. **Purpose** – to study the indicators of BOTF, primary and secondary hemostasis and the content of some vasoregulatory metabolites in the pre- and postoperative periods in patients with ruptured CA with the development of DCI and without DCI. **Materials and methods.** The group with DCI included 45 patients; in the group without DCI were 14 people. Clinical-neurological and neuroimaging examinations were carried out, and parameters of BOTF, primary and secondary hemostasis, nitrate/nitrite, angiotensin-converting enzyme (ACE), and PAI-1 concentrations in venous blood were studied before and on days 10–12 after microsurgical clipping of the CA. **Results.** We diagnosed mild neurological disorders according to the NIHSS scale, confirmed by neuroimaging studies of the brain in the group of DCI patients. It was shown an increase in thrombin-dependent platelet aggregation velocity to 30.6 (24.3; 32.4) AU/min at norm 21.8 (20.3; 24.9) (U, $p=0.009$) before surgery; and after surgery it was up to 37.4 (30; 44.7) relative to the norm (U, $p=0.001$). Before surgery, the following was observed: PT shortening to 11.6 ± 0.7 sec at norm 13.2 ± 1.1 (t, $p<0.001$), fibrinogen concentration increasing to 4.35 (3.8; 4.8) g/L at norm 3.9 (3.6; 4.1) g/L (U, $p=0.01$) and PAI-1 up to 3.9 (2.6; 4.8) ng / mL at norm 2.7 (2.2; 4.1). After surgery, PT was 11.9 ± 1.1 (t, $p<0.001$); fibrinogen - 4.4 (3.9; 4.8) (U, $p=0.024$), PAI-1 - 4.6 (4.1; 6.7) (U, $p=0.0004$) respectively. Before surgery, p50 was increased to 28.1 (26.2; 31.6) mm Hg at norm 25.2 (24.3; 26.8) (U, $p=0.025$); after surgery, it was up to 28.5 (26.8; 30.7) (U, $p=0.03$) and the ratio of nitrates/nitrites to ACE was reduced to 0.12 (0.08; 0.15) at norm 0.22 (0.15; 0.32) (U, $p<0.001$); after - up to 0.11 (0.08; 0.19) (U, $p<0.001$) respectively. **Conclusion.** There has been revealed significant disorders of primary and secondary hemostasis with fibrinolysis inhibition, a decrease in the affinity of hemoglobin to oxygen at the p50 rate and an imbalance of the content of vasoregulatory metabolites in patients with DCI before and after aneurysm clipping, which can be considered as significant factors in the development of DCI after aneurysmal ICH.

Keywords: ruptured arterial aneurysm, delayed cerebral ischemia, blood oxygen transport function, hemostasis, functional state of the endothelium

For citation: Nechipurenko N. I., Pashkovskaya I. D., Sidorovich R. R., Stepanova Y. I., Ahremchuk A. I., Zmachinskaya O. L. The disorders in blood oxygen transport function, indicators of hemostasis and endothelium functional state in patients with ruptured arterial aneurysms and the development of delayed cerebral ischemia. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(2):34–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43.

Введение

Частота развития аневризматических внутричерепных кровоизлияний (ВЧК), в том числе, субарахноидальных кровоизлияний (САК), по данным ряда исследователей, варьирует от 2 до 30 случаев на 100 тысяч населения в год в мире [1, 2]. Несмотря на достигнутый прогресс в этой области нейрохирургии, смертность вследствие ВЧК остается высокой: 10–15 % пациентов погибают на догоспитальном этапе, 20–25 % – в течение первых 2 недель, общая 6-месячная летальность достигает 40–60 %. Субарахноидальные кровоизлияния наиболее рас-

пространены у лиц среднего возраста (40–60 лет), причем женщины болеют приблизительно в 1,6 раза чаще, чем мужчины [3, 4].

Наиболее распространенным осложнением САК является сосудистый спазм (СС), возникающий почти у 70 % пациентов, выживших после разрыва церебральных аневризм (ЦА), приводящий к клиническому ухудшению и повышающий летальность при этой патологии [5, 6]. Ишемия головного мозга, по данным неврологического осмотра, проведенного в первые часы после клипирования ЦА, развивается в 40–45 % случаев: преходящий неврологический

дефицит отмечается у 25–27 %, стойкий – у 20 % пациентов, что повышает послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [7].

В настоящее время представление о причине возникновения отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) существенно изменилось: по мнению ряда авторов, наличие СС не является необходимым условием для развития ОЦИ [8–11].

Многочисленные патобиохимические нарушения, выявляемые после разрыва ЦА и развития ОЦИ обусловлены многофакторной природой заболевания. Пусковым фактором СС, по мнению В. В. Крылова и соавт. [10], является внутриклеточное повышение Ca^{2+} в гладкомышечных клетках и нейронах, обусловленное внутричерепной гипертензией и выбросом биологически активных веществ на фоне энергодефицита. Получены данные о том, что нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическими САК приводят к формированию микротромбов в церебральных артериях, детерминируя развитие ОЦИ [11]. Нарушение взаимоотношений ферментов каскада свертывания, антикоагулянтов и фибринолиза; активация агрегации тромбоцитов и каскада коагуляции; сдвиги фибринолитической активности; воспалительные процессы, связанные с дисфункцией эндотелия, установлены в ряде работ при развитии СС и ОЦИ после аневризматического САК [12, 13].

При вазоспазме вследствие разрыва аневризмы развиваются нарушения, вызванные гипоксией тканей головного мозга, и выявляются признаки нарушения процессов клеточного энергообмена с развитием митохондриальной дисфункции, а также активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 14]. Вторичное повреждение головного мозга сопровождается нарастанием отека и функциональным повреждением нейронов в процессе окислительного стресса, индуцированного ионами железа с образованием свободных радикалов [15]. Как известно, при разрыве ЦА с развитием САК, СС и формированием очагов ишемии из оксида азота (NO) происходит образование повышенных количеств активных форм кислорода, в частности пероксинитрита, повреждающего клеточные мембраны, ДНК и блокирующего тканевое митохондриальное дыхание [16]. Наряду с этим при развитии СС снижается концентрация NO в нейронах и гладкомышечных клетках церебральных артерий, что связано с падением внутриклеточной концентрации АТФ и L-карнитина [10].

Нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК) относятся к недостаточно изученным аспектам патогенеза СС и ОЦИ при разорвавшихся ЦА. Одним из критериев адекватности доставки кислорода к тканям и органам может служить уровень венозной сатурации – степень насыщения венозной крови кислородом, которая отражает количество кислорода, оставшееся в крови после прохождения через микроциркуляторное капиллярное русло, и зависит как от количества кислорода, поступающего в микроциркуляторное русло, так и от количества кислорода, утилизируемого клетками организма [17]. Гипоксия различных структур головного мозга, возникающая при разрыве ЦА с ВЧК и развитием в ряде случаев

СС и ОЦИ, служит сильнодействующим триггером активации эндотелиальных клеток, приводя к высвобождению вазорегуляторов, активных форм кислорода, белков воспаления и способствуя ускорению апоптоза [18].

Вышеизложенное подтверждает необходимость всестороннего изучения сложнейшей патогенетической структуры аневризматического САК, СС и ОЦИ, особенно недостаточно исследованных вопросов нарушения КТФК, вазорегулирующих метаболитов во взаимосвязи с показателями гемостаза у пациентов с разорвавшимися ЦА.

Цель – изучить показатели первичного и вторичного гемостаза, КТФК, содержание некоторых вазорегулирующих метаболитов в до- и послеоперационном периодах у пациентов с разорвавшимися ЦА с развитием ОЦИ и без ОЦИ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 59 (28 мужчин и 31 женщина) пациентов с разорвавшимися ЦА и развитием САК, поступивших в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2021 – 2022 гг. Медиана возраста пациентов составила 49 (43; 58) лет. Пациенты были разделены на 2 группы. В группу с ОЦИ вошло 45 (21 мужчина и 24 женщины) пациентов в возрасте 49 (43; 57) лет. Количество дней после разрыва ЦА на момент нейрохирургического лечения у них составило 8 (6; 10) суток. В группу без ОЦИ включено 14 (7 мужчин и 7 женщин) человек в возрасте 53 (46; 63) лет. Количество дней после разрыва аневризмы – 10 (6; 12).

Критерии включения: разорвавшиеся артериальные аневризмы головного мозга.

Критерии исключения: инфаркт мозга, геморрагический инсульт (в качестве основного заболевания, не обусловленного наличием ЦА), каверномы, онкологические, дегенеративные, воспалительные заболевания головного мозга, инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях, психические заболевания, расстройства сознания различной степени выраженности, декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, цирроз печени с явлениями портальной гипертензии, сахарный диабет с отсутствием эффекта от введения инсулина, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность.

В неврологическом статусе пациентов исследовали состояние высшей нервной деятельности, функцию черепных нервов, двигательную, чувствительную, координаторную сферы, менингеальные знаки. Для оценки тяжести ишемического инсульта применяли шкалу NIHSS (англ. National Institutes of Health Stroke Scale). Тяжесть САК определяли по шкале Ханта-Хесса. Для оценки состояния пациентов применяли шкалу комы Глазго (ШКГ). Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняли спиральную компьютерную томографию на аппарате Discovery CT750HD.

Всем пациентам выполнено микрохирургическое клипирование шейки ЦА. Ведение пациентов до и после операции осуществлялось по клиническому

протоколу «Диагностика и лечение пациентов с не-травматическими внутричерепными кровоизлияниями», утвержденному постановлением МЗ РБ от 01.06.2017 г. № 55. Оценку качества клипирования ЦА проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИФАИЗ) на микроскопе Leica M720 OH5 с модулем Leica FL800 компании Leica Microsystems (Schweiz) AG. В момент исследования оценивали, полностью ли перекрыта шейка аневризмы клипсом, сохранена ли при этом проходимость несущего сосуда и отходящих от него ветвей.

Для контроля за степенью развития ангиоспазма в эфферентных артериях после клипирования шейки аневризмы СМА и предотвращения послеоперационных ишемических осложнений проводили интраоперационное исследование средней объемной скорости кровотока (Q_{mean}) методом ультразвуковой флоуметрии на аппарате VeriQ VQ1996GB (Норвегия) с датчиками в диапазоне от 1,5 до 3 мм в диаметре. Снижение скорости объемного кровотока в эфферентных сосудах после клипирования аневризмы СМА на 25 % по сравнению с исходной скоростью считали как нарушение потока крови по сосуду [19].

Для диагностики ОЦИ у пациентов на момент поступления в стационар, на 2-е и 8-е сутки после клипирования аневризмы проводили КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате Discovery MR750w 3.0 T, Discovery MR450w 1.5 T или СКТ на аппарате Discovery CT750HD. Подсчет объема ишемического инсульта производили по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score – программа Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте).

Забор образцов крови для исследования КТФК, первичного и вторичного гемостаза, вазорегулирующих метаболитов выполняли из кубитальной вены натошак в 1-е сутки госпитализации пациентов и на 10–12-е сутки после нейрохирургического лечения. Ранее были изучены показатели КТФК венозной крови у 23 пациентов с разрывом ЦА, взятой из кубитальной вены до операции и из внутренней яремной вены интраоперационно в условиях интубационного наркоза. Проведенный анализ данных не выявил статистически значимых различий между показателями КТФК в венозной периферической крови и венозной центральной крови, оттекающей от церебральных структур, что позволяет использовать периферическую кровь в контексте изучения метаболических процессов в головном мозге в настоящей статье.

Изучение кислородтранспортной функции венозной крови проводили на газоанализаторе ABL-800 FLEX (Radiometer, Дания). Определяли следующие показатели: парциальное давление O_2 (pO_2), сатурацию крови (sO_2). Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина, а следовательно и сродством гемоглобина к кислороду (СГК), является показатель $p50$ – парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50 %. Количественное определение концентрации нитратов/нитритов (NO_x) в плазме крови выполняли с помощью реактива Грисса.

Функциональную активность тромбоцитов изучали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multeplate (Roche Diagnostics, Германия). Определяли тромбин-зависимую скорость агрегации (%/мин), степень агрегации (%) и площадь под кривой агрегатограммы (AUC, U).

Для оценки состояния коагуляционного звена свертывающей системы крови применяли базисные параметры: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрацию фибриногена на анализаторе ACL 10000 (США).

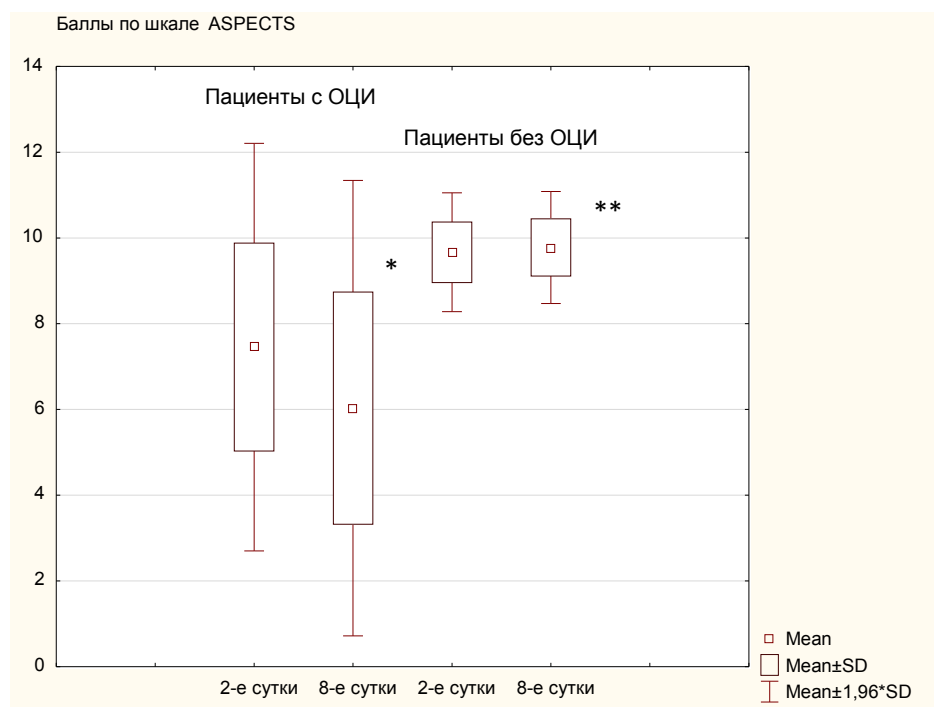
Концентрации маркера фибринолиза – ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (РАI-1) в плазме крови, а также фактора эндогенной вазоконстрикции – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-набором «R&Dsystems» на иммуноферментном анализаторе «BioTek».

Для сравнения использовали аналогичные показатели 26 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $49,4 \pm 14,6$ лет, $p > 0,05$ относительно возраста пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 10.0». В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения данных, либо в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ количественных признаков в двух группах выполняли с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна-Уитни. Внутригрупповой анализ количественных признаков осуществляли с помощью T-критерия Вилкоксона. Качественные признаки сравнивали по χ^2 . Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов в группе с ОЦИ развилось аневризматическое САК, у 6 (13 %) из них разрыв аневризмы привел к САК и внутрижелудочковому кровоизлиянию, у 11 человек (24 %) диагностировали САК и внутримозговое кровоизлияние. Размер аневризмы в наибольшем измерении составил $6,3 \pm 1,9$ мм. Выявлен разрыв аневризмы передней мозговой артерии – передней соединительной артерии (ПМА-ПСА) у 25 (56 %) пациентов, средней мозговой артерии (СМА) – у 15 (33 %), внутренней сонной артерии (ВСА) – у 5 (11 %) человек. В группе без ОЦИ у всех пациентов диагностировали САК, у 1-го человека было САК в сочетании с внутримозговой гематомой, у 1 – САК и внутрижелудочковое кровоизлияние. Размер аневризмы в этой группе составил $6,2 \pm 0,9$ мм. Обнаружены разрывы аневризм ПМА-ПСА у 6 (43 %) пациентов, СМА – у 3 (21 %), ВСА – у 5 (36 %) человек. В группе с ОЦИ установлено достоверно большее количество пациентов с САК и внутримозговыми и/или внутрижелудочковыми кровоизлияниями по сравнению с группой без ОЦИ ($\chi^2=5,1$, $p=0,02$).



* – различие с данными, полученными на 2-е сутки после операции

** – с данными групп пациентов с ОЦИ и без ОЦИ на 8-е сутки после операции

Балльная оценка объема ишемического инсульта по шкале ASPECTS у пациентов обеих групп в различные сроки после клипирования ЦА

Scoring of the ischemic stroke volume according to the ASPECTS scale in patients of both groups at different times after CA clipping

У пациентов в группе с ОЦИ установлена тенденция ($t=1,92$; $p=0,06$) к ухудшению их состояния по ШКГ после операции с $14,6 \pm 0,9$ до $13,9 \pm 2,6$ баллов. Тяжесть состояния пациентов группы без ОЦИ по ШКГ не изменилась при выписке из стационара относительно данных на момент госпитализации и составила в обоих случаях 15 баллов.

По шкале Ханта – Хесса установлено статистически значимое уменьшение количества пациентов (с 21 до 10 человек ($\chi^2=4,92$; $p=0,03$)) со II градацией тяжести состояния после операции при сравнении с данными до клипирования аневризм, преимущественно за счет тенденции их увеличения в группе с I градацией. В группе пациентов без ОЦИ не установлено статистически значимых изменений по шкале Ханта – Хесса до и после проведенного лечения.

Комбинированное применение ИФАИЗ и интраоперационной флоуметрии при аневризмах СМА выполнено 18 пациентам с аневризмами СМА обеих групп. Лишь у 3 из них после клипирования аневризмы выявлено снижение скорости объемного кровотока в сегментах М2 СМА более чем на 25 % от исходного уровня, что потребовало переустановки клипсы Язаргила с достижением исходного уровня скорости объемного кровотока.

Тяжесть неврологического статуса у пациентов с развившейся ОЦИ по шкале NIHSS до микрохирургического клипирования составила 0 (0–2) баллов, на 1–2-е сутки после операции – 2 (1–7) балла, на 8–10-е сутки после лечения – 1 (0–10) балл. У 11 пациентов (24 %) с развившимся инфарктом мозга (ИМ) по

данным нейровизуализации неврологический статус был без очаговой симптоматики.

Таким образом, в группе пациентов с разрывом ЦА и ОЦИ до микрохирургического клипирования аневризмы у 10 пациентов имелись очаги ишемии головного мозга по данным нейровизуализационного исследования головного мозга при незначительных неврологических нарушениях 0 (0–2) баллов по шкале NIHSS. На 2-е и 8-е сутки после операции у всех пациентов диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, подтвержденные данными КТ- и МРТ-исследования головного мозга.

В обеих группах пациентов была проведена оценка ранних изменений при инсульте на КТ-изображениях по шкале ASPECTS на 2-е и 8-е сутки после клипирования ЦА (рисунок).

В группе пациентов с ОЦИ средний балл по шкале ASPECTS достоверно ($p=0,0001$) уменьшился с $7,5 \pm 2,4$ до $6,0 \pm 2,7$ на 8-е сутки после операции, что указывает на наличие гиподенсивных зон в бассейне СМА. В группе пациентов без ОЦИ средний балл не менялся и составлял $9,7 \pm 0,7$ на 2-е сутки после операции и $9,8 \pm 0,7$ баллов – на 8-е сутки.

В табл. 1 представлены изменения параметров КТФК у пациентов обеих групп до и после лечения.

В группе пациентов с ОЦИ отмечалось значимое повышение парциального давления кислорода и сатурации, при этом величина $p50$ до и после лечения превышала нормальные данные, что свидетельствует о снижении СГК к кислороду и облегченном транспорте кислорода в ткани. Данный факт можно рас-

Таблица 1

Кислородтранспортная функция венозной крови у пациентов с ОЦИ и без ОЦИ до и после операции

Table 1

Oxygen transport function of venous blood in patients with and without DCI before and after surgery

Параметр	Здоровые лица, n=18	Пациенты с ОЦИ, n=27		Пациенты без ОЦИ, n=10	
		до операции	после операции	до операции	после операции
pO ₂ , мм рт. ст.	34,5 (32,5; 36,2)	40,7 (27,4; 60,7) U=49, p=0,026	40,5 (33,2; 45,0) U=54, p=0,031	34,1 (31,3; 42,1)	37,9 (31,5; 50,3) U=57, p=0,017 T=54, p ₁ =0,021
sO ₂ , %	61,1 (55,9; 64,1)	70,0 (40,1; 88,5) U=31, p=0,032	69,7 (55,0; 77,7) U=34, p=0,029	64,9 (60,1; 68,5)	72,1 (62,9; 79,8) U=50, p=0,024
p50, мм рт. ст.	25,2 (24,3; 26,8)	28,1 (26,2; 31,6) U=57, p=0,025	28,5 (26,8; 30,7) U=60, p=0,030	26,8 (25,0; 28,5)	29,7 (26,8; 31,4) U=58, p=0,014

Примечание: здесь и в таблице 2–4 p – достоверность различий при сравнении со здоровыми лицами по U-критерию Манна–Уитни; p₁ – достоверность различий при сравнении с данными до лечения по T-критерию Вилкоксона.

Таблица 2

Сосудорегулирующие метаболиты в крови у пациентов обеих групп до и после операции

Table 2

Vascular regulatory metabolites in the blood of patients of both groups before and after surgery

Показатель	Здоровые лица, n = 26	Пациенты с ОЦИ, n=28		Пациенты без ОЦИ, n=11	
		до операции	после операции	до операции	после операции
NOx, мкмоль/л	24,1 (19,4; 26,4)	9,5 (8,4; 14,0) U=16, p<0,001	10,6 (9,4; 14,0) U=35, p<0,001	11,4 (9,1; 16,8) U=11, p<0,001	16,1 (14,2; 16,8) U=15, p<0,001 T=10, p ₁ =0,074
АПФ, пг/л	107,2 (75,8; 128,4)	103,0 (63,0; 121,1)	101 (84,8; 119,6)	82,9 (58,0; 102,1)	73,4 (63,9; 89,0) U=50, p=0,011
NOx/АПФ	0,22 (0,15; 0,32)	0,12 (0,08; 0,15) U=80, p<0,001	0,11 (0,08; 0,19) U=109, p<0,001	0,18 (0,09; 0,22)	0,22 (0,15; 0,26) T=7,0, p ₁ =0,032

смаивать как возможный механизм компенсации тканевой гипоксии при развитии ОЦИ в этой группе пациентов.

В группе пациентов без ОЦИ состояние КТФК до лечения не отличалось от такового у здоровых лиц. После лечения у них отмечалось повышение уровней парциального давления кислорода и сатурации в сравнении с исходными данными и величинами в группе здоровых лиц. При этом значение p50 у пациентов значимо отличалось от нормальных значений и составило 29,7 (26,8; 31,4) мм рт. ст. (p=0,014).

Необходимо учитывать тот факт, что нормализация показателей КТФК, таких как pO₂ и sO₂ в артериальной крови, не всегда приводит к устранению тканевой гипоксии, что связано, прежде всего, с расстройствами кровообращения на уровне микроциркуляции [20]. Важным компонентом дизоксии является нарушение внутриклеточной утилизации кислорода, возникающее вследствие блокады цепи дыхательных ферментов митохондрий под действием оксидантного стресса и медиаторов воспаления при геморрагическом повреждении тканей. Следовательно, повышение p50 при САК с ОЦИ до и после операции свидетельствует о снижении СГК и развитии компенсаторной реакции, направленной на улучшение

оксигенации ишемизированных структур мозга. После операций этот же механизм компенсации активно протектирует развитие ишемических нарушений головного мозга у пациентов без ОЦИ, несмотря на ухудшение утилизации кислорода церебральными структурами.

Разрыв ЦА вносит определенный вклад в нарушение эндогенной регуляции сосудистого тонуса многими метаболитами [21]. Как видно из данных табл. 2, у пациентов с разрывом ЦА и ОЦИ установлен дисбаланс содержания изученных сосудорегулирующих метаболитов со снижением суммарной концентрации нитратов/нитритов в послеоперационном периоде более, чем в 2 раза относительно нормы (p<0,001) при неизменном уровне АПФ.

Соответственно, выявленное у пациентов до лечения низкое соотношение NOx/АПФ, которое составило 0,12 (0,08; 0,15) при норме 0,22 (0,15; 0,32) (p<0,001), сохранялось после операции и составило 0,11 (0,08; 0,19) (p<0,001) относительно нормы. У пациентов без ОЦИ после нейрохирургического лечения установлено улучшение баланса сосудорегулирующих метаболитов с возрастанием соотношения NOx/АПФ до нормального уровня – 0,22 (0,15; 0,26) относительно исходных данных (p=0,032) за счет тенденции к увеличению суммарной концентрации нитратов/нитритов

Таблица 3

Показатели агрегатометрии с индуктором тромбин у пациентов обеих групп до и после операции

Table 3

Indicators of aggregation with thrombin inducer in patients of both groups before and after surgery

Параметр	Здоровые лица, n=16	Пациенты с ОЦИ, n=15		Пациенты без ОЦИ, n=7	
		до операции	после операции	до операции	после операции
Скорость, AU /мин	21,8 (20,3; 24,9)	30,6 (24,3; 32,4) U=53, p=0,009	37,4 (30,0; 44,7) U=5, p=0,001 T=2, p ₁ =0,043	25,6 (22,7; 34,2)	29,5 (25,2; 36,8) U=22, p=0,005
Степень, %	171,8 (142,4; 192,3)	206,7 (167,8; 241)	234,4 (212; 246,6) U=22, p=0,025	180,8 (156; 255,6)	200,4 (153,8; 287,1)
AUC, AU·min	968,5 (884,5; 1113,5)	1254 (1060; 1403) U=51, p=0,007	1429 (1315; 1517) U=11, p=0,003 T=4, p ₁ =0,09	1436 (970; 1538) U=23, p=0,029	1431 (1020; 1723) U=16, p=0,008

Примечание: AUC – площадь под кривой агрегатограммы.

Таблица 4

Показатели вторичного гемостаза у пациентов обеих групп до и после операции

Table 4

Indicators of secondary hemostasis in patients of both groups before and after surgery

Показатель	Здоровые лица, n=16	Пациенты с ОЦИ, n=26		Пациенты без ОЦИ, n=10	
		до операции	после операции	до операции	после операции
АПТВ, с	29,4±3,7	28,9±5,1	30,3±4,0	28,7±5,0	28,7±5,7
ПВ, с	13,2±1,1	11,6±0,7 t=5,9, p=0,0001	11,9±1,1 t=3,8, p=0,0005	11,8±0,8 t=3,5, p=0,002	12,4±1,3
Фибриноген, г/л	3,9 (3,6; 4,1)	4,35 (3,8; 4,8) U=120, p=0,01	4,4 (3,9; 4,8) U=121, p=0,024	3,7 (3,6; 4,2)	4,2 (3,3; 6,9) T=2, p ₁ =0,025
РАI-1, нг/мл	2,7 (2,2; 4,1)	3,9 (2,6; 4,8)	4,6 (4,1; 6,7) U=79, p=0,0004 T=54, p ₁ =0,0007	4,2 (3,4; 7,3) U=32, p=0,012	8,1 (5,6; 9,3) U=10, p=0,0002 T=1, p ₁ =0,007

(p=0,074) и достоверного снижения активности АПФ относительно нормы (p=0,011) (табл. 2).

По данным литературы, в сосудистой сети ангиотензин II и монооксид азота косвенно взаимодействуют друг с другом в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, влияя на функциональную активность друг друга. Ангиотензин II регулирует экспрессию синтазы оксида азота (NOS) и продукцию NO, тогда как NO по обратному механизму регулирует уровень ангиотензина II. Обратная связь между NO и ангиотензином II является основой для сохранения нормального сосудистого тонуса и функции [22].

Таким образом, в обеих группах при поступлении установлено низкое содержание NOx при неизменном уровне АПФ в крови. При развитии ОЦИ у пациентов до нейрохирургического лечения выявлено уменьшение соотношения NOx/АПФ, которое сохранялось и после лечения, в отличие от группы пациентов без ОЦИ, где после лечения установлена нормализация соотношения NOx/АПФ.

Проведен анализ параметров первичного гемостаза, полученных с помощью тромбин-зависимой агрегатометрии тромбоцитов (Traptest), у 15 пациентов с разрывом ЦА и ОЦИ до и после нейрохирургического лечения (табл. 3).

В дооперационном периоде у пациентов с ОЦИ установлено повышение скорости тромбин-зависимой агрегации тромбоцитов (p=0,009) и AUC (p=0,007) относительно нормы, что обусловлено, прежде всего, повреждением сосудистой стенки и прямым контактом коагуляционных факторов с тканевым тромбопластином. После лечения выявлено дальнейшее увеличение скорости агрегации до 37,4 (30; 44,7) AU/мин (p₁=0,043) и тенденция к увеличению AUC (p₁=0,091) относительно данных до операции, а также существенное повышение AUC (p=0,025) и степени агрегации тромбоцитов (p=0,025) относительно нормы, что способствует увеличению вязкости крови, нарушению микроциркуляции в церебральной сосудистой сети, микротромбозу и вносит существенный вклад в формирование ОЦИ. В группе пациентов с разрывом ЦА без ОЦИ до лечения установлено возрастание AUC тромбин-зависимой агрегатограммы (p=0,029) относительно нормы. После нейрохирургического лечения сохраняется повышенная функциональная активность тромбоцитов, которая проявилась увеличением скорости агрегации (p=0,005) и AUC (p=0,008) относительно нормы.

Из данных литературы известно, что при аневризматических САК нарушается барьерная функция

эндотелия, происходит стимуляция тромбогенеза и высвобождение воспалительных цитокинов, активация воспалительного процесса в сосудистой стенке, что ведет к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и лежит в основе патогенеза сосудистых ишемических заболеваний головного мозга [23].

В табл. 4 приведены результаты исследования показателей вторичного гемостаза и содержания PAI-1 у пациентов обеих групп до и после нейрохирургического лечения.

До лечения установлено отсутствие грубых нарушений в системе коагуляции, выявлено укорочение ПВ ($p=0,0001$) и возрастание концентрации фибриногена ($p=0,012$) относительно нормальных данных, однако они не выходят за пределы референтных значений. Гиперкоагуляционный сдвиг внешнего пути свертывания, вероятно, связан с физиологическим ответом на развитие аневризматического САК и внутримозгового кровоизлияния, приводящего к высвобождению во внесосудистое пространство тканевого тромбопластина из разорвавшегося сосуда.

После нейрохирургического лечения у пациентов сохраняется синдром гиперкоагуляции в виде укорочения ПВ ($p=0,0005$), повышения концентрации фибриногена ($p=0,024$) в крови. Также в этот период наблюдения установлены нарушения в системе фибринолиза с возрастанием содержания PAI-1 относительно нормы ($p=0,0004$) и исходных значений ($p=0,0007$), что способствует торможению фибринолитических процессов в кровеносных сосудах головного мозга (табл. 4). Известно, что PAI-1 продуцируется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц и накапливается в тромбоцитах, которые на месте повреждения сосуда активируются и выделяют его избыточное количество, приводя к уменьшению фибринолиза в послеоперационном периоде.

В группе пациентов без ОЦИ до операции выявлено значимое укорочение ПВ ($p=0,002$) по сравнению со здоровыми лицами. После нейрохирургического лечения наблюдали нормализацию ПВ, возрастание концентрации фибриногена ($p=0,025$) относительно исходных данных.

До лечения в группе пациентов без ишемических проявлений концентрация PAI-1 в крови была повышена ($p=0,012$) относительно здоровых лиц. После нейрохирургического лечения установлено дальнейшее возрастание содержания PAI-1 относительно исходного уровня ($p=0,007$) и относительно нормы ($p=0,0002$).

Многие авторы в острый период разрыва ЦА наблюдают усиление коагуляционных свойств крови, которое проявляется гиперагрегацией тромбоцитов и эритроцитов, повышением содержания продуктов распада фибриногена и фибрина, снижением атромбогенного потенциала крови, что в дальнейшем может привести к нарушениям гемостатического баланса [24].

Заключение

В группе пациентов с ОЦИ тяжесть неврологического состояния по шкале NIHSS соответствовала неврологическим нарушениям легкой степени. По данным нейровизуализации, у всех пациентов

этой группы установлены проявления ОЦИ, нарастающие к 8-м суткам после операции (по шкале ASPECTS уменьшение баллов с $7,5\pm 2,4$ до $6,0\pm 2,7$, $p=0,0001$). У пациентов с ОЦИ до и после клипирования ЦА выявлено достоверное увеличение p50 относительно нормы, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду. У пациентов без ОЦИ аналогичные сдвиги КТФК установлены в послеоперационном периоде. При развитии ОЦИ в крови у пациентов отмечен дисбаланс содержания сосудорегулирующих метаболитов со снижением NOx при неизменном уровне АПФ в послеоперационном периоде ($p<0,001$). В группе пациентов без ОЦИ после нейрохирургического лечения установлено улучшение баланса сосудорегулирующих метаболитов с возрастанием соотношения NOx/АПФ до нормы. В обеих группах до и после операций выявлены повышенная тромбин-зависимая функциональная активность тромбоцитов, гиперкоагуляционные изменения гемостаза и угнетение фибринолиза с повышением концентрации PAI-1.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Получено одобрение Комитета по этике при РНПЦ неврологии и нейрохирургии, протокол № 2 от 26.04.2021 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. / The approval was received from the Ethics Committee at the Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Protocol № 2, April 26, 2021. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Литература / References

1. Veldeman M, Höllig A, Clusmann H, Stevanovic A, Ros-saint R, Coburn M. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review // *Br J Anaesth*. 2016;117(1):17–40. Doi: 10.1093/bja/aew095.
2. Long B, Kozyfman A, Runyon MS. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management // *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):803–824. Doi: 10.1016/j.emc.2017.07.001.
3. Рудник Е.Н., Белкин А.А., Громов В.С. Анализ летальности пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Предрасполагающие факторы, причины, осложнения // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 68–72. [Rudnik EN, Belkin AA, Gromov VS. Analysis of the mortality rate in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. predisposing factors, causes, and complications // *Russ J Anaesthesiol Reanimatol*. 2018;63(1):68–72. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-68-72.
4. Соколова Н.А., Потапов А.Ф., Иванова А.А. и др. Структура осложнений периоперационного периода и летальность у больных с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями // *Якутский мед. журн.* – 2019. – № 2. – С. 48–53. [Sokolova NA, Potapov AF, Ivanova AA, Zolotareva AG, Makarova TS. Structure of perioperative complications and mortality in patients with aneurysmal

- subarachnoid hemorrhages // *Yakut Med J.* 2019;(2):48–53. (In Russ.). Doi: 10.25789/YMJ.2019.66.14.
5. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review // *Neurology.* 2010;74(19):1494–1501. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3.
6. Солодов А.А., Петриков С.С., Клычникова Е.В. и др. Влияние нормобарической гипероксии на оксигенацию и метаболизм головного мозга, состояние окислительного стресса у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2013. – № 4. – С. 66–71. [Solodov AA, Petrikov SS, Klychnikova EV, Tazina EV, Krylov VV, Godkov MA, Khamidova LT. Normobaric hyperoxia influence on cerebral oxygenation, metabolism and oxidative stress in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysms rupture // *Russ J Anaesthesiol Reanimatol.* 2013;(4):66–71. (In Russ.).]
7. Schwyzer L, Soleman E, Ensner R, Mironov A, Landolt H, Fandino J. Quality of life and outcome after treatment of ruptured cerebral aneurysms: results of a single center in Switzerland // *Acta Neurochir Suppl.* 2015;120:197–201. Doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_34.
8. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Neuroradiology.* 2009;51(12):813–819. Doi: 10.1007/s00234-009-0575-y.
9. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и cerebrovasкулярных заболеваний и возможности их коррекции // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 11–16. [Levin OS, Bogolepova AN, Lobzin VY. General mechanisms of the pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2022;122(5):11–16. (In Russ.).] Doi: 10.17116/jnevro202212205111.
10. Крылов В.В., Калинин А.А., Петриков С.С. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм // *Неврол. журн.* – 2014. – № 5. – С. 4–11. [Krylov VV, Kalinkin AA, Petrikov SS. The pathogenesis of cerebral angiospasm and brain ischemia in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm rupture // *Neurol J.* 2014;(5):4–11. (In Russ.).]
11. Баранич А.И., Савин И.А., Табасаранский Т.Ф. и др. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // *Вопросы нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.* – 2018. – Т. 82, № 4. – С. 109–116. [Baranich AI, Savin IA, Tabasaranskiy TF, Polupan AA, Sychev AA, Kurdyumova NV, Pilipenko YV, Mikeladze KG, Eliava ShSh. Disturbances of the hemostatic system in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Burdenko's J Neurosurg.* 2018;82(4):109–116. (In Russ.).]
12. Коррекция гемостазиологических синдромов при лечении артериальных аневризм головного мозга в периперационный период / Цимейко О.А., Романенко Л.И., Ивашина А.А., Альдарф А.И. // *Украинский нейрохир. журн.* – 2002. – № 1. – С. 46–50. [Tsimejko OA, Romanenko LI, Ivaschina AA, Aldarf AI. Correction of haemostasiologic syndromes for a treatment of the subarachnoidal hemorrhages at the perioperative period // *Ukrainian Neurosurg J.* 2002;(1):46–50. (In Russ.).]
13. Peres CMA, Caldas JGMP, Puglia P, de Andrade AF, da Silva IAF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Endovascular management of acute epidural hematomas: clinical experience with 80 cases // *J Neurosurg.* 2018;128(4):1044–1050. Doi: 10.3171/2016.11.JNS161398.
14. Сидорович Р.Р., Нечипуренко Н.И., Трушель Н.А. и др. Клинико-биохимические нарушения и морфологические изменения сосудов головного мозга при разорвавшихся артериальных аневризмах // *Неврол. и нейрохир. Вост. Европа.* – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 196–207. Sidorovich RR, Nechipurenko NI, Trushel NA, Pashkouskaya ID, Zmachynskaya OL, Gulenko OV. Clinical-biochemical abnormalities and morphological changes of cerebral vessels in ruptured arterial aneurysms // *Neurol Neurosurg. East Eur.* 2017;7(2):196–207. (In Russ.).]
15. Loftspring MC, Johnson HL, Feng R, Johnson AJ, Clark JF. Unconjugated bilirubin contributes to early inflammation and edema after intracerebral hemorrhage // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(4):1133–1142. Doi: 10.1038/jcbfm.2010.203.
16. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage // *Neurosurgery.* 2012;70(1):178–186. Doi: 10.1227/NEU.0b013e31822ec2b0.
17. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint // *Circulation.* 2009;119(1):147–152. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141.
18. Gulati A. Vascular endothelium and hypovolemic shock // *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):187–195. Doi: 10.2174/157016114666151202210221.
19. Della Puppa A, Rossetto M, Volpin F. Microsurgical clipping of intracranial aneurysms assisted by neurophysiological monitoring, microvascular flow probe and ICG-VA. Outcomes and intraoperative data on a multimodal strategy // *World Neurosurg.* 2018;113:e336–e344.
20. Сметкин А.А., Киров М.Ю. Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии // *Общая реаниматол.* – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 86–90. [Smetkin AA, Kirov MY. Venous saturation monitoring in anesthesiology and intensive care // *General Reanimatol.* 2008;4(4):86–90. (In Russ.).]
21. Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашиковская И.Д. и др. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями // *Известия Нац. акад. наук Беларуси. Серия мед. наук.* – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 470–479. [Nechipurenko NI, Sidorovich RR, Pashkouskaya ID, Ahremchik AI, Prokopenko TA. Correction of metabolic disorders in patients with aneurysmal intracranial hemorrhages // *Proceedings of the Nat Acad of Sciences of Belarus. Med series.* 2020;17(4):470–479. (In Russ.).] Doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-4-000-000]
22. Yan C, Kim D, Aizawa T, Berk BC. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):26–36.
23. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // *ТМЖ.* – 2012. – № 2. – С.17–26. [Chertok VM, Kocyba AE. Endothelial (Intimal) Mechanism of Regulation of Cerebral Hemodynamics: Transformation of Views // *TMG.* 2012;2:17–26. (In Russ.).]
24. Платонова Т.М., Чернищенко Т.М., Горницкая О.В. Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // *Лаб. диагност.* – 2000. – № 3. – С. 3–11. [Platonova TM, Chernishenko TM, Gornitskaya OV. Complex laboratory diagnostics of disorders of the hemostasis system in disseminated intravascular coagulation // *Lab. Diagnost.* 2000;(3):3–11. (In Russ.).]

Информация об авторах

Нечипуренко Наталия Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии нервной системы, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Пашковская Ирина Дмитриевна – канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Сидорович Рышард Ромуальдович – д-р мед. наук, профессор, директор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь.

Степанова Юлия Игоревна – канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь, e-mail: st. juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Ахремчук Антон Игоревич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, e-mail: ahremen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0044-837X.

Змачинская Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник неврологического отдела, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, e-mail: volha.zmachynskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5161-098X.

Authors information

Nechipurenko Nataliya I. – MD, PhD, ScD, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Pashkovskaya Irina D. – PhD, Assistant Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of Nervous System of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Sidorovich Ryshard R. – MD, PhD, ScD, Professor, Director of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus.

Stepanova Yulia I. – PhD, Assistant Professor, Leading Researcher of the Research Laboratory of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: st. juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Ahremchuk Anton I. – Neurosurgeon Neurosurgical Department № 2 of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: ahremen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0044-837X.

Zmachynskaya Olga L. – Ph. D., Senior Researcher Neurological Department of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: volha.zmachynskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5161-098X.

УДК 616.831-005

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-44-50

А.А.ШМОНИН^{1,4}, М.Н.МАЛЬЦЕВА¹, Л.Н.СОЛОВЬЕВА^{2,3},
Е. В. МЕЛЬНИКОВА³

Сравнение мультидисциплинарных способов использования Международной классификации функционирования (МКФ) в бумажной и электронной формах у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия
195257, Россия, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, литера А

³ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия
195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, литера А

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Россия
153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8

E-mail: langendorff@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 29.12.22 г.; принята к печати 24.03.23 г.

Резюме

Цель – оценить, как влияет применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) на формулировку реабилитационного диагноза. **Материалы и методы.** Были сформированы три группы пациентов: 1-я группа (n=130) не использовала МКФ, 2-я (n=130) использовала бумажную форму МКФ, а 3-я (n=54) – программное обеспечение «ICF-reader». **Результаты.** Применение МКФ приводит к большему количеству реабилитационных проблем в диагнозе, которые можно решить в рамках курса реабилитации. Наибольшее количество клинически не значимых доменов функций было выявлено в 1-й группе. Количество доменов активности и участия и доменов факторов среды было значимо больше во 2-й и 3-й группах по сравнению с первой. Во второй группе команда тратила от 8 до 15 минут на первичное обсуждение одного пациента и от 2 до 5 минут при повторных обсуждениях. **Вывод.** Применение МКФ в бумажной форме и с использованием программы «ICF-reader» приводит к появлению большего количества реабилитационных проблем в реабилитационном диагнозе, которые можно решить в рамках курса реабилитации.

Ключевые слова: реабилитация, МКФ, программа ICF-reader, домены МКФ, реабилитационный диагноз, инсульт

Для цитирования: Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Соловьева Л. Н., Мельникова Е. В. Сравнение мультидисциплинарных способов использования Международной классификации функционирования (МКФ) в бумажной и электронной формах у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023; 22(2): 44–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-44-50.

UDC 616.831-005

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-44-50

А. А. SHMONIN^{1,4}, М. N. MALTSEVA¹, L. N. SOLOVEVA^{2,3},
E. V. MELNIKOVA³

Comparison of multidisciplinary use of the International Classification of Functioning (ICF) in paper and electronic forms for patients with acute stroke

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Saint-Petersburg Elisabeth City Hospital, Saint Petersburg, Russia

14, litera A, Vavilovyh str., Saint Petersburg, Russia, 195257

³ Saint-Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia

72, litera A, Kondrat'evskij pr., Saint Petersburg, Russia, 195271

⁴ Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

8, Sheremetevskij pr., Ivanovo, Russia, 153012

E-mail: langendorff@mail.ru.

Received 29.12.22; accepted 24.03.23

Summary

The *aim* of the study was to assess how the use of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) affects the formulation of a rehabilitation diagnosis. *Materials and methods.* Three patient groups were formed: the

first group (n=130) did not use the ICF, the second (n=130) used the paper-based ICF, and the third (n=54) used the ICF-reader software. *Results.* The use of ICF leads to more rehabilitative problems in the diagnosis that can be solved within the rehabilitation course. The highest number of clinically insignificant function domains was found in group 1. The number of activity and participation domains and environmental factor domains was significantly higher in groups two and three compared to group one. In group two the team spent between 8 and 15 minutes for the initial discussion per patient and between 2 and 5 minutes for repeated discussions. *Conclusion.* Applying the ICF in paper form and using the ICF-reader software leads to more rehabilitative problems in the rehabilitation diagnosis, which can be solved within the rehabilitation course.

Keywords: rehabilitation, ICF, ICF-reader, ICF domains, rehabilitation diagnosis, stroke

For citation: Shmonin A. A., Maltseva M. N., Soloveva L. N., Melnikova E. V. Comparison of multidisciplinary use of the International Classification of Functioning (ICF) in paper and electronic forms for patients with acute stroke. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(2):44–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-44-50.

Введение

Инсульт является большой медико-социальной проблемой [1] и одной из наиболее частых причин инвалидности взрослого населения [2]. Инсульт также приводит к высокой летальности, являясь вместе с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями основной причиной смерти среди всех причин, связанных с заболеваниями [2]. В России ожидается улучшение качества жизни и ее продолжительности, а следовательно большее количество пациентов с инсультом, что ставит новые задачи перед здравоохранением, связанные с развитием системы реабилитации при данной патологии. В целях развития системы реабилитационной помощи во всем мире – ведущие специалисты-реабилитологи, имеющие разные специальности, создавали классификации функционирования и инвалидности. В 2001 году была создана Международная классификация функционирования ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [3]. Использование МКФ на практике реабилитации пациентов с инсультом требует оценки активности и участия пациента, т.е. его деятельности, в частности самообслуживания, и изучения факторов среды, а это не входит в компетенции врачей [4]. В большинстве научных исследований при церебральном инсульте данные факторы не учитываются. Важной задачей является внедрение МКФ на практику и оценка эффективности ее применения [4]. Внедрение МКФ подразумевает применение пациент-центрированного подхода с использованием био-психо-социальной модели инвалидности [4, 5]. Есть публикации, говорящие об эффективности применения мультидисциплинарного принципа работы реабилитационной команды при инсульте [6]. Однако нет данных, за счет чего применение МКФ влияет на результаты реабилитации пациентов с инсультом, что стало предметом изучения в нашем исследовании. Основные публикации сосредоточены вокруг темы использования подборок доменов МКФ по заболеваниям [4, 7, 8].

Материалы и методы исследования

Цель исследования – оценить, как влияет применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) на формулировку реабилитационного диагноза и процесс формирования реабилитационной программы специалистами.

Мы провели наблюдательное сравнительное не-интервенционное исследование с последовательным

дизайном. Базой исследования было отделение неврологии № 3 СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

В исследование включались пациенты с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и по геморрагическому типу в острейшем периоде инсульта» (I61.0, I61.1, I61.2, I61.3, I61.4, I61.6, I61.8 I61.9, I63.0, I63.1, I63.2, I63.3, I63.4, I63.5, I63.8, I63.9), с mRS при поступлении ≥ 2 баллов.

Критериями включения в исследование были:

– поступление в первые 0–14 дней от момента появления симптомов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК);

– возраст старше 18 лет.

Критериями невключения были:

– запланированное оперативное вмешательство;

– оценка по mRS до ОНМК ≥ 2 баллов;

– изолированное субарахноидальное кровоизлияние;

– транзиторная ишемическая атака;

– при поступлении в стационар сознание на уровне комы 2 или более.

Критерий завершения реабилитации – выполнение реабилитационной программы с учетом реабилитационного потенциала пациента и установленной на первой встрече мультидисциплинарной бригадой (МДБ) целью реабилитации.

В реабилитации всех пациентов принимали участие: врач-невролог, врач физической и реабилитационной медицины, физический терапевт (обученный инструктор-методист лечебной физкультуры), эрготерапевт, логопед и клинический психолог. Реабилитационные вмешательства осуществлялись каждым специалистом в рамках своих компетенций и между группами не отличались.

Нами было выделено 3 группы.

Группа 1. Работа мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) без использования МКФ (n=130). Лечащим врачом был невролог, он назначал консультации специалистов МДРК, все интервенции специалистов выполнялись с его разрешения. Специалисты проводили реабилитационные мероприятия в рамках своей специальности, описывали в истории болезни выявленные нарушения, при этом не проводились встречи специалистов для обсуждения пациентов, не устанавливалась цель реабилитации и не применялась МКФ. После окончания курса лечения нами был проведен анализ историй болезни пациентов, а имевшиеся записи перевели в домены МКФ с помощью описанных в литературе методов [9].

Перед набором 2-й группы специалисты МДРК прошли обучение на курсах повышения

Таблица 1

Сравнение групп пациентов по основным характеристикам

Table 1

Comparison of patient groups by main characteristics

Показатель	Группа 1 (Без МКФ)	Группа 2 (Бумажная форма МКФ)	Группа 3 (программа «ICF-reader»)	Уровень значимости (p)
n	130	130	54	–
Пол (ж:м)	2:1	2:1	2,3:1	>0,05
Возраст	67 [57; 75]	70 [62; 76]	69 [50; 75]	>0,05
Оценка по mRS в начале реабилитации	4 [4; 5]	4,5 [4; 5]	4,5 [4; 5]	>0,05

Примечание: mRS – модифицированная шкала Рэнкин.

квалификации по современной модели реабилитации. Курсы проводились в рамках соответствующих специальностей и включали обучение использованию МКФ на практике.

Группа 2. Работа МДРК с применением бумажной формы МКФ (n=130) [10, 11]. В этой группе, после прохождения учебы, МДРК работала по мультидисциплинарному принципу.

При этом в реабилитационной команде отмечался горизонтальный принцип управления, специалисты обследовали пациентов и выполняли реабилитационные вмешательства самостоятельно, заполнялась особая бумажная форма, куда вносились домены МКФ, актуальные для данного пациента, а также цель его реабилитации. Каждый специалист сам вносил домены в рамках своих компетенций и давал им оценку, а также указывал реабилитационное вмешательство, которое он собирался применять по той или иной проблеме пациента. Собрание МДРК по каждому пациенту проходило при его поступлении, а затем каждые 7 дней. На этих собраниях специалисты совместно обсуждали проблемы пациента и определяли стратегию его реабилитации. Цели реабилитации (на 7 дней, данный этап реабилитации и долгосрочную) формулировали согласно алгоритму SMART [12].

Группа 3. Использование программы «ICF-reader» для применения МКФ (n=54). В данной группе участники МДРК для внесения актуальных для пациента доменов МКФ применяли программное обеспечение «ICF-reader» [13]. Процесс реабилитации был организован аналогично 2-й группе.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1).

В исследовании анализировались количественные показатели в реабилитационных диагнозах во всех трех группах: общее количество доменов в реабилитационном диагнозе, количество доменов по категориям (активность, участие, факторы среды, функции, структуры).

На рис. 1 представлено сравнение общего количества доменов в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ у больных с инсультом в остром периоде.

Показано, что самое большое количество доменов представлено в группе 1, что значимо больше, чем в группе 2 ($p<0,00001$) и группе 3 ($p=0,00034$) (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони). Значимых различий между группой 2 и 3 выявлено не было ($p=0,390509$), общее количество доменов реабилитационном диагнозе было сопоставимо и составляло (по медиане) 16 в обеих группах. Среди доменов, которые были найдены в истории болезни пациентов 1-й группы, более 70 % доменов являются не значимыми, команда с ними не работала, и не наблюдалось улучшения по данным доменам к концу курса реабилитации. Уменьшение общего количества доменов в группе 2 и 3 происходит за счет того, что МДБ выбирала для реабилитационного диагноза только значимые для реабилитации проблемы. Использование МКФ в бумажной форме или с помощью программы «ICF-reader» позволило снизить нагрузку на команду с 21 до 16 доменов (на 24 %) за счет уменьшения общего количества незначимых доменов.

На рис. 2 представлено сравнение количества доменов функций в реабилитационном диагнозе между 3-мя группами. Выявлено, что самое большое количество доменов функций было в группе 1, что значимо больше, чем в группе 2 ($p<0,00001$) и группе 3 ($p<0,00001$). Количество доменов в группе 3 значимо больше, чем в группе 2 ($p<0,00001$) (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони). Среди доменов функций 1-й группы наблюдалось более 70 % доменов, которые были незначимы для реабилитации. Однако в группах 2 и 3 все домены были значимы для реабилитации и с ними проводилась работа – для каждого домена применена технология реабилитации. Увеличение количества доменов функций в группе 3 по сравнению с группой 2 происходит за счет улучшения качества диагностики и выявления большего количества проблем пациента.

На рис. 3 представлено сравнение количества доменов структур в реабилитационном диагнозе одного пациента в трех группах пациентов. Самое большое количество доменов структур было в группе 1, что значимо больше, чем в группе 2 ($p<0,00001$) и группе 3 ($p<0,00001$). Количество доменов в группе 3 по сравнению с группой 2 не отличалось ($p=0,174475$) (критерий Манна–Уитни).

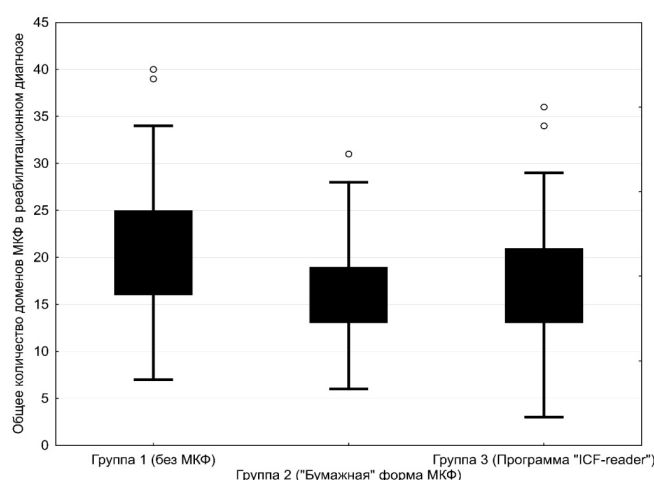


Рис. 1. Общее количество доменов в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ при инсульте в острую фазу

Fig. 1. Total number of domains in the rehabilitation diagnosis when using ICF, the ICF-reader software and no ICF for stroke in the acute phase

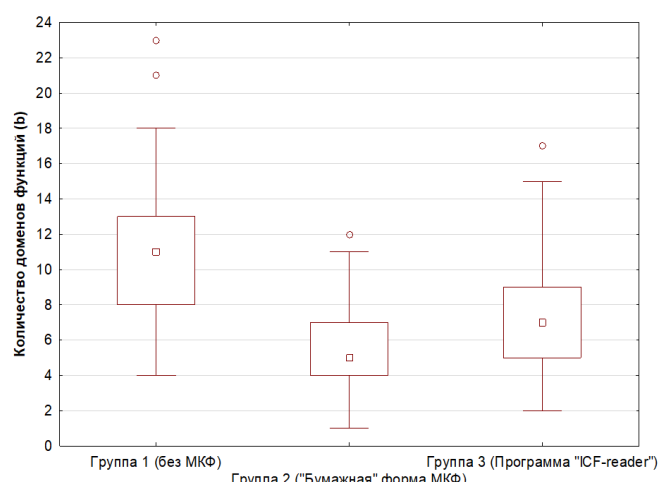


Рис. 2. Количество доменов функций в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ у больных с инсультом в остром периоде

Fig. 2. Number of function domains in rehabilitation diagnosis using ICF, the ICF-reader software and without ICF in stroke patients in the acute period

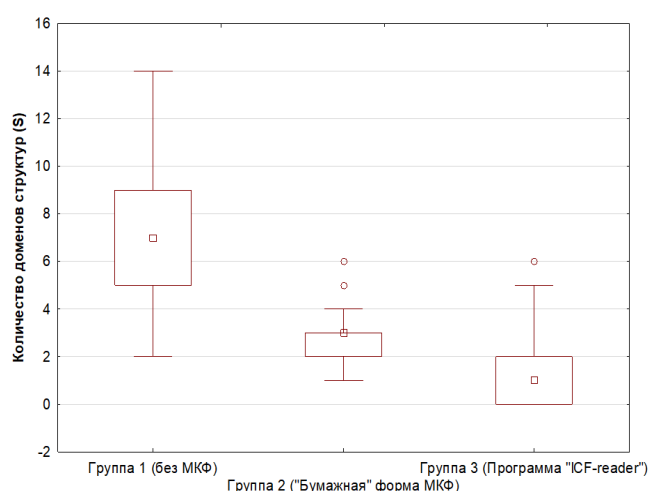


Рис. 3. Количество доменов структур в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ у больных с инсультом в остром периоде

Fig. 3. Number of structure domains in the rehabilitation diagnosis using ICF, the ICF-reader software and without ICF in stroke patients in the acute period

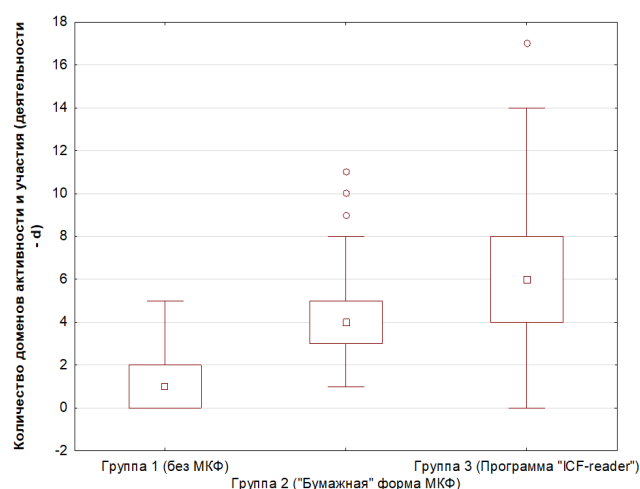


Рис. 4. Количество доменов активности и участия в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ у больных с инсультом в остром периоде

Fig. 4. Number of activity and rehabilitation participation domains using ICF, the ICF-reader software and without ICF in stroke patients in the acute period

с поправкой Бонферони). Среди доменов структур 1-й группы наблюдалось более 80 % доменов, которые были не значимы для реабилитации. Однако в группе 2 и 3 все домены были значимы, и с ними проводилась работа – для каждого домена применена технология реабилитации либо данные о структурных нарушениях были учтены для реабилитации. Для структурных нарушений почти не была использована технология реабилитации, так как в основном на структуры эффективно воздействовать могут специалисты-хирурги.

Известно, что категория активности и участия в МКФ является наиболее «реабилитационной» категорией в МКФ, т. к. именно по ней можно добиться значимой динамики. На рис. 4 представлено сравнение количества доменов активности и участия в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ. Установлено, что в группе 1 было мало или почти

не было доменов активности и участия при анализе историй болезни, где во время ведения пациентов не использовалась МКФ. При использовании МКФ в бумажной форме (группа 2) и программы «ICF-reader» (группа 3) количество доменов активности и участия значительно больше, чем в группе 1 ($p < 0,00001$ и $p < 0,00001$ соответственно, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони). Количество доменов активности увеличивается в группе 3 по сравнению с группой 2 ($p = 0,01$), что говорит о том, что программа «ICF-reader» увеличивает качество диагностики за счет увеличения количества значимых для работы «реабилитационных» доменов МКФ.

Факторы среды очень тесно связаны с категорией активности и участия. Поэтому для факторов среды получена сходная зависимость и для активности, и участия. На рис. 5 представлено сравнение количества доменов факторов среды в реабилитационном диагнозе в группах пациентов. В группе 1 было мало

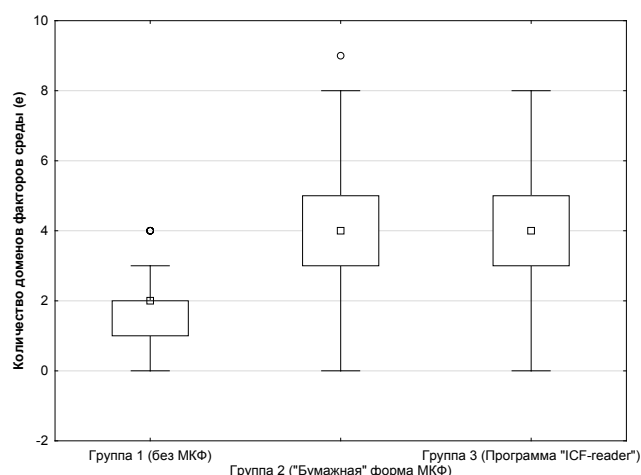


Рис. 5. Количество факторов среды в реабилитационном диагнозе при использовании МКФ, программы «ICF-reader» и без МКФ у больных с инсультом в остром периоде

Fig. 5. Number of environmental factors in the rehabilitation diagnosis using ICF, the ICF-reader software and without ICF in stroke patients in the acute period

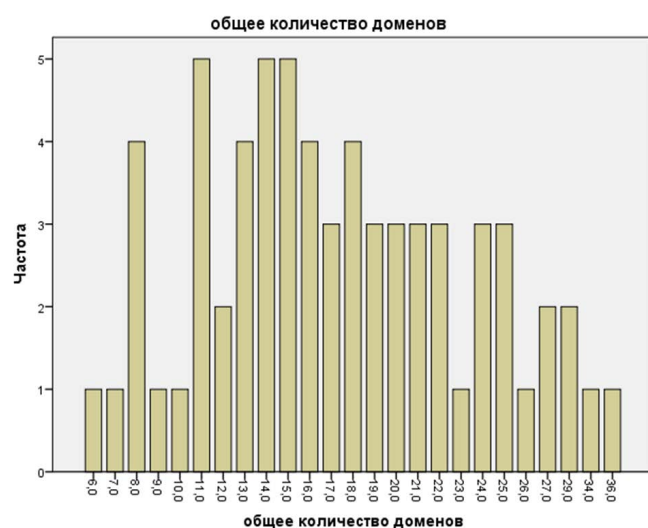


Рис. 7. Распределение частот по количеству доменов у одного пациента с инсультом в острую фазу

Fig. 7. Frequency distribution by number of domains in one stroke patient in the acute phase

или почти не было доменов факторов среды. При использовании МКФ в бумажной форме (группа 2) и программы «ICF-reader» (Группа 3) количество доменов факторов среды значительно больше, чем в группе 1 ($p < 0,00001$ и $p < 0,00001$ соответственно, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони). Однако количество доменов факторов среды не отличается в группах 2 и 3 ($p = 0,60029$).

В исследовании анализировалось, сколько времени тратит МДРК на работу с МКФ и на мультидисциплинарный процесс. В группе 1 каждый специалист работал дискретно и встречи МДБ не проводилось, что влекло за собой увеличение общего количества выявленных проблем пациента, которые были не значимы и не использовались для реабилитации, и увеличивало нагрузку на команду в целом. Во 2-й группе нами было проанализировано время, которое тратит МДБ на составление реабилитационного диагноза в бумажной форме (рис. 6).

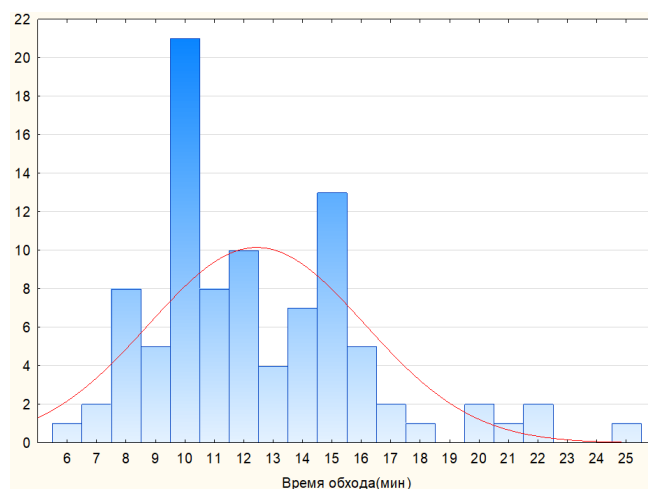


Рис. 6. Частотные характеристики времени, затраченного на работу МДРК с МКФ на одного пациента в острую фазу инсульта при использовании бумажной формы МКФ (группа 2)

Fig. 6. Frequency characteristics of time spent by multidisciplinary rehabilitation team working with ICF per patient in the acute phase of stroke using the Paper ICF form (Group 2)

В среднем на одного пациента у реабилитационной команды уходило от 8 до 15 минут. За это время каждый специалист рассказывает свое представление о пациенте; составляется список доменов МКФ (проблем пациента) – реабилитационный диагноз; составляется реабилитационный план; устанавливается цель реабилитации и распределяются задачи для всех участников МДРК. В некоторых случаях обсуждение пациента могло составлять более 15 минут. Это обычно были пациенты, требующие демонстрации определенных навыков и возможностей в процессе обсуждения.

В группе 3 при использовании МКФ в программе «ICF-reader» не было возможности просчитать время, необходимое на работу с реабилитационным диагнозом и МКФ, поскольку каждый специалист отмечал свои домены отдельно на персональном компьютере. Однако все специалисты отмечали, что при использовании МКФ и программы «ICF-reader» снижается нагрузка на каждого специалиста в отдельности и освобождается время.

При повторных встречах МДБ тратится значительно меньше времени, чем при первичной встрече (от 2 до 5 минут). Специалисты обсуждают, как проходит процесс реабилитации, достигнуты ли реабилитационные краткосрочные цели, и устанавливают краткосрочную цель на следующий период (цикл) реабилитации.

Проведен анализ частотных характеристик общего количества доменов в группе 3 (рис. 7). Среднее количество доменов в реабилитационном диагнозе пациента в острую фазу инсульта колеблется от 11 до 24. Более 36 доменов у пациента в острую фазу инсульта не выявлялось. На повторных встречах МДБ происходили исправления реабилитационного диагноза в соответствии с динамикой состояния пациента, однако дополнение реабилитационного диагноза новыми доменами происходило не часто.

В 3-й группе (программа «ICF-reader») мы проанализировали нагрузку на каждого специалиста

Таблица 2

Медиана количества доменов (проблем пациента) на одного специалиста при работе с больным с ОНМК

Table 2

Median number of domains (patient problems) per specialist when dealing with a patient with a stroke

Специалист	Медиана [25 и 75 процентелей]	Минимум	Максимум
Методист по ЛФК (физический терапевт)	5 [3; 8]	0	12
Психолог	2 [1; 4]	0	18
Медицинская сестра	2 [1; 3]	0	8
Эрготерапевт	2 [0; 4]	0	9
Логопед	2 [0; 3]	0	13
Врач реабилитолог	1 [1; 2]	0	9
Реаниматолог	1 [0; 1]	0	3
Нейрохирург	1 [0; 1]	0	1
Невролог	0 [0; 2]	0	9
Хирург	0 [0; 1]	0	1
ЛОР	0 [0; 1]	0	1
Психиатр	0 [0; 1]	0	1
Уролог	0 [0; 1]	0	1

по количеству доменов МКФ (проблем пациента) на одного больного (табл. 2). Основная нагрузка в процессе реабилитации больного в острейшую фазу инсульта возлагается на методиста по ЛФК: медиана – 5 доменов. У остальных участников реабилитационного процесса по медиане получается по 2 домена на специалиста.

Обсуждение

Таким образом, использование МКФ в бумажной форме и в программе «ICF-reader» приводит к уменьшению общей нагрузки на реабилитационную команду и оптимизирует ее работу. Так, за счет МКФ происходит увеличение количества значимых проблем в реабилитационном диагнозе по всем категориям, а также увеличивается количество доменов активности и участия, а также факторов среды, которых без МКФ почти не было. То есть работа с МКФ способствует использованию самых «реабилитационных» доменов, работа с которыми ранее почти не велась.

В данном случае может возникнуть дискуссия о том, что ранее (в группе 1) специалисты не отмечали в истории болезни работу, которую они проводили с различными проблемами пациента, которые мы могли бы отнести к факторам среды, активности и участию. Однако вполне очевидно, что увеличение качества реабилитации при введении МКФ в работу МДРК происходит именно за счет улучшения работы самой реабилитационной команды и лучшему управлению в команде. МДРК за счет вербализации, прописывания и обсуждения проблем пациента с фокусом внимания на категории МКФ приводит к более качественной проработке проблем пациента, что и приводит к лучшему результату реабилитации.

Количество доменов активности и участия коррелируют с количеством доменов факторов среды, количество доменов функций коррелирует с количеством доменов структур, количество доменов

функций находится в корреляционной зависимости с количеством доменов активности и участия. Все эти закономерности нашли подтверждение в нашем исследовании, и, хотя ранее в литературе эти данные встречались, но не были доказаны.

Выводы

Использование МКФ в бумажной форме и в программе «ICF-reader» приводит к сокращению общего количества доменов, а также доменов функций и структур в реабилитационном диагнозе за счет выбора только значимых для реабилитации доменов. При этом увеличивается количество доменов активности и участия, факторов окружающей среды.

При работе МДРК с пациентом и МКФ нагрузка на одного члена МДРК небольшая, что позволяет эффективно использовать МКФ в практической реабилитации как в бумажной форме, так и в программе «ICF-reader».

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

Литература

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Neurol.* 2017; 16(11):877–897.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *Int J Stroke.* 2022; 17(1):18–29. Doi: 10.1177/17474930211065917.
3. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (полная версия) / Всемирная Организация Здравоохранения. – СПб.: СПбИУВЭК, 2001. – 342 с. [International Classification of Functioning, Disability and Health (full version) /

World Health Organization. Saint-Petersburg, SPbIUWEK, 2001:342. (In Russ.).

4. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в реабилитационном процессе / Иванова Г.Е., Булатова М.А., Поляев Б.Б., Трофимова А.К. // Вестн. восстановительной мед. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 4–33. [Ivanova GE, Bulatova MA, Polyayev BB, Trofimova AK. *Primeneniye mezhdunarodnoy klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeятel'nosti i zdorov'ya v reabilitatsionnom protsesse* // Bull Rehabil Med. 2021;20(6):4–33. (In Russ.).]

5. Таратухин Е.О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность // Рос. кардиол. журн. – 2016. – Т. 21, № 9. – С. 79–83. [Taratukhin EO. *Patsiyent-tsentrirovannaya meditsina. Novaya real'nost'* // Russ J Cardiol. 2016;21(9):79–83. (In Russ.).]

6. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD000197. Doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub3.

7. Park CH, Pyun SB, Don Yoo S, Lim SH, Jung HY. Development of a Short Version of ICF Core Set for Stroke Adapted for Rehabilitation in Korea: a Preliminary Study // Brain Neurorehabil. 2021;14(1):e8. Doi: 10.12786/bn.2021.14.e8.

8. Jonsdottir J, Bowman T, Casiraghi A, Ramella M, Montesano A; IRCCS FDG-ICF Group. Functional profiles derived from the ICF Generic set and the responsiveness and validity of the Generic-6 set's Functioning score among persons after stroke // Eur J Phys Rehabil Med. 2022;58(1):16–25. Doi: 10.23736/S1973-9087.21.06706-X.

9. Кочубей А.В., Филук С.А. Анализ информативности историй болезни стоматологических ортопедических пациентов с позиций международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Кубанский науч. мед. вестн. – 2012. – Т. 132, № 3. – С. 88–91. [Kochubey AV, Filyuk SA. *Analysis of the informativeness of medical histories of orthopaedic dental patients from the perspective of the international classification of functioning, disability and health* // Kuban Scient Med Bull. 2012;132(3):88–91. (In Russ.).]

10. Мельникова Е.В., Буйлова Т.В., Бодрова Р.А., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Иванова Г.Е. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов // Вестн. восстановительной мед. – 2017. – Т. 6, № 8. – С. 7–20. [Melnikova EV, Builova TV, Bodrova RA, Shmonin AA, Maltseva MN, Ivanova GE. *Using the International Classification of Functioning (ICF) in outpatient and inpatient medical rehabilitation: Instruction for specialists* // Bull Regenerat Med. 2017;6(82):7–20. (In Russ.).]

11. Предварительные результаты реализации Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в России» в СПбГУЗ Городской больницы №26. Использование программы «ICF-reader» для установления реабилитационного диагноза / Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Никифоров В.В., Мельникова Е.В. // Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 23, №4. – С. 54–60. [Shmonin AA, Maltseva MN, Nikiforov VV, Melnikova EV. *Preliminary results of the pilot project "Development of medical rehabilitation in Russia" in St. Petersburg City Hospital №26. Use of "ICF-reader" software to establish a rehabilitation diagnosis* // Academic Notes of the

P.P. Pavlov St. Petersburg State Med University. I.P. Pavlov. 2016;23(4):54–60. (In Russ.).]

12. Bovend'Eerd TJH, Botell RE, Wade DT. Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: A practical guide // Clin Rehabil. 2009;23(4):352–361. Doi: 10.1177/0269215508101741.

13. Шмонин А.А., Никифоров В.В., Мальцева М.Н. и др. Электронная система мониторинга эффективности реабилитации в пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» – программа «ICF-reader» // Вестник ИвГМА. – 2016. – №1. – С. 66–70. [Shmonin AA, Nikiforov VV, Maltseva MN, Melnikova EV, Ivanova GE. *Electronic system for monitoring rehabilitation efficiency in the pilot project "Development of medical rehabilitation system in the Russian Federation" - ICF-reader program* // Vestnik IHMA. 2016;(1):66–70. (In Russ.).]

Информация об авторах

Шмонин Алексей Андреевич – д-р мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, профессор кафедры госпитальной терапии, Ивановской медицинской академии, г. Иваново, Россия, e-mail: langendorff@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2232-4332.

Мальцева Мария Николаевна – д-р военных наук, канд. техн. наук, доцент кафедры психологии и педагогики, ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mmn.ktherapy@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1698-4038.

Соловьева Людмила Николаевна – канд. мед. наук, зав. отделением общей неврологии, СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: milastukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2299-6609.

Мельникова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения РФ в Северо-Западном Федеральном Округе, декан ФДПО, зав. кафедрой клинической медицины и медицинской реабилитации, ЧОУВО Санкт-Петербургский Медико-Социальный институт, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: melnikovae2002@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2076-4062.

Information about the authors:

Shmonin Aleksey A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology (Course of Clinical Pathophysiology), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, Professor of the Hospital Therapy Department of Ivanovo Medical Academy, Ivanovo, Russia, e-mail: langendorff@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2232-4332.

Maltseva Maria N. – Ph.D., Associate Professor, Department of Psychology and Pedagogy, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mmn.ktherapy@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1698-4038.

Solovjeva Ludmila N. – MD, Ph. D., Head of General Neurology Department, Elizavetinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia, e-mail: milastukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2299-6609.

Melnikova Elena V. – MD, Ph. D. (Medical Sciences), Professor, Chief Freelance Specialist for Medical Rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation in North-West Federal District, Dean of Department of Continuing Professional Education, Head of Clinical Medicine and Medical Rehabilitation Department of the St. Petersburg Medical-Social Institute, Saint Petersburg Russia, e-mail: melnikovae2002@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2076-4062.

В. А. ЗЫКОВ¹, И. Б. КРЫЛОВА², Т. П. ТУЧИНА¹,
М. М. ГАЛАГУДЗА¹

Сравнительное изучение сахароснижающего и кардиопротекторного действия агониста глюкагоноподобного пептида-1 эксенатида, инсулина и их сочетанного применения в острой фазе ишемии/реперфузии миокарда у крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
E-mail: zikov247bnp@gmail.com

Статья поступила в редакцию 13.01.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Реферат

Введение. Инсулинотерапия, используемая в период острого инфаркта миокарда (ОИМ), сопряжена с высоким риском гипогликемии и высокой вариабельностью гликемии. Поэтому поиск оптимальных терапевтических подходов, сочетающих кардиопротекцию и коррекцию гликемии, является актуальным. Известно, что агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1) проявляют защитное действие на миокард и участвуют в нормализации углеводного обмена. Совместное применение аГПП1 эксенатида и инсулина может быть эффективным и безопасным, но остается малоизученным. **Целью** настоящего исследования было сравнительное изучение влияния эксенатида, инсулина и их комбинации на объем поражения миокарда и уровень гликемии на модели ишемии/реперфузии (И/РП) миокарда у крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа (СД2). **Материалы и методы.** У крыс самцов линии Вистар на 4–5-й день жизни моделировали неонатальный стрептозотоциновый диабет. В возрасте 3 месяцев у животных с подтвержденной гипергликемией моделировали И/РП. Группы животных формировались в зависимости от времени начала терапии инсулином, эксенатидом или их комбинацией – до или после ишемии. Ишемия – 40 мин, реперфузия 120 мин. В конце РП проводили морфологическую оценку размеров очага некроза. Оценивали динамику изменения гликемии и ее вариабельность. **Результаты.** Инсулин увеличивал вариабельность гликемии на 60 % и у 32–37 % животных вызывал состояние гипогликемии. Эксенатид снижал концентрацию глюкозы крови до уровня гликемии натощак и уменьшал вариабельность гликемии в 1,5–2 раза по сравнению с инсулином. Монотерапия эксенатидом до ишемии уменьшала зону некроза в 2,2 раза. Совместное применение инсулина и эксенатида сопровождалось отсутствием случаев гипогликемии и уменьшением зоны некроза в 3,2 раза по сравнению с контролем. **Заключение.** Совместное использование аГПП1 эксенатида и инсулина в экспериментальных условиях И/РП+СД2 является наиболее эффективным и безопасным, что делает перспективным их сочетанное применение у пациентов с СД2, как с высоким риском ОИМ, так и переносящих ОИМ.

Ключевые слова: стрептозотоциновый сахарный диабет, аГПП1-1, эксенатид, инсулин, ишемия/реперфузия

Для цитирования: Зыков В. А., Крылова И. Б., Тучина Т. П., Галагудза М. М. Сравнительное изучение сахароснижающего и кардиопротекторного действия агониста глюкагоноподобного пептида-1 эксенатида, инсулина и их сочетанного применения в острой фазе ишемии/реперфузии миокарда у крыс с экспериментальным диабетом 2-го типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):51–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-51-57.

V. A. ZYKOV¹, I. B. KRYLOVA², T. P. TUCHINA¹,
M. M. GALAGUDZA¹

Comparative study of the hypoglycemic and cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptors agonist exenatide, insulin and their combined use in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats with experimental type 2 diabetes

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

12, Akademika Pavlova, Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: zikov247bmp@gmail.com

Received 13.01.23; accepted 07.04.23

Summary

Introduction. Insulin therapy used during acute myocardial infarction (AMI) is associated with a high risk of hypoglycemia and high glycemic variability. Therefore, the search for optimal therapeutic approaches which affect both cardioprotection and glycemic correction is relevant. It is known that agonists of glucagon-like peptide-1 (aGLP1) exhibit a protective effect on the myocardium and are involved in the normalization of carbohydrate metabolism. The combined use of aGLP1 exenatide and insulin can be more effective and safe but not insufficiently studied. *The aim* of this study was the comparative investigation of the effect of exenatide, insulin, and their combination on the volume of myocardial damage and the level of glycemia in the myocardial ischemia/reperfusion (I/RP) model in rats with experimental diabetes mellitus (DM2). **Materials and methods.** Neonatal streptozotocin diabetes was modeled in male Wistar rats on the 4th–5th day of life. At the age of 3 months, I/RP was fulfilled in animals with confirmed hyperglycemia. Experimental groups were formed depending on the time of therapy with insulin, exenatide, or their combination; before or after ischemia. Ischemia lasted for 40 min, while reperfusion was 120 min. The size of the myocardium necrosis zone and the changes in glycemia level and its variability were determined. **Results.** Insulin reduced glycemia, but it increased glycemic variability by 60 % and caused hypoglycemia in 32–37 % of animals. Exenatide reduced blood glucose concentration to the level of fasting glycemia and glycemic variability by 1.5–2 times compared with insulin. Exenatide given before ischemia reduced the area of necrosis by 2.2 times. The combined use of insulin and exenatide was accompanied by the absence of hypoglycemia and a decrease in the necrosis zone by 3.2 times compared to the control. **Conclusion.** The combined use of aGLP1 exenatide and insulin in experimental conditions of I/RP+DM2 is the most effective and safe. This makes promising their joint use in patients with DM2, both at high risk of AMI and those undergoing AMI.

Keywords: streptozotocin diabetes mellitus, GLP-1 antagonist, exenatide, insulin, ischemia/reperfusion

For citation: Zikov V. A., Krylova I. B., Tuchina T. P., Galagudza M. M. Comparative study of the hypoglycemic and cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptors agonist exenatide, insulin and their combined use in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats with experimental type 2 diabetes. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(2):51–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-51-57.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одним из социально значимых заболеваний с эпидемическими темпами роста распространенности. [1] По данным Международной федерации диабета (IDF), численность больных сахарным диабетом в мире достигла почти 500 млн человек, а к 2045 году прогнозируется рост заболеваемости на 51 % [2]. Больные СД2 составляют 92,5 % от всех пациентов с сахарным диабетом [1]. СД2 ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и усугубляет как течение, так и прогноз острой кардиологической патологии [3, 4]. При инфаркте миокарда (ИМ) у пациентов с СД2 может развиваться гипергликемия в результате увеличения уровня вазоактивных цитокинов, усиливающих инсулинорезистентность и уменьшающих секрецию инсулина [5]. В свою очередь недостаток инсулина уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде, вызывая сдвиг метаболизма в сторону жирных кислот, что приводит к повышению потребления кислорода ми-

окардом и усугубляет его гипоксию [6]. На этом фоне можно ожидать осложненного течения как острого периода ИМ, так и осложнений в подостром периоде [7]. Поэтому актуальным является поиск оптимального терапевтического подхода к коррекции СД2 в условиях острой кардиологической патологии.

Для лечения СД2 в остром периоде ИМ традиционно используется инсулинотерапия [8]. Многочисленные исследования показали, что кроме сахароснижающего эффекта, инсулин оказывает кардиопротективное действие [3]. Однако применение инсулина сопряжено и с определенными отрицательными моментами, такими как высокий риск гипогликемии, высокая вариабельность гликемии, что при определенных условиях может приводить к осложнениям у пациентов с ИМ [9]. Поэтому в настоящее время для коррекции СД2 в условиях ОИМ представляет интерес использование других сахароснижающих препаратов, имеющих те же положительные свойства, но не вызывающих гипогликемию, и которые можно

применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с инсулином. К числу таких препаратов относятся агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП1). Это сравнительно новая группа препаратов, которая в последнее время вызывает повышенный интерес. Глюкагоноподобный пептид-1 является инкретиновым гормоном с широким спектром действия. Такие метаболические эффекты, как глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, модуляция пролиферации β -клеток, а также кардиопротекторное действие делают перспективными синтез, изучение и клиническое применение его агонистов [10]. Одним из представителей этой группы препаратов является эксенатид (*Byetta*) [11].

Эксенатид относится к аГПП1 с коротким латентным периодом до начала проявления эффектов и с возможностью парентерального введения, что имеет важное значение в условиях ИМ [10]. Известно, что препарат обладает выраженной противодиабетической активностью, механизм которой, как и у всех аГПП1, связан с увеличением секреции инсулина, индуцированной гипергликемией, и подавлением секреции глюкагона [12, 13]. Эксенатид имеет высокую скорость всасывания, что позволяет получить быстрый эффект в клинической практике. Он способен уменьшать вариабельность гликемии и снижать риск гипогликемий. Кроме того, установлено, что эксенатид имеет положительное плеiotропное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное со способностью уменьшать оксидативный стресс [12, 13] и улучшать энергетический обмен в ишемизированном миокарде [13–15].

Малоизученной остается эффективность сочетанного применения эксенатида и инсулина, несмотря на тот факт, что использование инсулина именно с аГПП1 короткого действия, в частности эксенатидом, может быть наиболее успешным [11]. В связи с этим представляется актуальным проведение экспериментального изучения эффективности совместного применения эксенатида и инсулина в сравнении с монотерапией этими препаратами в условиях ишемического и реперфузионного повреждения миокарда при сопутствующем СД2.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния эксенатида, инсулина и их комбинации на объем поражения миокарда и уровень гликемии на модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс со стрептозотоциновым диабетом.

Материалы и методы исследования

Работа с животными проводилась в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» («Guide for the care and use of laboratory animals» (2011)) и была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» 456 от 11.10.2012 г.

Экспериментальное исследование на крысах-самцах линии Вистар выполнялось в два этапа. На первом этапе у новорожденных животных на 4–5-й день жизни воспроизводили модель неонатального стрептозотоцинового диабета, которая является экспериментальным аналогом СД2 у людей [16]. Для этого крысам однократно внутривенно вводили

стрептозотоцин в цитратном буфере pH=5,5 в дозе 65 мг/кг [17]. Животные содержались в стандартных условиях вивария. В возрасте 3 месяцев у крыс проводили измерение уровня глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены натошак с использованием глюкометра One Touch Performa nano (*LifeScan Inc.*, Milpitas, CA, USA). Для дальнейшего исследования отбирались животные с уровнем гликемии выше 9 ммоль/л натошак (после 8 часов голодания) или с положительным глюкозотолерантным тестом, по результатам которого площадь под кривой глюкозы в 2 раза превышала показатель в контрольной группе без диабета [16].

На втором этапе эксперимента у отобранных крыс моделировали ишемию/реперфузию (И/РП) миокарда. Животные были разделены на 7 групп: 1-я группа (контроль) – крысы с И/РП (n=7) и 2-я группа – СД2+И/РП (n=8) вместо медикаментозной коррекции получали физиологический раствор; 3-я группа – за 1,5 часа до ишемии крысам вводили инсулин (Рапид ГТ, *Sanofi*, Франция) однократно, подкожно в дозе 0,1 Ед/кг (n=16); 4-я группа – инсулин в той же дозе вводили через 40 мин после начала ишемии (n=12); 5-я группа – за 1,5 часа до ишемии крысам вводили аГПП1 эксенатид (*Byetta*, *AstraZeneca*, США) однократно, подкожно в дозе 140 мкг/кг (n=12); 6-я группа – эксенатид вводили в той же дозе через 40 мин после начала ишемии (n=12); 7-я группа – эксенатид за 1,5 часа до ишемии + инсулин через 40 мин после моделирования ишемии (n=10).

Для наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг (внутрибрюшинно). Для инъекции красителя катетеризировали левую бедренную вену. Искусственная вентиляция легких (дыхательный аппарат для мелких грызунов Harvard, США) осуществлялась через трахеостому (частота дыхания – 60/мин, дыхательный объем – в пределах 3 мл/100 г массы). Моделирование И/РП проводили путем наложения лигатуры на левую коронарную артерию (ЛКА, ишемия) по стандартной методике [18] на 40 мин с последующим восстановлением кровотока (реперфузия 120 мин). По ЭКГ (II стандартное отведение, Schiller VET AT-1, Швейцария) осуществляли верификацию модели И/РП. По окончании реперфузии проводили морфологическую оценку размера очага ишемии (зоны риска) и зоны некроза миокарда с помощью общепринятого метода двойного окрашивания [18]. Размер зоны риска выражали в % от общей площади среза. Размер зоны некроза – в % от площади зоны риска.

Измерение содержания глюкозы в крови, полученной из хвостовой вены, проводилось до и через 40 мин после начала ишемии и через 120 минут после начала реперфузии. Полученные данные использовали для расчета средней амплитуды колебаний гликемии по формуле:

$$MAGE = \sum_{n=1}^{\lambda} (\lambda > v),$$

где MAGE (моль/л) – индекс колебания гликемии, λ – каждое увеличение или снижение уровня глюкозы в крови, n – число измерений, v – изменение средней глюкозы крови более чем на 1 ммоль/л [19, 20].

Таблица 1

Влияние эксенатида, инсулина и их совместного применения на содержание глюкозы в крови крыс с экспериментальным СД2 при моделировании И/РП миокарда

Table 1

Effect of exenatide, insulin and their combination on blood glucose in rats with experimental DM2 in the model of myocardial ischemia/reperfusion

Группа	N	Содержание глюкозы в крови, ммоль/л			P
		Перед началом ишемии	В конце ишемии (40 мин)	В конце РП (120 мин)	
Контроль И/РП	6	7,27±0,31	9,85±1,03*	13,07±1,48**	0,0380* 0,0033**
И/РП +СД2	7	10,86±1,42	14,54±2,03	19,73±3,45**	0,0351**
И/РП+СД2+Инсулин до ишемии	11	5,74±0,50	5,01±0,60	7,31±1,44	
И/РП+СД2+Инсулин в конце ишемии	8	12,05±0,32	14,35±0,57*	8,59±1,69#	0,0033* 0,0060#
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии	10	11,60±0,92	16,53±1,21*	20,71±2,80**	0,0045* 0,0049**
И/РП+СД2+Эксенатид в конце ишемии	6	13,07±0,81	15,22±0,90	14,62±0,73	
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии+Инсулин в конце ишемии	3	11,20±0,93	17,07±0,92*	10,00±1,32	0,0342*

Примечание: * – содержание глюкозы в крови в конце ишемии достоверно отличается от показаний перед началом ишемии; ** – содержание глюкозы в крови в конце РП достоверно отличается от показаний перед началом ишемии; # – содержание глюкозы в крови в конце РП достоверно отличается от показаний в конце ишемии.

Также в ходе эксперимента оценивалась выживаемость животных.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences). Результаты представлены в виде $M \pm m$, достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, теста Фишера и дисперсионного анализа ANOVA. Распределение нормальное. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента у животных определялся уровень гликемии в крови. Динамика изменения содержания глюкозы крови представлена в табл. 1. У крыс контрольной группы с И/РП к концу периода РП содержание глюкозы в крови возрастало в 1,8 раза, у крыс с СД2+И/РП – в 1,4 раза по сравнению с исходными значениями. Введение инсулина перед ишемией сопровождалось достоверным уменьшением гликемии и отсутствием ее роста на протяжении всего периода наблюдения. Однако у 5 из 11 крыс перед началом РП содержание глюкозы в крови падало ниже 3,4 ммоль/л, и состояние гипогликемии сохранялось до конца эксперимента у (2) 32 % животных этой группы. При введении инсулина в конце ишемии уровень глюкозы в крови к концу РП достоверно снижался. Но и в этом случае у 3 из 8 крыс наблюдалось резкое его падение с 11,8–15,7 ммоль/л в конце ишемии до 2,5–3,9 ммоль/л к концу РП.

Введение эксенатида до ишемии не оказывало сахароснижающего эффекта, и к концу эксперимента гликемия увеличивалась так же, как и в группе И/РП+СД2 без лечения. В то же время введение пре-

парата в конце ишемии стабилизировало содержание глюкозы на протяжении периода РП. При совместном введении препаратов случаев гипогликемии не наблюдалось. Уровень гликемии увеличивался к концу ишемии, но к концу РП возвращался к доишемическому.

Данные о величине средней амплитуды колебаний гликемии (табл. 2), полученные расчетным путем, согласуются с наблюдаемой динамикой изменения содержания глюкозы в крови. В группе монотерапии инсулином до ишемии вариабельность гликемии достигала самого высокого уровня. При использовании эксенатида в обоих режимах введения вариабельность гликемии была в 1,5–2 раза ниже, чем при инсулинотерапии. Низкая средняя амплитуда колебаний гликемии сохранялась и при совместном применении инсулина и эксенатида.

Одним из важных показателей тяжести повреждения миокарда при его ишемии и реперфузии является объем поражения, от которого зависят как функциональные возможности сердца, так и исход заболевания. Введение инсулина до ишемии не влияло на степень повреждения миокарда (табл. 2). В то же время введение инсулина в конце периода ишемии приводило к уменьшению объема некроза. Другая закономерность наблюдалась при монотерапии эксенатидом: препарат проявлял выраженный положительный эффект при введении за 1,5 часа до ишемии, уменьшая зону некроза в 2,2 раза и не оказывая положительного действия при введении перед РП. При совместном применении препаратов зона ишемии была достоверно меньше, чем при монотерапии эксенатидом до ишемии и инсулином перед РП, и в 3,2 раза меньше, чем у крыс с И/РП+СД2 без лечения.

Таблица 2

Влияние инсулина, эксенатида и их совместного применения на величину зоны некроза в миокарде, среднюю амплитуду колебаний гликемии и выживаемость крыс с экспериментальным СД2 при ишемии/реперфузии миокарда

Table 2

Effect of exenatide, insulin and their combination on the size of the myocardium necrosis zone, the average amplitude of glycemia fluctuations and survival rate of rats with experimental DM2 during myocardial ischemia/reperfusion

Группа	Соотношение зоны некроза к зоне ишемии, %	Средняя амплитуда колебаний гликемии, ммоль/л	Выживаемость, %
Контроль И/РП	32,8±6,4	4,48±0,74	83
И/РП +СД2	26,9±1,5	6,29±0,90** p< 0,05	86
И/РП+СД2+Инсулин до ишемии	26,0±2,2	7,18±1,90** p<0,05	73
И/РП+СД2+Инсулин в конце ишемии	16,3±2,2* p=0,0014	5,57±1,32	80
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии	12,1±1,1* p<0,0001	3,79±0,65*& p<0,02	76
И/РП+СД2+Эксенатид в конце ишемии	21,6±6,5	3,60±0,65*& p<0,02	75
И/РП+СД2+Эксенатид до ишемии+ Инсулин в конце ишемии	8,3±0,8*# p=0,0226# p<0,0001* p=0,0002 [§]	3,00±0,42*& p<0,001	100

Примечание: * – по сравнению с группой И/РП+СД2; ** – по сравнению с группой И/РП; # – по сравнению с группой И/РП+Эксенатид до ишемии; [§] – по сравнению с группой Инсулин в конце ишемии; & – по сравнению с группой И/РП+СД2+Инсулин до ишемии.

Выживаемость животных в ходе эксперимента в контрольной и опытных группах достоверно не различались (табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в данных экспериментальных условиях эксенатид проявляет выраженную кардиопротекторную активность и уменьшает вариабельность гликемии, а инсулин оказывает доминирующее сахароснижающее действие, сопровождающееся высокой вероятностью развития гипогликемии. Это дало основание предполагать, что при сочетанной патологии И/РП и СД2 максимальный терапевтический эффект может быть получен при совместном использовании препаратов, что и было показано в ходе эксперимента.

Полученные нами результаты подтверждают продемонстрированные в более ранних исследованиях данные о кардиопротективном эффекте аГПП1 [15]. Такое действие может быть опосредовано через стимуляцию секреции инсулина и включает в себя кардиопротективные механизмы инсулинотерапии [9]. Однако аГПП1, обладая положительными свойствами инсулинотерапии, снижает риск указанных выше ее осложнений [15, 21]. Как известно, при СД2 эндотелиальная дисфункция приводит к гиперплазии интимы, что создает основу для прогрессии атеросклероза. В других исследованиях аГПП1 активировали аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу в эндотелиоцитах, что стимулировало функцию eNOS и, напротив, ингибировало активацию NF-κB, который необходим для транскрипции молекул адгезии.

Кроме того, влияние аГПП1 на оксидативный стресс реализуется через повышение активности транскрипционного фактора Nrf2, который регулирует экспрессию генов некоторых антиоксидантных ферментов, таких как гемоксигеназа-1, что защищает клетку от окислительного стресса [24].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение как монотерапии эксенатидом, так и его комбинации с инсулином уменьшает зону некроза в миокарде. Наименьшая зона некроза наблюдалась в группе животных, у которых введение эксенатида было начато до индукции ишемии, а также в группе комбинированной терапии. Вероятно, имеет место влияние скорости развертывания эффектов препарата, таким образом более ранняя терапия аГПП1 будет оказывать наибольший положительный эффект. У групп животных, получавших инсулин, мы обнаружили существенные различия в эффекте, в зависимости от того, вводился препарат до развития ишемии или на фоне ее развития. Отношение зоны некроза к зоне ишемии оказалось наихудшим в группе, где инсулин вводили до индукции ишемии, что подтверждает большую эффективность существующих протоколов по ведению пациентов с СД2 на инсулинотерапии во время ИМ [22].

Как было указано выше, в нашей работе мы оценивали вариабельность гликемии, так как доказано, что именно неполноценный контроль этого показателя ухудшает прогноз при ИМ и СД2 [23]. Полученные нами результаты демонстрируют, что монотерапия инсулином характеризуется высокой

вариабельностью гликемии, в то время как эксенатид вызывает снижение концентрации глюкозы крови до его тощакового значения. Но при этом, как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние аГПП1 на секрецию инсулина по механизму обратной связи прекращается. Помимо этого, аГПП1 посредством глюкозозависимого механизма подавляет секрецию глюкагона панкреатическими α -клетками [21]. Таким образом, клинически важным является то, что аГПП1 не может вызывать выраженную гипогликемию [21]. На основании полученных данных можно заключить, что независимо от времени введения и от комбинации с другими препаратами эксенатид уменьшает вариабельность гликемии. Таким образом, моно- или комбинированная терапия аГПП-1 в острый период ИМ при СД2 будет улучшать прогноз, в том числе за счет уменьшения вариабельности гликемии. Кроме того, имеющиеся в литературе данные [21] свидетельствуют и о большом количестве негликемических эффектов данной группы препаратов, обеспечивающих повышение устойчивости миокарда к ишемическому повреждению, что делает их перспективными кандидатами на использование у пациентов с СД2, как с высоким риском ИМ, так и переносящих ИМ.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №3. – С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the register of diabetes mellitus on 01.01.2021 // Diabetes mellitus. 2021;24(3):204–221. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM12759.
2. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Drussels: International diabetes Federation, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en> (accessed: 21.05.2023).
3. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Управление сердечно-сосудистыми рисками у больных сахарным диабетом // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 43–47. [Zhernakova YuV, Chazova IE. Management of cardiovascular risks in patients with diabetes mellitus // Systemic hypertension. 2016;13(3):43–47. (In Russ.).]
4. Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн. – 2017. – № 9. – С. 99–103. [The possibilities of reducing cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus // Russ J Cardiol. 2017;(9):99–103. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-99-103.
5. Алексеева М.А., Асымбекова Э.У. Острый коронарный синдром при сахарном диабете // Клин. физиол. кровообращения. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 162–168. [Aleksееva MA, Asymbekova EU. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus // Clin Physiol Circ. 2018;15(3):162–168. (In Russ.).] Doi: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-162-168.
6. Alonso N, Moliner P, Mauricio PD. Pathogenesis, clinical features and treatment of diabetic cardiomyopathy // Adv Exp Med Biol. 2018;1067:197–217. Doi: 10.1007/5584_2017_105.
7. Тоиров А.Э., Таишкенбаева Э.Н. Особенности течения инфаркта миокарда ассоциированного с сахарным диабетом 2 типа // Вопросы науки и образования. – 2019. – Т. 77, № 28. – С. 34–45. [Toirov AE, Tashkent'baeva EN. Features of the course of myocardial infarction associated with type 2 diabetes mellitus (literature review) // Issues of science and education. 2019;77(28):34–45. (In Russ.).]
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA on behalf of the American Diabetes. Improving Care and promoting health in populations: Standards of care in diabetes // Diabetes Care. 2023;46(1):10–18. Doi: 10.2337/dc23-S001.
9. Руюткина Л.А. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром коронарном синдроме // Мед. совет. – 2016. – № 4. – С. 100–109. [Ruyatkina LA. Problems of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with acute coronary syndrome // Medical Advice. 2016;(4):100–109. (In Russ.).]
10. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // Mol Metab. 2019;30:72–130. Doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
11. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of 2 diabetes-state-of-the-art // Mol Metab. 2021;46:101–102. Doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
12. Chang G, Zhang D, Yu H, Zhang P, Wang Y, Zheng, A, Qin Sh. Cardioprotective effects of exenatide against oxidative stress-induced injury // Int J Mol Med. 2013;32(5):1011–1020. Doi: 10.3892/ijmm.2013.1475.
13. Oh YS, Jun HS. Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling // Int J Mol Sci. 2017;19(1):26. Doi: 10.3390/ijms19010026.
14. Batran R, Almutairi M, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor mediated control of cardiac energy metabolism // Peptides. 2018;100:94–100. Doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.005.
15. Lee KH, Ha SJ, Woo J-S, Lee G-J, Lee S-R, Kim JW, Park HK, Kim W. Exenatide prevents morphological and structural changes of mitochondria following ischaemia-reperfusion injury // Heart Lung Circ. 2017;26(5):519–523. Doi: 10.1016/j.hlc.2016.08.007.
16. Garcia Del Blanco B, Otaegui I, Rodriguez-Palmares JF, Bayes-Genis A, Fernandez-Nofrerias E. Effect of combination therapy with remote ischemic conditioning and exenatide on the myocardial infarct size: a two-by-two factorial randomized trial (COMBAT-MI) // Basic Res Cardiol. 2021;116(1):4. Doi: 10.1007/s00395-021-00842-2.
17. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс // Трансляционная мед. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 44–55. [Bayrasheva VK, Babenko AYU., Dmitriev YuV. A new model of type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in rats // Translational med. 2016;3(4):44–55. (In Russ.).] Doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55.
18. Кравчук Е.Н., Гринева Е.Н., Смолина Н.А. и др. Влияние метформина на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии при сахарном диабете 2 типа в эксперименте и клинической практике // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 81–87. [Kravchuk EN, Grineva EN, Smolina NA, Hudaykov AA, Galagudza MM. The effect of metformin on myocardial resistance to ischemia-reperfusion in type 2 diabetes mellitus in experiment and clinical practice // Regional blood circulation

and microcirculation. 2013;12(4):81–87. (In Russ.)). Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-4-81-87.

19. Русанов А.Н., Родионова Т.И. Компьютерные программы и мобильные приложения для оценки вариабельности гликемии: актуальные разработки и перспективы развития // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 90. [Rusanov AN, Rodionova TI. Computer programs and mobile applications for assessing glycemic variability: current developments and development prospects // Modern problems of science and education. 2021;(4):90. (In Russ.)). Doi: 10.17513/spno.31002.

20. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В. и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // Сахарный диабет. – 2019. – № 22. – С. 281–288. [Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, Mayorov AY, Markova TN, Demidov NA, Koteschkova OM, Laptev DN, Vitebsk AV. Resolution on the results of the first working meeting of the Scientific Advisory Council on «Actual problems of glycemic variability as a new criteria of glycemic control and safety of diabetes mellitus therapy» // Diabetes mellitus. 2019;(22):281–288. (In Russ.)). Doi: 10.14341/DM10227.

21. Ye Y, Qian J, Castillo AC, Ling Sh, Ye H, Perez-Polo JR, Bajaj M, Birnbaum Y. Phosphodiesterase-3 inhibition augments the myocardial infarct size-limiting effects of exenatide in mice with type 2 diabetes // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304(1):131–141. Doi: 10.1152/ajpheart.00609.2012.

22. Министерство здравоохранения РФ. Алогитмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 10-й выпуск, доп. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – М.; 2021. – С. 92–97. [Ministry of Health of the Russian Federation. Alogythms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th ed / eds by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. Moscow, 2021:92–97. (In Russ.)).

23. Siegelaar KL, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction.

A reanalysis of the HEART2D study // Diabetes Care. 2011; 34(4):855–857. Doi: 10.2337/dc10-1684.

24. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, Leontsinis I, Tousoulis D, Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update // Hellenic J Cardiol. 2019; 60(6):347–351. Doi: 10.1016/j.hjc.2018.11.008.

Информация об авторах

Зыков Владислав Анатольевич – соискатель ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zikov247bnp@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4399-0054.

Крылова Ирина Борисовна – старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irinakrylova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7079-3152.

Тучина Таисия Павловна – младший научный сотрудник, НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tayka_91@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0994-8650.

Галагузда Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Authors information

Zykov Vladislav A. – MD applicant, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zikov247bnp@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4399-0054.

Krylova Irina B. – Senior Staff Scientist of the Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irinakrylova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7079-3152.

Tuchina Taisiia P. – Junior Researcher of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tayka_91@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0994-8650.

Galagudza Mikhail M. – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences; MD, Director of the Institute of Experimental Medicine; Chief Researcher of the Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism; Head of the Department of Pathology of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

УДК 616-035.2: 616.127-005.8: 616.36-004.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-58-66

А. С. КУЗНЕЦОВА^{1, 2}, К. А. КИРЕЕВ^{1, 2}, В. В. ГЕНКЕЛЬ^{1, 2},
В. В. ФАСТАКОВСКИЙ¹, С. А. РУСАНОВА², Г. А. ТРЕЙГЕР¹

Трудности ведения пациента с острым инфарктом миокарда, тяжелой анемией и циррозом печени

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Челябинск, Россия 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Доватора, д. 23
E-mail: kuzja321@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.01.23 г.; принята к печати 24.03.23 г.

Резюме

В настоящее время известно, что заболевания печени, в том числе и цирроз, ассоциированы с более высоким сердечно-сосудистым риском в сравнении с общей популяцией. Ведение пациентов с циррозом печени и острым коронарным синдромом сопряжено с риском возникновения разнообразных осложнений. На примере клинического случая, представленного в публикации, были показаны значимые риски, оказывающие прямое и опосредованное влияние на исход и дальнейший прогноз пациента с инфарктом миокарда и циррозом печени, а именно: ишемические, геморрагические, хирургические и соматические риски.

Ключевые слова: цирроз печени, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, анемия

Для цитирования: Кузнецова А. С., Киреев К. А., Генкель В. В., Фастаковский В. В., Русанова С. А., Трейгер Г. А. Трудности ведения пациента с острым инфарктом миокарда, тяжелой анемией и циррозом печени. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):58–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-58-66.

UDC 616-035.2: 616.127-005.8: 616.36-004.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-58-66

A. S. KUZNETSOVA^{1, 2}, K. A. KIREEV^{1, 2}, V. V. GENKEL^{1, 2},
V. V. FASTAKOVSKY¹, S. A. RUSANOVA², G. A. TREIGER¹

Difficulties of managing a patient with acute myocardial infarction, severe anemia, and cirrhosis

¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454092

² Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», Chelyabinsk, Russia

23, Dovatora str., Chelyabinsk, Russia, 454048

E-mail: kuzja321@mail.ru

Received 22.01.23; accepted 24.03.23

Summary

It is now, known that liver diseases, including cirrhosis, are associated with a higher cardiovascular risk compared with the general population. The management of patients with cirrhosis and acute coronary syndrome is associated with the risk of various complications. The clinical case presented in the publication showed significant risks that have direct and indirect influence on the outcome and further prognosis of a patient with myocardial infarction and cirrhosis, namely: ischemic risks, hemorrhagic risks, surgical and somatic risks.

Keywords: liver cirrhosis, acute coronary syndrome, myocardial infarction, anemia

For citation: Kuznetsova A. S., Kireev K. A., Genkel V. V., Fastakovsky V. V., Rusanova S. A., Treiger G. A. Difficulties of managing a patient with acute myocardial infarction, severe anemia, and cirrhosis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(2):58–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-58-66.

В настоящее время известно, что заболевания печени, в том числе и цирроз печени (ЦП), ассоциированы с более высоким сердечно-сосудистым риском (20 %) в сравнении с общей популяцией (12 %) [1]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний отмечается тенденция к увеличению частоты острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с ЦП [2]. Ведение

пациентов с ЦП и ОКС сопряжено с риском возникновения разнообразных осложнений: ишемических и геморрагических.

Первоначально выдвигались «кардиопротективные» гипотезы в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ЦП. Данные гипотезы были основаны на ряде характерных

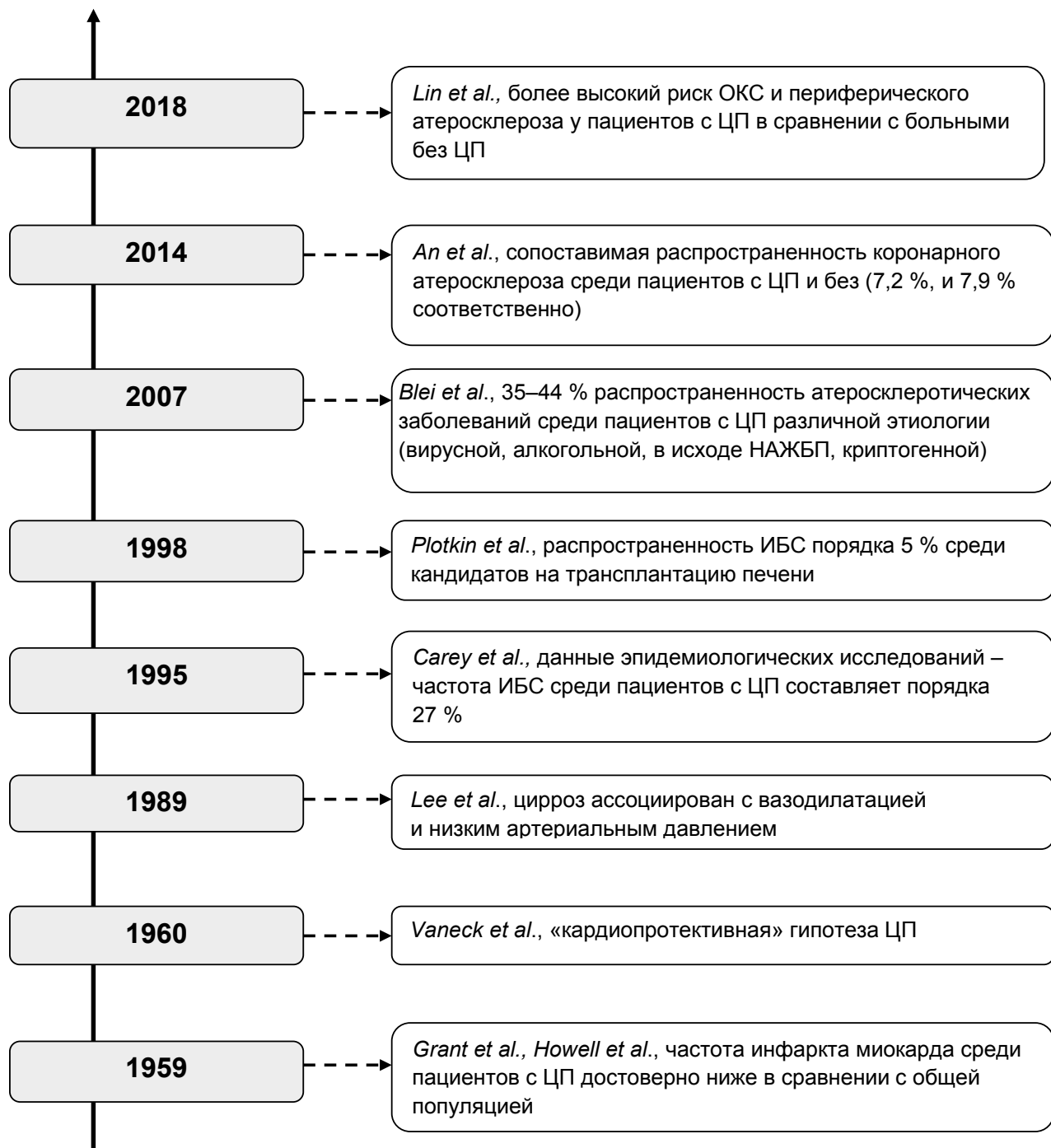


Рис. 1. Эволюция представлений о сердечно-сосудистых заболеваниях среди пациентов с ЦП (переведено из: Ahmed T. et al. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis. Am J Cardiovasc Drugs. 2022; 22(1): 55–67 [2])

Fig. 1. Evolution of perceptions of cardiovascular disease among patients with liver cirrhosis (translated from: Ahmed T. et al. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis. Am J Cardiovasc Drugs. 2022; 22(1): 55–67 [2])

нарушений, свойственных данному заболеванию: гиперэстрогемии, печеночно-клеточной недостаточности (ассоциированной с нарушением синтеза холестерина), периферической вазодилатации со снижением системного артериального давления [3]. Ряд исследований, проведенных во второй половине XX века, основанных на анализе аутопсий, подтверждал указанные предположения [3]. Однако последние эпидемиологические работы во многом опровергли ранее признанные постулаты и отмечают высокую распространенность коронарного атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) среди пациентов с ЦП (порядка 28 %) (рис. 1) [4].

Также значимый вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЦП вносят нарушения в системе гемостаза. Характер нарушений системы коагуляции при ЦП является гетерогенным и затрагивает все звенья гемостаза: сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолиз. Многими исследователями установлено состояние гиперкоагуляции при ЦП, что является причиной развития интра- и экстрапеченочных венозных и артериальных тромбозов [5–7].

Стоит отметить, что приоритетным методом лечения пациентов с инфарктом миокарда является эндоваскулярный, предполагающий выполнение

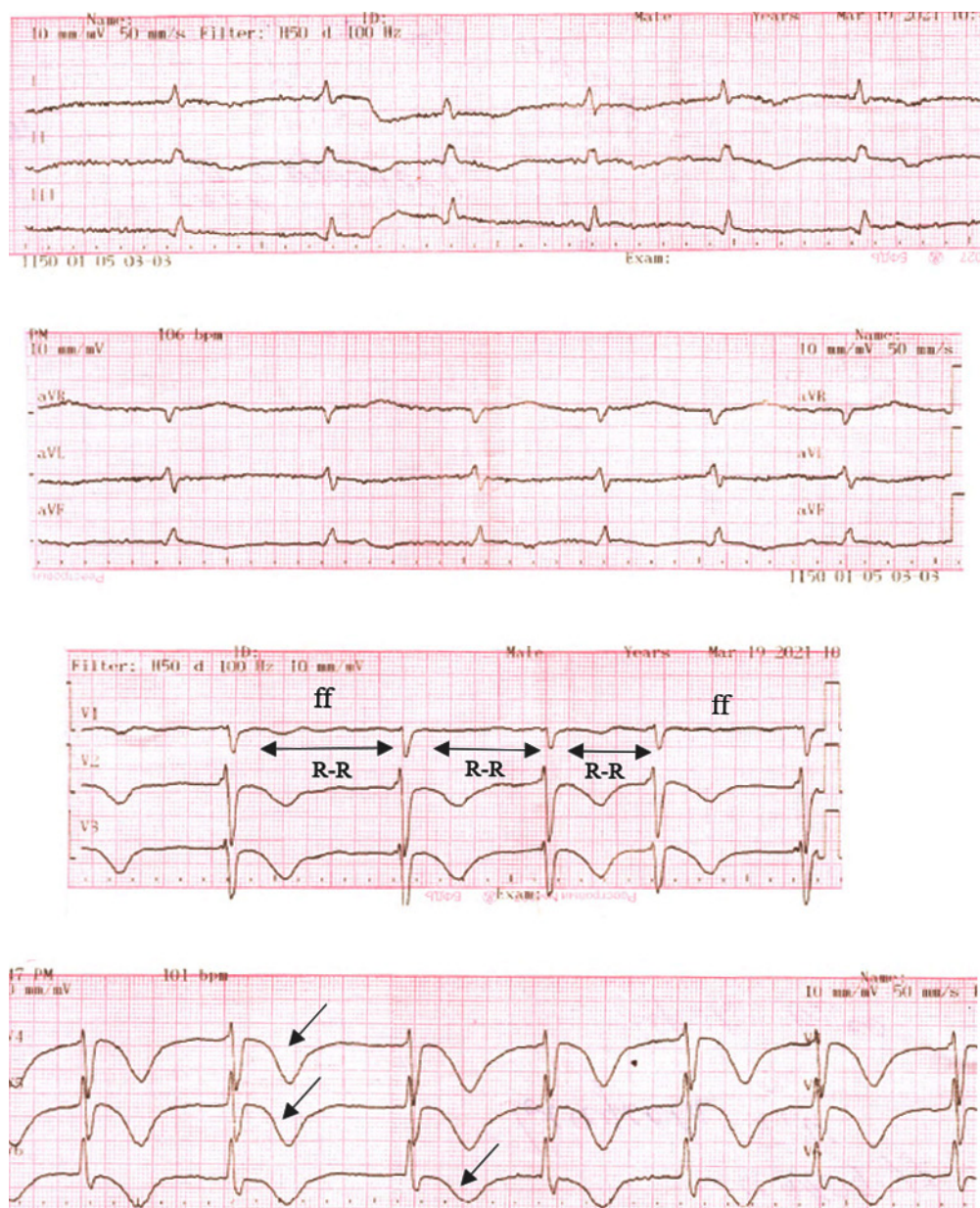


Рис. 2. ЭКГ пациентки, зарегистрированная на догоспитальном этапе

Fig. 2. The female patient's ECG recorded at the pre-hospital stage

чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [8]. В этом аспекте особого внимания заслуживают наиболее сложные и «проблемные» группы пациентов с высокой госпитальной летальностью и высоким риском периоперационных осложнений, к которым относятся коморбидные больные, в том числе с ЦП [9]. Во многом это обусловлено существующими геморрагическими рисками, которые у пациентов с ЦП связаны с сопутствующей тромбоцитопенией, анемией, нарушениями в системе гемостаза, наличием варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) [10, 11]. При этом сама по себе анемия также выступает независимым фактором, влияющим на прогноз пациентов с ОКС. У пациентов с анемией и ОКС отмечена более высокая распространенность сердечной недостаточности, кардиогенного шока и более высокие показатели внутрибольничной летальности [12]. В настоящее время нет общепринятых клинических рекомендаций по ведению пациентов с инфарктом миокарда и ЦП, поэтому вопрос оказания специали-

зированной медицинской помощи таким пациентам является сложным.

В качестве иллюстрации потенциальных трудностей и возможных решений приводится клинический пример.

Пациентка Г., 75 лет, госпитализирована в стационар через 8 часов от начала заболевания с диагнозом: «ИБС. ОКС без подъема сегмента ST». При поступлении предъявляла жалобы на остаточную давящую боль за грудиной и общую слабость. Риск по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) составлял 132 балла, явлений острой сердечной недостаточности не было. Первоначально симптомы манифестировали с кратковременного ангинозного приступа продолжительностью несколько минут, через 3–4 часа давящие боли за грудиной приобрели постоянный характер. В службу скорой медицинской помощи больная обратилась только спустя 3–4 часа, когда ангинозная боль стала нестерпимой.

Лабораторные показатели пациентки

Laboratory indices of the female patient

Показатель	Значения	Референсный интервал
<i>Общий анализ крови</i>		
Эритроциты, г/л	$3,16 \cdot 10^{12}$	$3,8-5,2 \cdot 10^{12}$
Гемоглобин, г/л	79	120–150
MCV, fl	83,3	75,0–100,0
MCH, pg	25,0	25,0–35,0
Гематокрит, %	25,2	32–45
Тромбоциты, г/л	$101 \cdot 10^9$	$150-400 \cdot 10^9$
Лейкоциты, г/л	$5,8 \cdot 10^9$	$4,0-9,0 \cdot 10^9$
СОЭ, мм/час	41	2–15
<i>Биохимические параметры</i>		
Общий белок, г/л	75,2	65–85
Альбумин, г/л	36,8	46,9–61,4
Общий билирубин, мкмоль/л	76,7	8,5–21
Прямой билирубин, мкмоль/л	7,5	0–5,0
Мочевина, ммоль/л	6,8	2,5–8,3
Креатинин, мкмоль/л	142	50–120
СКФ по формуле CKD-EPI	32 мл/мин/1,73 м ²	–
АсАТ, Ед/л	85,2	0–40
АлАТ, Ед/л	30,6	0–40
Венозная глюкоза крови, ммоль/л	11,9	4,0–6,1
Калий, ммоль/л	4,0	3,6–5,5
Натрий, ммоль/л	137	135–152
ЛДГ, Ед/л	828	0–450
Мочевая кислота, мкмоль/л	208	140–340
КФК-МВ, нг/л	79,1	норма до 25
Тропонин I, нг/л	19,7	0
<i>Коагулограмма</i>		
АЧТВ, с	40	24–34
ПТИ, %	63	85–105
Фибриноген, г/л	3,5	2–4
МНО	1,7	–

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение.

Из анамнеза известно, что пациентка Г. имела отягощенный коморбидный фон. В возрасте 59 лет был диагностирован алкогольный цирроз печени. Артериальная гипертензия была выявлена у больной с 2010 г., максимальные значения артериального давления – 200–220 и 100–120 мм рт. ст., «привычные» – 160 и 90 мм рт. ст. В 2012 г. диагностирована постоянная форма фибрилляции предсердий. В 2019 г. по данным ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопия) у пациентки – ВРВП 2-й степени. Пациентка не была привержена к терапии, лекарственные препараты принимала эпизодически. На диспансерном учете находилась только у терапевта, при

обращении к которому около полугода назад была установлена анемия, в связи с чем получала лечение препаратами железа без последующего лабораторного контроля.

При регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) на догоспитальном этапе выявлено: фибрилляция предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 83–128 ударов в минуту, отрицательные зубцы T I-II-AVF до 1 мм, V2-V6 до 9 мм (рис. 2).

Бригадой скорой медицинской помощи оказана помощь в объеме: ацетилсалициловая кислота 250 мг перорально, клопидогрел 300 мг перорально, раствор морфина гидрохлорид 10 мг в/в, разведенный

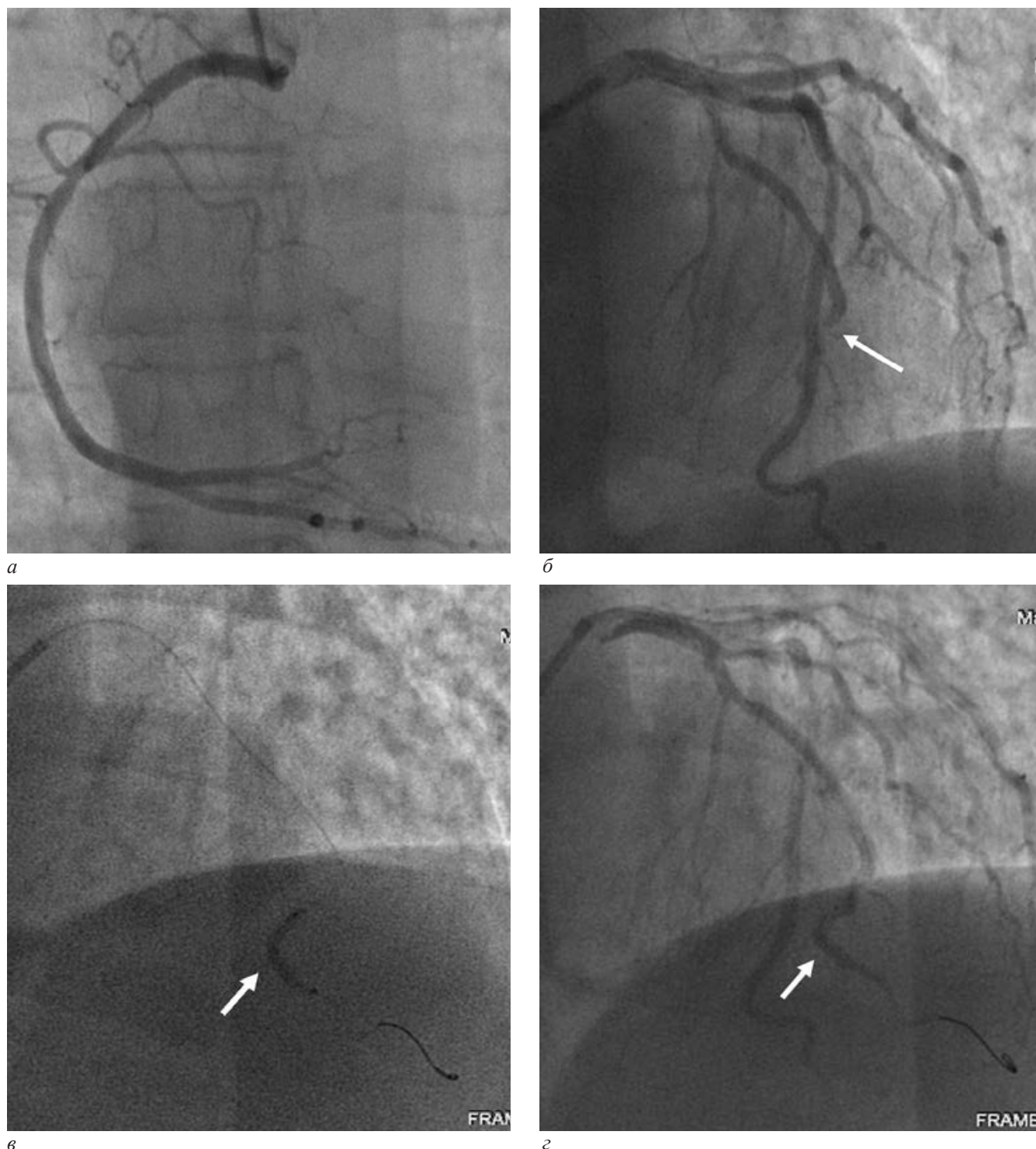


Рис. 3. Коронарограммы пациентки Г.: *а* – правая коронарная артерия без патологии (левая косая проекция); *б* – левая коронарная артерия (краниальная проекция), стрелкой обозначена острая окклюзия ПМЖВ; *в* – левая коронарная артерия (краниальная проекция), этап реканализации острой окклюзии ПМЖВ, стрелка в проекции раздутого баллона; *г* – левая коронарная артерия (краниальная проекция), результат ЧКВ, стрелка в проекции имплантированного стента

Fig. 3. Coronarograms of the female patient G: *a* – right coronary artery without pathology (left oblique projection); *б* – left coronary artery (cranial projection), the arrow indicates the acute occlusion of the TMJV; *в* – left coronary artery (cranial projection), recanalization stage of the acute occlusion of the VAS, the arrow in the projection of the inflated balloon; *г* – left coronary artery (cranial projection), the result of PCI, the arrow in the projection of the implanted stent

до 20 мл 0,9 % NaCl, гепарин 5 тыс.ед в/в, разведенный до 10 мл 0,9 % NaCl.

При поступлении в центр проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ-центр) показатели гемодинамики и ЭКГ оставались без изменений. В объективном статусе пациентки: состояние тяжелое, дыхание на момент осмотра везикулярное, признаков асцита нет, индекс массы тела пациентки составил 32,0 кг/м². Данные общего анализа крови

и биохимические параметры пациентки представлены в таблице.

Учитывая рецидивирующий ангинозный болевой синдром, пациентка была отнесена к подгруппе очень высокого риска ишемического события, и выбрана экстренная инвазивная стратегия.

По данным коронарографии (КАГ), выполненной правым лучевым артериальным доступом, выявлено: «Правый тип кровоснабжения миокарда. Правая

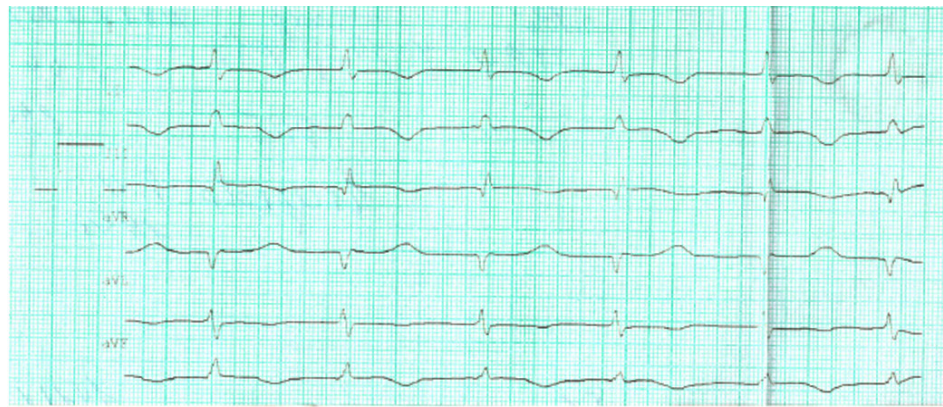


Рис. 4. ЭКГ пациентки после ЧКВ
Fig. 4. The female patient's ECG after PCI

коронарная артерия, ствол и огибающая ветвь левой коронарной артерии без значимого стенозирования. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – на фоне выраженной с-образной деформации на границе среднего и дистального отделов острая окклюзия без восстановления. Пациентке выполнена реканализация окклюзии ПМЖВ, предилатация окклюзии баллонным катетером 2,0×20 мм с последующим стентированием стентом с лекарственным покрытием (зотаралимус) 2,5×12 мм. При ангиографическом контроле значимое поражение инфаркт-ответственной коронарной артерии было разрешено, стент проходим, контрастирование дистального отдела TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score) 3 (рис. 3).

ЧКВ проводилось под контролем активированного времени свертывания с достижением показателя более 300 секунд на фоне внутривенного введения гепарина. Оценка риска кровотечений при приеме орального антикоагулянта по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) составила 4 балла, поэтому с учетом догоспитального приема клопидогрела 300 мг и ацетилсалициловой кислоты 250 мг дополнительно антитромбоцитарные препараты не назначались. Со следующего дня в дополнение к антиагрегантам (клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловая кислота 100 мг) назначен апиксабан 5 мг 2 раза/сутки.

В послеоперационном периоде пациентка Г. отметила субъективное улучшение состояния, ангинозные

боли не рецидивировали. При контроле ЭКГ после ЧКВ: фибрилляция предсердий с ЧСС 92–100 ударов в минуту, углубились отрицательные зубцы Т I-II-AVF до 3 мм, V2-V6 до 12 мм (рис. 4).

В первые часы после ЧКВ пациентке была проведена гемотрансфузия эритроцитарной массой, в динамике отмечено увеличение концентрации гемоглобина до 104 г/л. Сывороточное железо составило 5,5 мкмоль/л, ферритин – 31,3 нг/мл (норма для женщин 10–147 нг/мл).

В первые сутки после ЧКВ при эхокардиографии выявлено снижение локальной сократимости миокарда верхушки левого желудочка, а также снижение его глобальной кинетики с фракцией выброса по Simpson 48 %. Конечный систолический размер – 3,5 см; конечный диастолический размер – 5,2 см; толщина перегородки – 1,2 см; толщина задней стенки левого желудочка – 1,12 см. Индекс миокарда левого желудочка по ASE (American Society of Echocardiography) 151 г/м². Выявлены легочная гипертензия около 60 мм рт. ст., митральная недостаточность 2-й степени. При дуплексном сканировании сонных артерий выявлены атеросклеротические бляшки правой и левой внутренних сонных артерий со стенозированием просвета до 30 %. По данным УЗИ брюшной полости: гепатомегалия (размер по срединно-ключичной линии 178 мм), диффузные изменения по типу цирроза печени, портальная вена диаметром 14 мм.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены полипы антрального отдела желудка и варикозно расширенные вены средней и нижней трети пищевода

II степени, без признаков кровотечения. На 19-е сутки после проведения ЧКВ больная была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение по месту жительства с диагнозом: «ИБС. Острый не-Q инфаркт миокарда передней стенки, перегородки, верхушки и боковой стенки левого желудочка без элевации сегмента ST. KILLIP I класс тяжести. КАГ и стентирование ПМЖВ ЛКА (1 стент с лекарственным покрытием (ЛП)). Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск 4 (очень высокий). Постоянная форма фибрилляции предсердий, CHA2DS2-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) 8 баллов, Has-BLED 4 балла. ЦП алкогольной этиологии, класс В по Child-Pugh (9 баллов). Портальная гипертензия II стадии. Варикозное расширение вен пищевода II степени. Печеночная энцефалопатия 1 степени. MELD (Model for End Stage Liver Disease) 23 балла». В качестве комбинации двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) и антикоагулянтов на амбулаторный этап ведения больной рекомендованы: ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрел 75 мг, апиксабан 5 мг 2 раза/сутки. С учетом риска по шкале PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy) (43 балла) ДАТТ в комбинации с апиксабаном назначена на 3 месяца, с последующим переходом на терапию клопидогрелем и апиксабаном (до 12 месяцев). Через 12 месяцев – монотерапия апиксабаном.

Обсуждение

На примере данного клинического случая были показаны значимые риски, оказывающие прямое и опосредованное влияние на исход и дальнейший прогноз пациента с ИМ и ЦП, а именно:

1) *ишемические риски*, связанные с текущим острым инфарктом миокарда (ОИМ);

2) *геморрагические риски*, обусловленные анемией, требующей проведения гемотрансфузии и тромбоцитопенией вследствие нарушений в системе гемостаза на фоне ЦП и необходимости назначения ДАТТ и антикоагулянтов после ЧКВ;

3) *хирургические риски*, ассоциированные с проведением ЧКВ, а именно кровопотери при осложнениях артериального доступа и гемостаза на фоне тройной терапии (ДАТТ+антикоагулянты);

4) *соматические риски* – отягощенный коморбидный фон, усугубляющий течение ОИМ (цирроз печени, анемия, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет 2-го типа).

Наибольшие трудности были сопряжены у данной пациентки с геморрагическими рисками, ввиду необходимости подбора оптимальной комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов. С одной стороны, по результатам исследований, у пациентов с ЦП и фибрилляцией предсердий (ФП) был отмечен более высокий риск развития ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), по сравнению с пациентами без ФП. При этом, по данным L. Kuo et al., применение антиагрегантов в данной группе пациентов не уменьшало риск ишемического инсульта в сравнении с терапией

варфарином. Различий в частоте развития ВЧК на фоне применения варфарина или антиагрегантов у пациентов с ЦП и ФП не было [13]. Ряд авторов отмечает, что у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh не рекомендуется использовать пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан). При ЦП класса В по Child-Pugh допустимо применение апиксабана и дабигатрана этексилата в терапевтической дозе, в то время как ривароксабан не рекомендован к использованию [14, 15].

Как правило, стандартный интервал применения ДАТТ после имплантации стента с ЛП составляет 12 месяцев. Однако основным ограничением данного режима для пациентов с ЦП может являться риск развития значимого кровотечения (как правило из ВРВП). Кроме того, во время проведения стандартного режима ДАТТ требуется отложить трансплантацию печени у пациентов с ЦП, находящихся в листе ожидания [16]. В работе M. W. Russo et al. не было отмечено статистически значимых различий в частоте кровотечений среди пациентов, находящихся на ДАТТ (аспирин+клопидогрел), на фоне и в отсутствии ЦП (12,5 % против 6,3 %, $p=0,86$) [17]. B. Azarbal et al. продемонстрировали отсутствие достоверных различий в общей смертности, развитии повторного инфаркта миокарда и клинически значимом кровотечении среди пациентов с и без ЦП на фоне ДАТТ в течение 30 дней после ЧКВ. Тем не менее частота желудочно-кишечных кровотечений была достоверно выше у пациентов с ЦП [18]. Учитывая противоречивые результаты исследований, оптимальным представляется использовать шкалу PRECISE-DAPT в данной когорте пациентов, для стратификации риска ишемических событий и геморрагических осложнений и определения оптимального интервала проведения ДАТТ [19]. Важным фактором при выборе режима ДАТТ также является уровень тромбоцитов в общем анализе крови, наличие ВРВП. Как известно, тромбоцитопения, встречающаяся в 64–84 % случаев у пациентов с ЦП, является значимым фактором риска кровотечения [20, 21]. Ряд авторов рекомендуют избегать проведения ЧКВ у пациентов при уровне тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ [22]. К методам первичной профилактики кровотечений из ВРВП у пациентов с ЦП относятся: использование неселективных β -блокаторов и эндоскопическое лигирование [23].

В исследованиях, сравнивающих двойные (антикоагулянт+антиагрегант) и тройные (антикоагулянт+ДАТТ) комбинации препаратов для больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, пациенты с ЦП были исключены из наблюдения [24]. Данный факт не позволяет использовать стандартные алгоритмы ведения пациентов с ФП, после ЧКВ, и требует разработки индивидуального подхода у больных с сопутствующим ЦП. Один из таких алгоритмов был разработан T. Ahmed et al. в 2022 г. (рис. 5) [2]. Данный алгоритм учитывает не только тип ОКС, но также и класс поражения печени по классификации Child-Pugh, оптимизирует основные подходы при проведении первичного ЧКВ, дополнительно позволяет определить оптимальный интервал проведения ДАТТ и рассматривает основ-

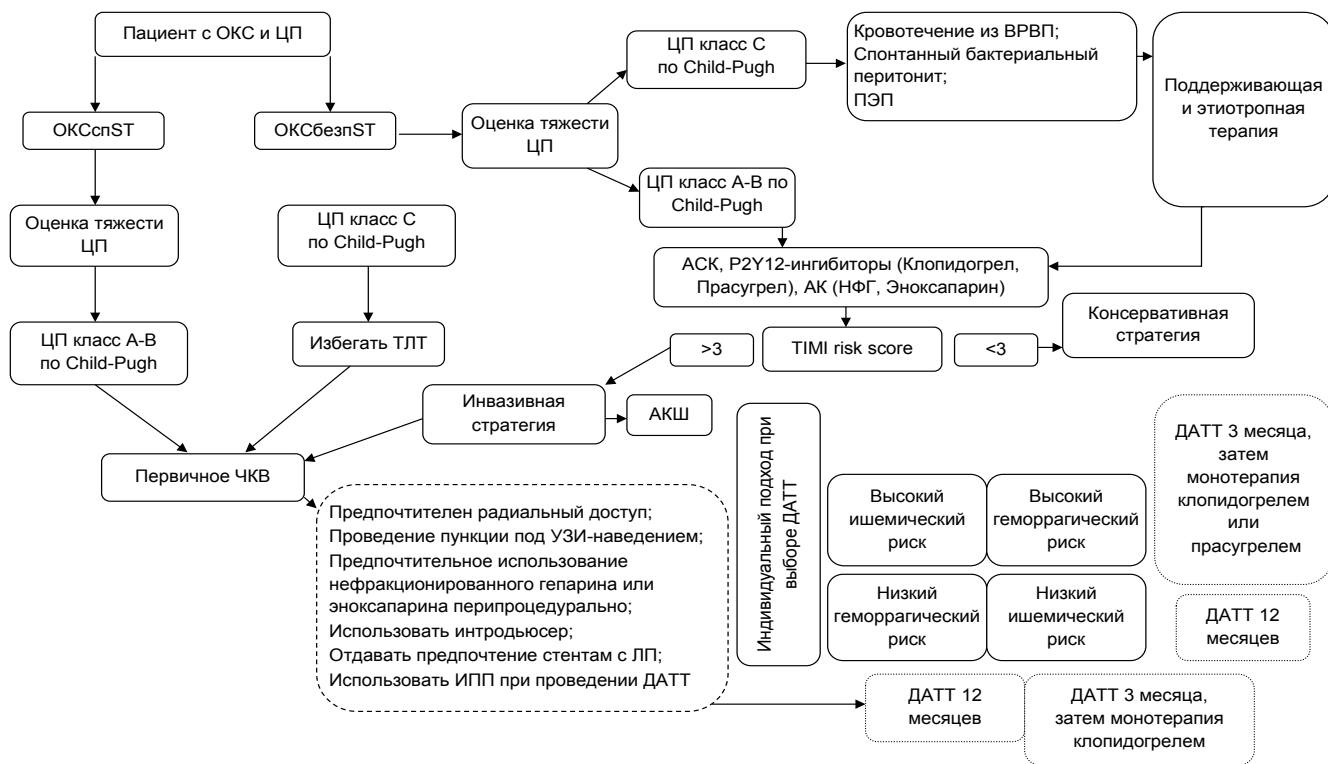


Рис. 5. Алгоритм ведения пациента с ОКС и ЦП (переведено из: Ahmed T. et al. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis. Am J Cardiovasc Drugs. 2022; 22(1): 55–67 [2]); TIMI risk score – Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score; АК – антикоагулянты; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИПП – ингибитор протонной помпы; НФГ – нефракционированный гепарин; ПЭП – печеночная энцефалопатия; ТЛТ – тромболитическая терапия

Fig. 5. Algorithm of management of a patient with the acute coronary syndrome and cirrhosis (translated from: Ahmed T. et al. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis. Am J Cardiovasc Drugs. 2022; 22(1): 55–67 [2]): TIMI risk score – Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score; АК – anticoagulants; АКШ – coronary artery bypass grafting; АСК – acetylsalicylic acid; ИПП – proton pump inhibitor; НФГ – unfractionated heparin; ПЭП – hepatic encephalopathy; ТЛТ – thrombolytic therapy

ные меры профилактики геморрагических осложнений.

Заключение

В представленном клиническом случае показаны трудности ведения пациента с инфарктом миокарда и сочетанной патологией в виде ЦП, анемии, ФП. Основной проблемой при подборе лекарственной терапии для данной группы больных является выбор оптимальной схемы антиагрегантов и антикоагулянтов с учетом ишемических и геморрагических рисков, особенно при проведении ЧКВ с необходимостью длительной антитромбоцитарной терапии.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

Литература / References

1. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, Björnsson E. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis // *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):467–475. Doi: 10.1007/s10620-009-0738-z.
2. Ahmed T, Grigorian AY, Messerli AW. Management of Acute Coronary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis // *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(1):55–67. Doi: 10.1007/s40256-021-00478-6.
3. Vanecek R. Atherosclerosis and cirrhosis of the liver // *Bull World Health Organ*. 1976;53(5–6):567–570.
4. Lin SY, Lin CL, Lin CC et al. Risk of acute coronary syndrome and peripheral arterial disease in chronic liver dis-
- for acute coronary syndrome with ST-segment elevation in Russia: problems and prospects for further development // *Creative Cardiol*. 2015;(3):5–15. (In Russ.)). Doi: 10.15275/kreatkard.2015.03.01.
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. – 2019. – Т. 1, № 18. – С. 5–66. [Oganov RG, Simanenko VI, Bakulin IG et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms // *Cardiovasc Ther and Prevention*. 2019;1(18):5–66. (In Russ.)). Doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

10. Корой П.В., Витковская М.А., Раевская А.И. и др. Ишемическая болезнь сердца при циррозе печени: современные реалии // *Лечащий врач*. – 2020. – № 2. – С. 6–9. [Koroi PV, Vitkovskaya MA, Raevskaya AI, Dudov TR, Yagoda AV. Coronary heart disease in liver cirrhosis: current realities // *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):6–9. (In Russ.)].
11. Коморбидность больных циррозом печени: влияние на течение и исходы / Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О. // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* – 2018. – Т. 157, № 9. – С. 57–63. [Olevskaya YeR, Dolgushina AI, Tarasov AN, Khikhlova AO. Comorbidity in patients with liver cirrhosis: impact on course and outcomes // *Experiment and Clin Gastroenterol*. 2018;157(9):57–63. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-57-63.
12. Морозова В.Д., Глушаков И.А., Калюта Т.Ю. и др. Анемия при остром коронарном синдроме: прогностическое значение и лечение // *Терапия*. – 2021. – № 3. – С. 74–79. [Morozova VD, Glushakov IA, Kalyuta TY, Posnenkova OM, Zheleznyakova NA, Kiselev AR, Schwartz YuG, Gridnev VI. Anemia in acute coronary syndrome: prognostic value and treatment // *Therapy*. 2021;(3):74–79. (In Russ.)].
13. Kuo L, Chao TF, Liu CJ et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? // *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005307. Doi: 10.1161/JAHA.116.005307.
14. Осадчук А.М., Осадчук М.М., Золотовская И.А. Тромботические осложнения у пациентов с циррозом печени: современное состояние проблемы // *Терапия*. – 2021. – Т. 7, № 49. – С. 112–117. [Osadchuk AM, Osadchuk MM, Zolotovskaya IA. Thrombotic complications in patients with liver cirrhosis: current state of the art // *Therapy*. 2021; 7(49):112–117. (In Russ.)].
15. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives // *Vasc Health Risk Manag*. 2019;(15):449–461. Doi: 10.2147/VHRM.S197732.
16. Yasuda H, Yamada M, Sawada S et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting // *Intern Med*. 2009;48(19):1725–1730. Doi: 10.2169/internalmedicine.48.2031.
17. Russo MW, Pierson J, Narang T et al. Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis // *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):339–344. Doi: 10.1097/MCG.0b013e3182371258
18. Azarbal B, Poommipanit P, Arbit B et al. Feasibility and safety of percutaneous coronary intervention in patients with end-stage liver disease referred for liver transplantation // *Liver Transpl*. 2011;17(7):809–813. Doi: 10.1002/lt.22301.
19. Urban P, Mehran R, Collieran R et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A consensus document from the academic research consortium for high bleeding risk // *Circulation*. 2019; 140(3):240–261. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz372.
20. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Maitloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):689–695. Doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.021.
21. Ostojic Z, Ostojic A, Bulum J, Mrzljak A. Safety and efficacy of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in patients with end-stage liver disease // *World J Cardiol*. 2021;13(11):599–607. Doi: 10.4330/wjc.v13.i11.599.
22. Vetrovec G, Stravitz RT. Bleeding in Patients With Cirrhosis Undergoing Invasive Cardiovascular Procedures: Do We Overestimate Risk? // *Circulation*. 2020;141(16):1279–1281. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.043561.
23. Анализ эффективности различных способов гемостаза и профилактики кровотечения при портальной гипертензии / Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., Долгушина А.И., Микуров А.А. // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* – 2016; – Т. 131, № 7. – С. 95–100. [Olevskaya YeR, Tarasov AN, Dolgushina AI, Mikurov AA. Analysis of efficiency of different methods of hemostasis and prevention of bleeding in portal hypertension // *Experiment and Clin Gastroenterol*. 2016;131(7):95–100. (In Russ.)].
24. McCarthy CP, Steg PG, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical condorum // *Eur Heart J*. 2017; 38(47):3488–3492. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx531.

Информация об авторах

Кузнецова Алла Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск, Россия, e-mail: kuzja321@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1136-7284.

Киреев Константин Александрович – д-р мед. наук, доцент, руководитель центра рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, профессор кафедры хирургии института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск, Россия, e-mail: kkireev83@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8815-4033.

Генкель Вадим Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск, Россия, e-mail: henkel-07@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5902-3803.

Фастаковский Владимир Васильевич – ординатор 2-го года кафедры хирургии института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО ЮУГМУ по специальности «Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение», г. Челябинск, Россия, e-mail: dragonv9701@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8635-1933.

Русанова Светлана Анатольевна – врач-кардиолог, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Челябинск, Россия, e-mail: rusansvetlana@gmail.com.

Трейгер Георгий Александрович – ассистент кафедры Хирургии института дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск, Россия, e-mail: the_doctor_174@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8184-3314.

Authors information

Kuznetsova Alla S. – PhD, Assistant of the Department of Clinical Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: kuzja321@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1136-7284.

Kireev Konstantin A. – PhD, Associate Professor, Head of the Center of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Professor of the Department of Surgery, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: kkireev83@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8815-4033.

Genkel Vadim V. – PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: henkel-07@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5902-3803.

Fastakovsky Vladimir V. – 2nd-year Resident at the Department of Surgery, Institute of Supplementary Professional Education, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: dragonv9701@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8635-1933.

Rusanova Svetlana A. – Cardiologist, Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», Chelyabinsk, Russia, e-mail: rusansvetlana@gmail.com.

Treiger Georgiy A. – Assistant of the Department of Surgery, Institute of Additional Professional Education, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: the_doctor_174@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8184-3314.

УДК 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73

А. А. ЧЕРВАЕВ², М. Г. БУЦКИХ², М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2} Механизмы нейрососудистого сопряжения

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Резюме

Головной мозг характеризуется хорошо развитой сосудистой сетью и потребляет значимую долю сердечного выброса относительно его массы. В норме метаболические потребности головного мозга существенным образом зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. С другой стороны, состояние системной гемодинамики может оказывать значительное влияние на органнй кровоток. Более того, важность точной и оперативной регуляции мозгового кровотока определяется отсутствием запасов энергии или субстратов для ее автономного получения в нервной ткани и огромной ролью центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов. В связи с этим органнй мозговой кровоток имеет сложные физиологические механизмы регуляции, реализующиеся на различных уровнях. При этом выделяют миогенные реакции, которые возникают при изменении степени растяжения гладкомышечных клеток сосудистой стенки под влиянием давления в просвете сосуда, а также под влиянием местных гуморальных воздействий, в том числе оказываемых метаболитами, на тонус сосудов на уровне нейрососудистой единицы. В настоящем обзоре детально рассмотрена роль нейрососудистой единицы в регуляции мозгового кровотока и обеспечении так называемого нейрососудистого сопряжения – гибкого динамического соответствия уровня локальной нейрональной активности и доставки кислорода и нутриентов. Продемонстрированы механизмы и существенное значение нейрососудистого сопряжения в регуляции локального мозгового кровотока, обеспечивающего развитие функциональной гиперемии, а также выполнении ряда других функций, таких как доставка и удаление метаболитов, регуляция температуры, образование цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: головной мозг, регуляции мозгового кровотока, нейрососудистая единица, нейрососудистое сопряжение

Для цитирования: Черваев А. А., Буцких М. Г., Галагудза М. М. Механизмы нейрососудистого сопряжения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):67–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73.

UDC 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73

А. А. CHERVAEV², М. Г. BUTSKIИ², М. М. GALAGUDZA^{1, 2} Mechanisms of neurovascular coupling

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 22.02.23; accepted 07.04.23

Summary

The brain is characterized by a well-developed vascular network and consumes a significant proportion of cardiac output relative to its mass. Normally, the metabolic needs of the brain significantly depend on the intensity of the functioning of its various departments, which requires constant regulation of the level of local blood flow. On the other hand, the state of systemic hemodynamics can have a significant impact on organ blood flow. Moreover, the importance of accurate and prompt regulation of cerebral blood flow is determined by the lack of energy reserves or substrates for its autonomous production in the nervous tissue and the huge role of the central nervous system in ensuring all physiological processes. In this regard, the organ cerebral blood flow has complex physiological mechanisms of regulation, which are implemented at various levels. At the same time, myogenic reactions are isolated, which occur when the degree of stretching of the smooth muscle cells of the vascular wall changes under the influence of pressure in the lumen of the vessel, as well as under the influence of local humoral effects, including those exerted by metabolites, on vascular tone at the level of the neurovascular unit. This review considers in detail the role of the neurovascular unit in the regulation of cerebral blood flow and the provision of the so-called neurovascular conjugation – a flexible dynamic correspondence between the level of local neuronal activity and the delivery of oxygen and nutrients. The mechanisms and essential importance of neurovascular coupling in the regulation of local cerebral blood flow, which ensures the development of functional hyperemia, as well as the performance several other functions, such as the delivery and removal of metabolites, temperature regulation, and the formation of cerebrospinal fluid, are demonstrated.

Keywords: brain, regulation of cerebral blood flow, neurovascular unit, neurovascular interface

For citation: Chervaev A. A., Butskih M. G., Galagudza M. M. Mechanisms of neurovascular coupling. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;21(4):67–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73.

Введение

Головной мозг характеризуется хорошо развитой сосудистой сетью и потребляет около 15 % сердечного выброса, хотя масса головного мозга составляет всего 2–3 % от массы тела [1]. В норме метаболические потребности головного мозга существенным образом зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. Важность точной и оперативной регуляции мозгового кровотока усиливается отсутствием запасов энергии или субстратов для ее автономного получения в нервной ткани [2]. С другой стороны, состояние системной гемодинамики может оказывать значительное влияние на органный кровоток. При этом, с учетом огромной важности центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов, регуляция органный мозгового кровотока направлена на минимизацию возможных неблагоприятных последствий влияния нарушений системной гемодинамики. Эти эволюционно выработанные особенности мозгового кровотока нашли выражение в сложных физиологических механизмах его регуляции, реализующихся на различных уровнях [3]. При этом диапазон физиологических значений мозгового кровотока не столь широк и варьирует от 25 до 100 мл/100 г×мин. [4]. Базовым уровнем регуляции мозгового кровотока является миогенная реакция, которая возникает при изменениях степени растяжения гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки под влиянием давления в просвете сосуда. Миогенный ответ обеспечивает феномен ауторегуляции кровотока в головном мозге. Следующий уровень предполагает наличие внешних местных гуморальных воздействий, в том числе оказываемых метаболитами, на тонус сосудов на уровне нейрососудистой единицы. Таким образом, в основном обеспечиваются локальные изменения мозгового кровотока при функциональной гиперемии. В западной литературе для обозначения данного феномена часто используется термин «нейрососудистое сопряжение». В обзоре представлены современные данные о механизмах нейрососудистого сопряжения.

Концепция нейрососудистой единицы

Одной из важнейших особенностей регуляции локального мозгового кровотока является активное участие капилляров в обеспечении прироста кровотока в ответ на активацию нейронов, т. е. в реализации рабочей, или функциональной, гиперемии. Накопление данных о тесных взаимодействиях между нейронами, глией и клетками микроциркуляторного русла привело к формированию в 2021 г. концепции нейрососудистой единицы [5]. Первоначально нейрососудистая единица рассматривалась на уровне капилляров головного мозга. Ее структурными компонентами при этом являются нейроны, астроциты, перicyты и эндотелиоциты. Ключевые функции, реализуемые на уровне нейрососудистой единицы, включают регуляцию локального мозгового кровотока и обеспечение функциональной гиперемии, регуляцию проницаемости гемато-энцефалического барьера, трофику нервной ткани, обеспечение иммунной за-

щиты и иммунного ответа, а также удаление потенциально токсичных метаболитов и молекул из ткани головного мозга. В настоящем обзоре более подробно рассмотрена роль нейрососудистой единицы в регуляции мозгового кровотока и обеспечении так называемого нейрососудистого сопряжения, т. е. гибкого динамического соответствия уровня локальной нейрональной/синаптической активности и доставки кислорода/нутриентов [6]. Примечательно, что на уровне микроциркуляторного русла зона увеличенного кровотока при рабочей гиперемии, по данным функциональной визуализации, несколько превосходит по объему зону нейрональной активации. Например, в слуховой, зрительной и мозжечковой коре зона гиперемии больше, чем зона активации [7]. При этом в обонятельной луковице эти две зоны в точности совпадают [8]. Отсутствие полного совпадения зон гиперемии и возросшей нейрональной активности в коре больших полушарий может объясняться различной топологией сосудов и нейрональных групп, а также феноменом ретроградной вазодилатации [9]. Важно отметить, что феномен нейрососудистого сопряжения имеет существенные онтогенетические особенности. А именно, активация головного мозга у новорожденных крыс в первые 10 дней после рождения не сопровождается повышением мозгового кровотока [10]. Однако на 2–3-ей неделе постнатального развития происходят значительные изменения нейрососудистого сопряжения, которые заключаются в повышении плотности сосудов головного мозга, синаптогенезе, миелинизации и появлении чувствительности артерий головного мозга к вазоактивным стимулам и изменениям системного артериального давления (АД) [10].

В последние годы концепция нейрососудистой единицы получила развитие в связи с раскрытием механизмов нейрососудистого сопряжения не только на уровне мозговых капилляров, но и других сегментов сосудистого русла головного мозга, например паренхиматозных артериол и пияльных артерий. Глубокое молекулярное профилирование клеток нейрососудистой единицы с применением РНК-секвенирования показало, что морфологически одинаковые клетки (например, эндотелиоциты, ГМК) имеют существенные отличия транскриптома и молекулярных маркеров в зависимости от их локализации в сосудистом русле головного мозга [11]. Эти данные позволяют рассматривать нейрососудистые взаимодействия не только на уровне капилляров, а более широко – как цепочку последовательно соединенных сегментов, обладающих собственными уникальными характеристиками (рис. 1). Такая концепция более точно названа «нейрососудистым комплексом» [11].

Пияльные артерии проходят по поверхности головного мозга (ГМ) и окружены субарахноидальным пространством. Они содержат несколько слоев ГМК, которые отделены от эндотелия внутренней эластической мембраной, а также имеют вегетативную и сенсорную иннервацию. Пенетрирующие артериолы погружаются вглубь ткани и окружены периваскулярным пространством, которое снаружи отделено пограничной глиальной мембраной (glia limitans),

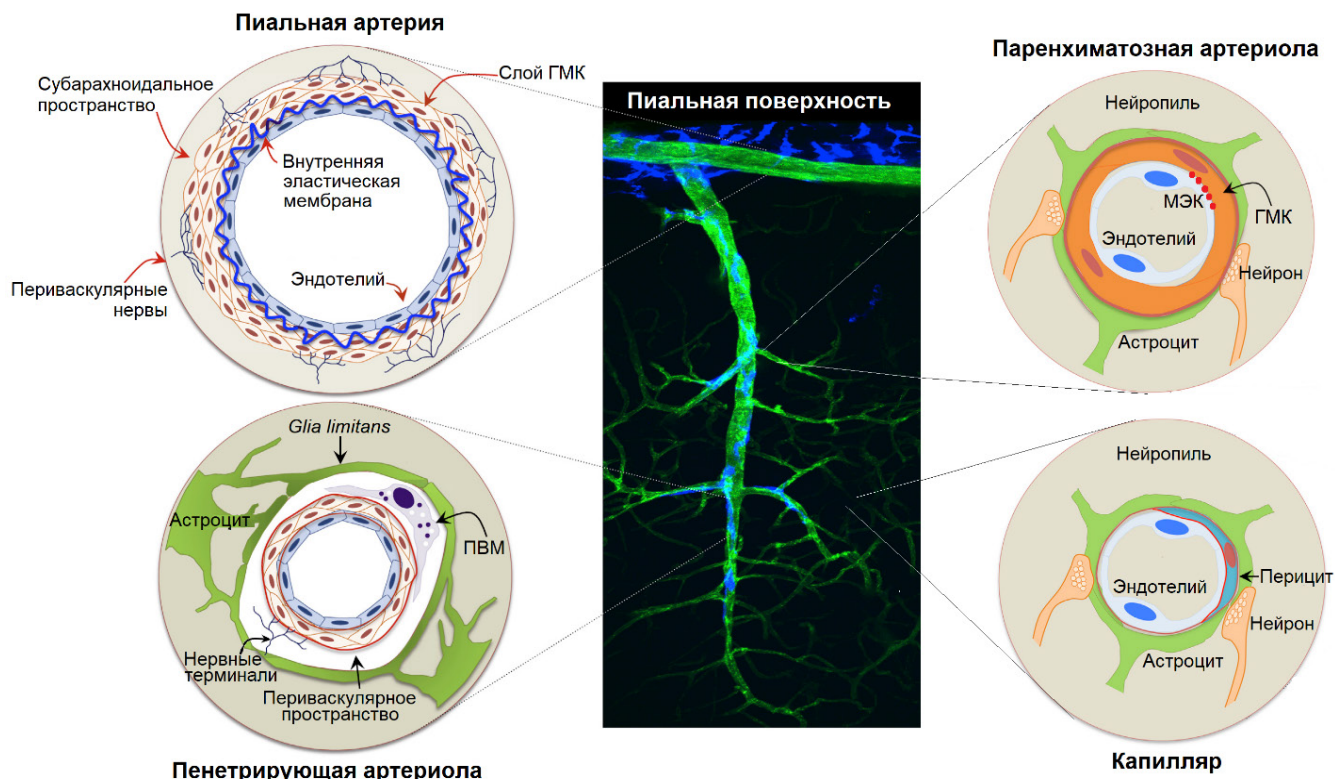


Рис. 1. Нейрососудистые взаимодействия в разных сегментах сосудистого русла ГМ: ГМК – гладкомышечные клетки; ПВМ – периваскулярные макрофаги; МЭК – миоэндотелиальные контакты (по С. Iadecola, 2017 г.)

Fig. 1. Neurovascular interactions in different segments of the vascular bed of the brain: ГМК – smooth muscle cells; ПВМ – perivascular macrophages; МЭК – myoendothelial junctions (by С. Iadecola, 2017)

в формировании которой принимают участие ножки астроцитов. Пенетрирующие артериолы имеют ограниченную вегетативную иннервацию. Паренхиматозные артериолы содержат один слой ГМК, который контактирует с эндотелием посредством миоэндотелиальных контактов. Их наружная поверхность изолирована ножками астроцитов. Капилляры не содержат ГМК, но в их состав входят перicyты.

Механизмы нейрососудистого сопряжения

С исторической точки зрения, первые гипотезы, объясняющие механизм нейрососудистого сопряжения, базировались на представлениях о том, что усиление кровотока в зоне повышенной нейрональной активности вторично по отношению к накоплению в ней метаболитов, обладающих вазорелаксирующим эффектом [12]. Повышение функции нейронов неизбежно сопровождается усилением потребления кислорода, что при неизменном кровотоке приводит к снижению тканевого напряжения O_2 . В результате происходит увеличение образования аденозина, углекислоты и лактата, которые являются метаболическими вазодилататорами (рис. 2). При этом имеются данные, которые показывают, что повышение кровотока может возникать и в результате «прямого» (первичного) механизма, который не связан с накоплением метаболитов. Так, известно, что возникающее увеличение кровотока превышает потребность ткани в кислороде. Кроме того, усиление кровотока может возникать при избытке кислорода и глюкозы в ткани, что свидетельствует о том, что гиперемия возникает не только вследствие истощения субстрата и дефицита кислорода [13]. Хотя эти гипотезы не ис-

ключают друг друга, в настоящее время доминирует гипотеза о первичном характере рабочей гиперемии, в соответствии с которой дилатация артериол инициируется высвобождением вазоактивных соединений, являющихся «побочным продуктом» повышенной синаптической трансмиссии, а именно ионов K^+ , NO и простагландинов [14]. Именно «прямой» механизм приводит к тому, что в начальной фазе рабочей гиперемии отмечается пиковое значение кровотока. При этом метаболический механизм, как более инерционный, может способствовать стабилизации кровотока на более низком уровне в завершающей фазе гиперемической реакции [15]. Следует также упомянуть о еще одной интересной концепции, которая является «зеркальным отражением» концепции нейрососудистого сопряжения. Речь идет о так называемом васкуло-нейральном сопряжении, т. е. возможном влиянии гемодинамических изменений на уровень нейрональной активности за счет механической, термической или химической стимуляции, опосредованной астроцитами [16]. Функциональная значимость этих изменений требует дополнительного анализа.

Первичный или «прямой» механизм классического нейрососудистого сопряжения рассматривается как последовательность функциональных изменений в различных клетках НВЕ, начинающаяся с нейрональной активации и завершающаяся расслаблением ГМК (таблица). В роли промежуточных звеньев этой цепи выступают модулирующие влияния субкортикальных нейронов и корковых интернейронов, передача сигнала с участием астроцитов и ретроградное распространение гиперполяризации и дилатации посредством эндотелия.

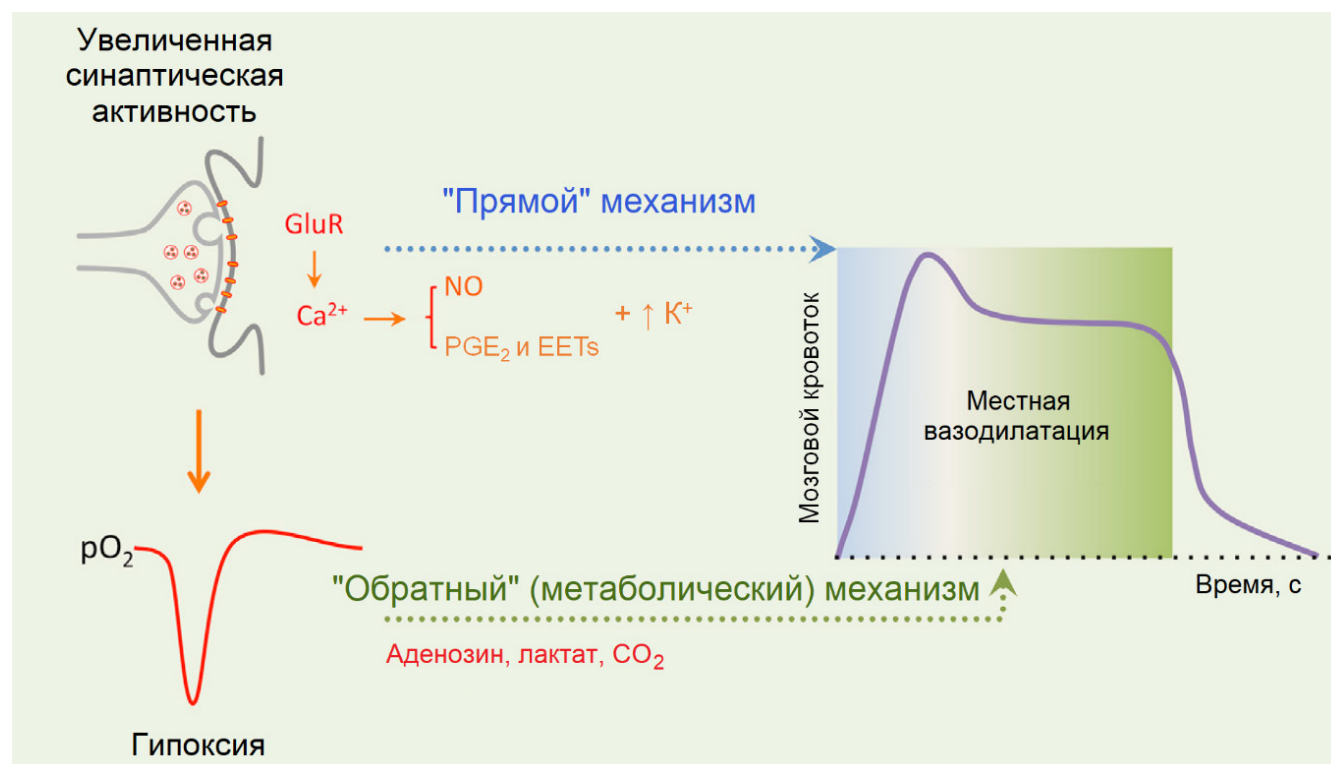


Рис. 2. Возможные механизмы повышения локального мозгового кровотока в результате увеличения нейрональной активности: GluR – рецептор глутамата

Fig. 2. Possible mechanisms for increasing local cerebral blood flow as a result of increased neuronal activity: GluR – glutamate receptor

Процесс нейрососудистого сопряжения начинается с этапа инициации, в ходе которого происходит активация глутаматэргических нейронов и высвобождение глутамата в синаптическую щель с активацией постсинаптических NMDA- и AMPA-рецепторов. Это приводит к входу Ca^{2+} и активации Ca^{2+} -зависимых ферментов – нейрональной NO-синтазы и циклооксигеназы-2, которые, соответственно, образуют NO и простагландины [17]. Кроме этого, глутамат воздействует на метаболитные рецепторы астроцитов, что также приводит к повышению в них концентрации Ca^{2+} и стимулирует высвобождение вазоактивных веществ. Кроме того, нейрональная активность сопровождается увеличением концентрации K^+ в интерстиции, который при концентрациях до 12 ммоль/л оказывает вазодилатирующее действие [18]. Стадия инициации во многом зависит от модулирующих влияний со стороны нейронов подкорковых ядер и интернейронов коры. Важной отличительной характеристикой иннервации артериального русла головного мозга является то, что волокна периферической нервной системы, т. е. вегетативные и сенсорные нервные окончания, осуществляют полноценную иннервацию лишь до уровня пияльных артерий. Плотность нервных терминалей, образованных этими волокнами в адвентиции артерий, резко уменьшается сразу после погружения пияльных артерий в пространство Вирхова–Робина [19]. При этом пенетрирующие и паренхиматозные артериолы, равно как и микрососуды коры, лишены иннервации со стороны периферической нервной системы [20]. Однако они получают иннервацию непосредственно от таких субкортикальных структур головного мозга, как голубое пятно, ядро шва, базальное крупноклеточное ядро переднего

мозга (ядро Мейнерта), а также от кортикальных интернейронов, которые отдают отростки к периваскулярным пространствам, окружающим артериолы [21, 22]. Такой тип иннервации, в противоположность описанному выше «внешнему» по отношению к ткани головного мозга или «периферическому» по его происхождению из соответствующего отдела нервной системы, получил название «внутреннего», или «центрального». Терминали нейронов, осуществляющих центральную иннервацию артериол ГМ, лишь приблизительно в 7 % случаев достигают сосудистой стенки и очень редко формируют контакты с ней [21]. Основная доля контактов нервных терминалей в этом случае приходится на астроциты, окружающих артериолы и капилляры в нейропиле и, таким образом, оказывающих влияние на уровень перфузии [23–25]. Например, стимуляция холинергических нейронов базального крупноклеточного ядра переднего мозга сопровождается диффузным увеличением кровотока в коре, что связано с высвобождением ацетилхолина, увеличением продукции оксида азота в эндотелии и активацией ЦОГ-2-экспрессирующих пирамидных клеток и ГАМК-эргических интернейронов [17].

Важнейшая роль в процессе нейрососудистого сопряжения принадлежит астроцитам, которые фактически являются промежуточным звеном в сигналинге от активированных нейронов к клеткам сосудов. Этот этап нейрососудистого сопряжения получил название нейроваскулярной трансмиссии. Глутамат, уровень которого увеличивается в синаптическом пространстве при повышении синаптической трансмиссии, воздействует на метаболитные NMDA-рецепторы астроцитов, что приводит к образованию инозитол-3-фосфата и высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического

**Основные этапы реализации нейрососудистого сопряжения в коре ГМ
(МЭК – миоэндотелиальные контакты)**

**The main stages of the implementation of neurovascular coupling in the cerebral cortex
(МЭК – myoendothelial contacts)**

Этап	Тип клеток	Медиатор(ы)	Клеточные мишени	Сосудистый сегмент
Инициация	Нейроны	Оксид азота Простагландины АТФ K ⁺ Аденозин Гипоксия	Астроциты Эндотелий Перициты ГМК Эритроциты	Артериолы Капилляры
Модуляция/ пространственное распределение	Подкорковые нейроны (центральная иннервация)	Ацетилхолин Серотонин Норадреналин Нейропептиды	Нейроны Астроциты Эндотелий Перициты ГМК	Пиальные артерии Артериолы Капилляры
Нейроваскулярная трансмиссия	Астроциты	K ⁺ Простагландины Аденозин	Эндотелий Перициты ГМК	Артериолы Капилляры
Ретроградное распространение	Эндотелий	Щелевые контакты МЭК Миогенная реакция Поток-зависимая вазодилатация	Эндотелий ГМК	Артериолы Капилляры
Реализация (дилатация)	ГМК Перициты	Гиперполяризация Уменьшение Ca ²⁺ Снижение чувствительности к Ca ²⁺ Сократительные белки	–	Пиальные артерии Артериолы

ческой сети, активации фосфолипазы A₂ и образованию PGE₂ и эпоксэйкозатриеновых кислот (ЕЕТ) из арахидоновой кислоты под влиянием, соответственно, ЦОГ и цитохром р450 эпоксигеназы [26, 27]. Полученные в последнее время данные показывают, что роль астроцитов в механизмах нейроваскулярной трансмиссии может быть специфичной только для капилляров и не играть существенной роли в развитии рабочей гиперемии в артериолах, поскольку сигнальные пути гиперемии в этих сосудистых сегментах имеют существенные отличия. Фармакологические эксперименты свидетельствуют, что повышение Ca²⁺ в астроцитах в первую очередь приводит к активации фосфолипазы D₂, активации ЦОГ-1 и образованию PGE₂, который опосредует вазодилатацию за счет действия на EP4-рецепторы, расположенные, предположительно, на перицитах [28]. В отличие от капилляров, нейрососудистое сопряжение в артериолах не предполагает участия астроцитов, а реализуется за счет активации NMDA-рецепторов постсинаптических нейронов и усиления нейрональной продукции NO. Таким образом, медиаторы из астроцитов могут играть важную роль в нейрососудистом сопряжении, по крайней мере, в некоторых сегментах сосудистого русла ГМ [29].

Законы гемодинамики свидетельствуют о том, что в расширение в одном из последовательно соединенных сосудистых сегментов должно повлечь за собой координированное расширение как дистальных, так и проксимальных сегментов во избежание возникновения феномена «обкрадывания» соседних сосудистых сетей [30]. Поскольку при нейрососудистом сопряжении первично происходит расширение дистальных

участков сосудистой сети ГМ (артериолы-капилляры), сигнал должен ретроградно распространяться к более проксимальным артериям для обеспечения их расширения и повышения эффективности перфузии. Это явление подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях. Поскольку оно не может быть объяснено простой диффузией вазоактивных соединений, высвобождаемых активированными нейронами, возникло предположение о ключевой роли эндотелиальной выстилки мозговых сосудов в процессе ретроградного распространения вазодилатации. Данное предположение подкреплено результатами экспериментов, в которых селективное повреждение эндотелия единичной пиальной артерии соматосенсорной коры блокировало процесс проксимального распространения вазодилатации после соматосенсорной активации за пределы зоны повреждения [31]. Основным молекулярным механизмом ретроградного распространения вазодилатации является активация K_{IR} каналов на эндотелиоцитах в результате увеличения концентрации K⁺ в интерстиции. Показано, что воздействие K⁺ в концентрации 6–10 ммоль/л на мозговые капилляры приводит к мощной гиперполяризации эндотелиоцитов, которая распространяется в проксимальном направлении до пенетрирующих артериол и завершается гиперполяризацией ГМК и их расслаблением [32]. Дополнительная роль в ретроградной передаче гиперполяризации по ходу сосудов принадлежит щелевым контактам между соседними эндотелиоцитами и миоэндотелиальным контактам между эндотелиоцитами и ГМК [33].

В роли конечных эффекторных клеток при нейрососудистом сопряжении в стадии его реализации выступают сосудистые ГМК, поскольку именно расслабление ГМК в паренхиматозных и пенетрирующих артериолах, а также в пиальных артериях, обеспечивает усиление кровотока в ответ на нейрональную активацию. Как уже упоминалось выше, расслабление ГМК при нейрососудистом сопряжении наступает либо за счет диффузии к ним вазодилататоров нейронального или астроцитарного происхождения (NO, аденозин, PGE₂, K⁺), либо за счет ретроградного распространения гиперполяризации из эндотелия капилляров. Не исключено, что определенная роль также принадлежит поток-зависимой вазодилатации, поскольку расширение дистальных сосудов приводит к формированию более высокого градиента давления и ускорению линейного кровотока. В капиллярах отсутствуют ГМК, но имеются перициты. Перициты выполняют ряд важных функций в составе нейрососудистой единицы, но их роль в регуляции капиллярного кровотока при нейрососудистом сопряжении нельзя считать твердо установленной. В некоторых исследованиях показано, что часть перицитов способна к сокращению, что влияет на диаметр капилляров [34]. При этом в других работах участие перицитов в регуляции капиллярного кровотока подтверждено не было [35]. Имеющееся явное противоречие, вероятно, связано с сохраняющимися методическими трудностями в выявлении перицитов и их дифференцировании от ГМК. Следует подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют специфичные маркеры перицитов, а диаметр сосудов не является надежным критерием для отнесения их к капиллярам или артериолам. Вопрос дополнительно осложняется неоднородностью клеточной популяции перицитов, в которой как минимум выделяют две разновидности – сокращающиеся и несокращающиеся перициты [36].

Заключение

Таким образом, нейрососудистое сопряжение играет важную роль в регуляции локального мозгового кровотока, обеспечивая развитие функциональной гиперемии, а также выполняя ряд других функций, таких как доставка и удаление метаболитов, регуляция температуры, образование цереброспинальной жидкости. Нейрососудистое сопряжение реализуется на разных уровнях сосудистого русла головного мозга – от капилляров до пиальных артерий. Нейрососудистое сопряжение включает координированное взаимодействие между различными клетками, входящими в состав нейрососудистой единицы – нейронами, астроцитами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и перицитами. Вклад каждого типа клеток, природа молекулярных сигналов и последовательность их включения в процесс развития функциональной гиперемии находятся в стадии интенсивного изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания № 121031100312-7. / The study was financially supported by state task № 121031100312-7.

Литература / References

1. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(10):1133–1145. Doi: 10.1097/00004647-200110000-00001.
2. Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования // *Журн. фундаментальной мед. и биол.* – 2018. – № 3. – С. 46–54. [Babiyants AY, Khananashvili YA. Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods // *Fundamental Med and Biol.* 2018;(3):46–54. (In Russ.)]
3. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Jurgen AHR, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation // *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487–1559. Doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
4. Thomas SN, Schroeder T, Secher NH, Mitchell JH. Cerebral blood flow during submaximal and maximal dynamic exercise in humans // *J Appl Physiol.* 1989;67(2):744–748. Doi: 10.1152/jappl.1989.67.2.744.
5. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease // *Neuron.* 2017;96(1):17–42. Doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
6. Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling // *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(8):416–432. Doi: 10.1038/s41583-020-0322-2.
7. O'Herron P, Chhatbar PY, Levy M, Shen Z, Schramm AE, Lu Z, Prakash K. Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses in vivo // *Nature.* 2016;534(7607):378–382. Doi: 10.1038/nature17965.
8. Chaigneau E, Oheim M, Audinat E, Charpak S. Two-photon imaging of capillary blood flow in olfactory bulb glomeruli // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(22):13081–13086. Doi: 10.1073/pnas.2133652100.
9. Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP, Per MK, Suhl H, Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow // *Nat Neurosci.* 2013;16(7):889–897. Doi: 10.1038/nn.3426.
10. Kozberg MG, Chen BR, DeLeo SE, Bouchard MB, Hillman EMC. Resolving the transition from negative to positive blood oxygen level-dependent responses in the developing brain // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(11):4380–4305. Doi: 10.1073/pnas.1212785110.
11. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit // *Nat Neurosci.* 2021;24(9):1198–1209. Doi: 10.1038/s41593-021-00904-7.
12. Freeman RD, Li B. Neural-metabolic coupling in the central visual pathway // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1705):20150357. Doi: 10.1098/rstb.2015.0357.
13. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging // *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:449–476. Doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.
14. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman AE. Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature.* 2010;468(7321):232–243. Doi: 10.1038/nature09613.
15. Drew PJ, Shih AY, Kleinfeld D. Fluctuating and sensory-induced vasodynamics in rodent cortex extend arteriole capacity // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(20):8473–8478. Doi: 10.1073/pnas.1100428108.

16. Moore CI, Cao R. The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing // *J Neurophysiol.* 2008;99(5):2035–2047. Doi: 10.1152/jn.01366.2006.
17. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1705):20150350. Doi: 10.1098/rstb.2015.0350.
18. Filosa JA, Bonev AD, Straub SV, Meredith AL, Wilkerson KM, Aldrich RW, Nelson MT. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain // *Nat Neurosci.* 2006;9(11):1397–1403. Doi: 10.1038/nn1779.
19. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone // *J Appl Physiol.* 2006;100:1059–1064. Doi: 10.1152/japplphysiol.00954.2005.
20. Faraci FM, Mayhan WG, Werber AH, Heistad DD. Cerebral circulation: effects of sympathetic nerves and protective mechanisms during hypertension // *Circulation Res.* 1987;61:102–106. Doi: 10.1161/res.61.5_supplement.ii-102.
21. Cohen Z, Molinatti G, Hamel E. Astroglial and vascular interactions of noradrenaline terminals in the rat cerebral cortex // *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:894–904. Doi: 10.1097/00004647-199708000-00008.
22. Estrada C, Mengual E, Gonzalez C. Local NADPH-diaphorase neurons innervate pial arteries and lie close or project to intracerebral blood vessels: a possible role for nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow // *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993;13:978–984. Doi: 10.1038/jcbfm.1993.122.
23. Allaman I, Pellerin L, Magistretti PJ. Protein targeting to glycogen mRNA expression is stimulated by noradrenaline in mouse cortical astrocytes // *Glia.* 2000;30(4):382–391. Doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200006)30:4<382::aid-glia70>3.0.co;2-0.
24. Kotter K, Klein J. Adrenergic modulation of astroglial phospholipase D activity and cell proliferation // *Brain Res.* 1999;29:138–145. Doi: 10.1016/s0006-8993(99)01416-x.
25. Cohen Z, Bonvento G, Lacombe P, Hamel E. Serotonin in the regulation of brain microcirculation // *Prog Neurobiol.* 1996;50(4):335–362. Doi: 10.1016/s0301-0082(96)00033-0.
26. Mishra A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature // *J Physiol.* 2017;595(6):1885–1902. Doi: /10.1113/jp270979.
27. Harder DR, Alkayed NJ, Lange AR, Gebremedhin D, Roman RJ. Functional hyperemia in the brain: hypothesis for astrocyte-derived vasodilator metabolites // *Stroke.* 1998;29(1):229–234. Doi: 10.1161/01.str.29.1.229.
28. Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, Gourine AV, Ruskov DA, Attwell D. Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles // *Nat Neurosci.* 2016;19(12):1619–1627. Doi: 10.1038/nn.4428.
29. Takahashi S. Metabolic contribution and cerebral blood flow regulation by astrocytes in the neurovascular unit // *Cells.* 2022;11(5):813. Doi: 10.3390/cells11050813.
30. Segal SS. Integration and modulation of intercellular signaling underlying blood flow control // *J Vasc Res.* 2015;52(2):136–157. Doi: 10.1159/000439112.
31. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik AM, Hillman EMC. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain // *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000787. Doi: 10.1161/jaha.114.000787.
32. Longden TA, Dabertrand F, Koide M, Gonzales AL, Tykocki NR, Brayden JE, Hill-Eubanks D, Nelson MT. Capillary K⁺-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow // *Nat Neurosci.* 2017;20(5):717–726. Doi: 10.1038/nn.4533.
33. Tallini YN, Brekke JF, Shui B, Doran R, Hwang S, Nakai J, Salama G, Segal SS, Kotlikoff MI. Propagated endothelial Ca²⁺ waves and arteriolar dilation in vivo: measurements in Cx40BAC GCaMP2 transgenic mice // *Circ Res.* 2007;101(12):1300–1309. Doi: 10.1161/circresaha.107.149484.
34. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease // *Nature.* 2014;508(7494):55–60. Doi: 10.1038/nature13165.
35. Cudmore RH, Dougherty SE, Linden DJ. Cerebral vascular structure in the motor cortex of adult mice is stable and is not altered by voluntary exercise // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(12):3725–3743. Doi: 10.1177/0271678x16682508.
36. Hartmann DA, Underly RG, Grant RI, Ashley NW, Lindner V, Shih AY. Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice // *Neurophotonics.* 2015;2(4):041402. Doi: 10.1117/1.nph.2.4.041402.

Информация об авторах

Черваев Аль-Халим Амирович – студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: khalim.chervae@mail.ru.

Буцких Максим Геннадьевич – студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mbutskih@gmail.com.

Галагузда Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор и член-корр. РАН, директор института экспериментальной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

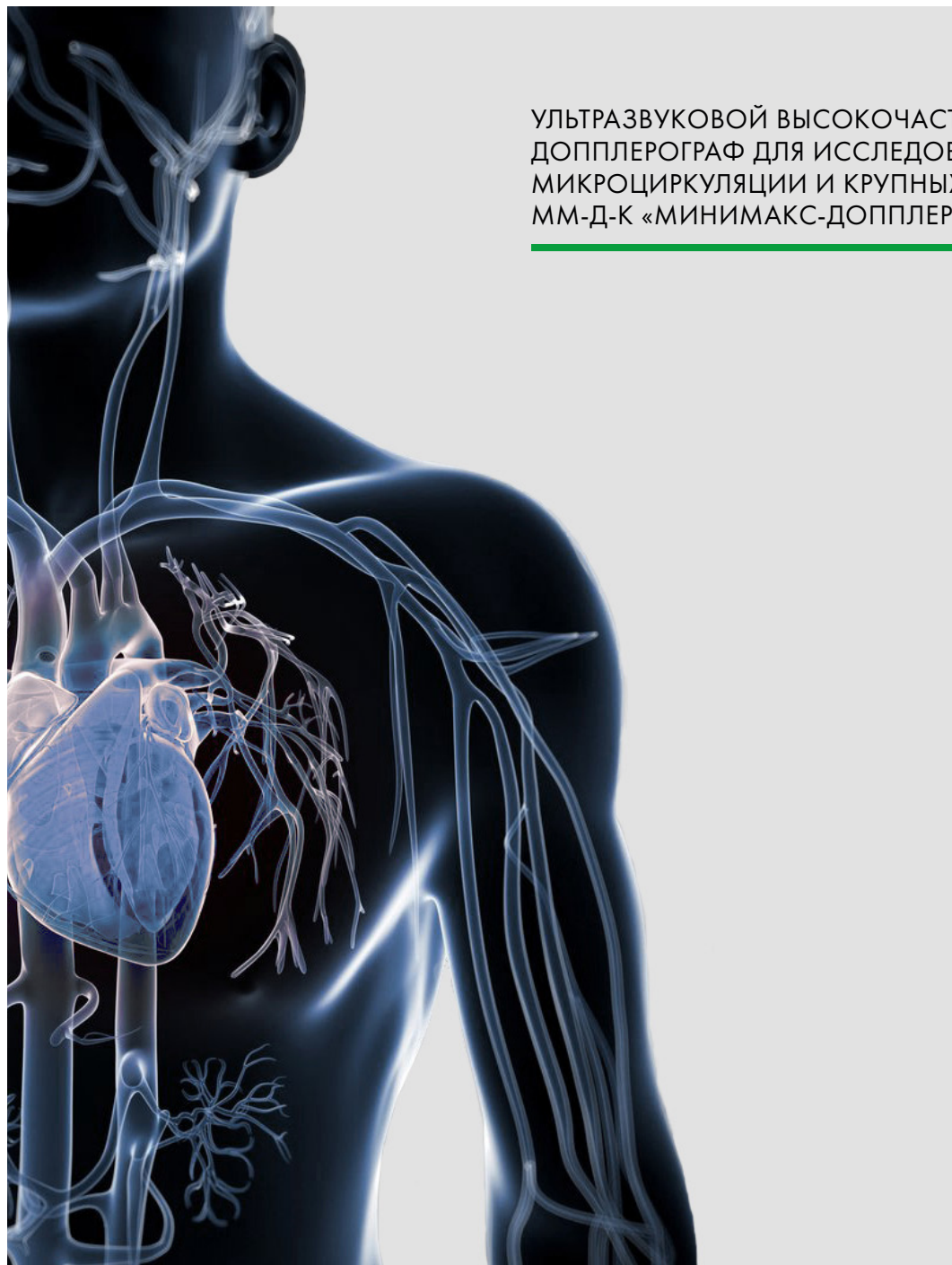
Authors information

Chervae Al-Khalim A. – student of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: khalim.chervae@mail.ru.

Butskih Maxim G. – student of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mbutskih@gmail.com.

Galagudza Michael M. – MD, Dr. of Med. Sci., Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

ДИАГНОСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ОДНОВРЕМЕННО С ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ



УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ
ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ
ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Россия, 197101, Санкт-Петербург,
Петроградская наб., д. 34, лит. Б

тел./факс: +7 (812) 234-38-95,
+7 (812) 702-19-46

<http://minimax.ru>
raziat_minimax@mail.ru





ООО «СП Минимакс»

Компания была образована в 1992 г. на базе НИИ Токов Высокой Частоты, НПО «Биофизприбор» и МНТК «Микрохирургия глаза». Миссия компании заключается в разработке новых медицинских технологий в различных направлениях медицины, позволяющих осуществлять скрининговую превентивную диагностику, индивидуально подбирать фармакологическое, физиотерапевтическое лечение, снижать до минимума риск послеоперационных осложнений, осуществлять индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации.

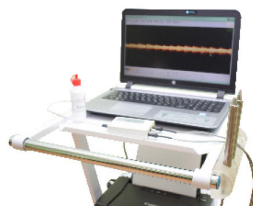
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Диагностика микроциркуляции одновременно с традиционной доплерографией.

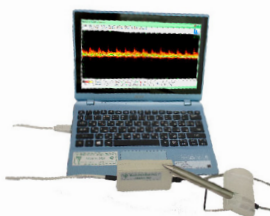
Исследование микроциркуляторного тканевого кровотока выводит общую диагностику кровоснабжения на иной качественный уровень, что дает врачам возможность коррекции фармакологического, физиотерапевтического, хирургического лечения, а также динамического контроля в условиях реанимации.



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К
(ММ-Д-К) КОМПЛЕКТАЦИЯ ЖК



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ НБ



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ NET

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- терапия;
- кардиология;
- реаниматология;
- сосудистая хирургия;
- нейрохирургия;
- микрохирургия;
- травматология;
- неврология;
- эндокринология;
- физиотерапия, реабилитация;
- функциональная диагностика;
- челюстно-лицевая хирургия;
- стоматология;
- отоларингология;
- гинекология;
- урология;
- дерматология, косметология.

ВАРИАНТЫ ИСПОЛНЕНИЯ ДАТЧИКОВ



ТРАНСКУТАННЫЙ
КОМПЛЕКТ

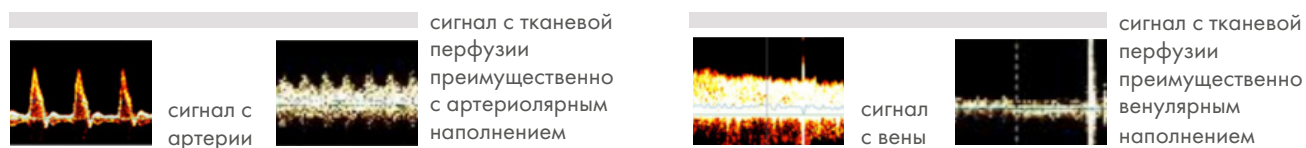


СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ



ХИРУРГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ

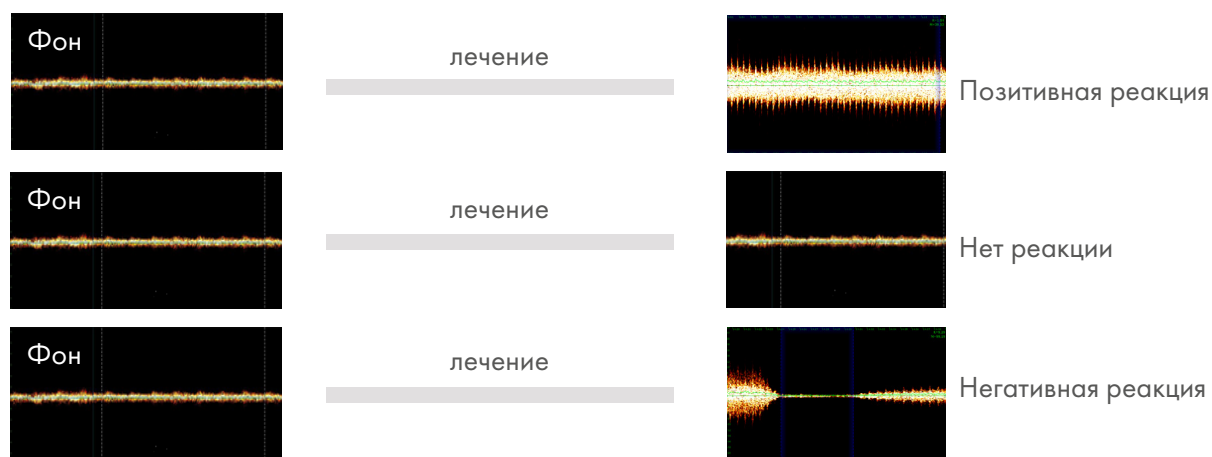
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГИ В ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ



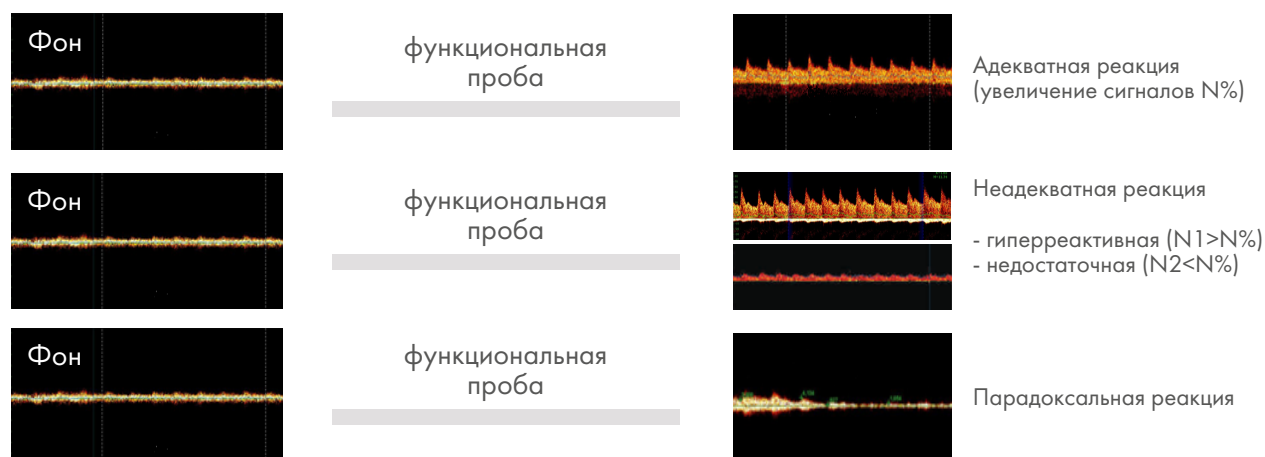
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, НЕ ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГОВ В ТРАДИЦИОННОЙ УЗДГ



КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ - ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



ДИАГНОСТИКА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Метод высокочастотной доплерографии (в дальнейшем ВЧД) в отличие от традиционной доплерографии позволяет оценивать тканевой кровоток одновременно с измерением скорости кровотока в крупных сосудах, что ставит общую диагностику на иной качественный уровень.

Микроциркуляторное русло наиболее динамично реагирует на фармакологические, физиотерапевтические и хирургические воздействия, что позволяет осуществлять индивидуальный скрининговый контроль и корректировку лечения.

Применения метода ВЧД по областям медицины:

1. **Терапия, кардиология, дерматология, эндокринология, физиотерапия, реабилитация:** выявление локальных и системных нарушений микроциркуляции и дисфункции эндотелия. Скрининговый подбор и контроль медикаментозного, физиотерапевтического лечения повышает качество и сокращает сроки лечения.
2. **Функциональные пробы,** оценивающие дисфункцию эндотелия с применением ВЧД чувствительнее традиционной пробы Целермайера, что в свою очередь позволяет диагностировать сосудистые нарушения, провести профилактические мероприятия и в итоге понизить число сосудистых осложнений.
3. **В эндокринологии** ВЧД позволяет контролировать уровень тканевого кровотока при диабетической микро- и макроангиопатии, что очень важно для профилактики и лечения диабетической стопы.
4. **Кардиохирургия** – интраоперационный контроль кровотока до, после и на момент шунтирования, измерение микроциркуляторного кровотока дистальнее анастомоза. Контроль формирования лимфо-венозных анастомозов позволяет оценить эффективность операции, значительно понизить риск послеоперационных осложнений.
5. **Нейрохирургия** – интраоперационный контроль микроциркуляции при операциях на головном мозге и нервах, что позволяет контролировать эффективность проведенной операции, снижает уровень послеоперационных осложнений и сокращает период реабилитации.
6. **Абдоминальная хирургия** – метод ВЧД позволяет интраоперационно определить границы зоны необратимой ишемии, уточнить объем опера-

ции, в результате минимизировать сроки реабилитации пациентов.

7. **Травматология** – контроль жизнеспособности тканей, динамики заживления хронических язв. Транскутанный контроль кровоснабжения мышц и костного регенерата повышает качество и понижает сроки лечения.
8. **Эфферентная терапия** – лечение больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при индивидуальном подборе плазмафереза - 50%-70% ускорение лечебного процесса.
9. **Реаниматология** – индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации. Снижение процента летальных исходов при тяжелых случаях.
10. **Гинекология, урология**
 - Использование метода ВЧД для контроля и коррекции лечения эректильной дисфункции
 - Контроль и коррекция PRP терапии при комплексном лечении гинекологических заболеваний.
 - Оценка эффективности лечения мочевого пузыря при различных заболеваниях - хронический цистит вне обострения, гиперактивность мочевого пузыря, диабетическая цистопатия, синдром хронической тазовой боли.
11. **Психотерапия**
 - Контроль и коррекция фармакологического лечения различных нозологических форм неврологической патологии (например, стресс)
 - Контроль немедикаментозных способов устранения хронического стресса
 - Персонализированный медицинский контроль лицам испытывающим психо-эмоциональные перегрузки
12. **Спортивная медицина**
 - Оценка качества адаптации к условиям внешней среды, смене часовых и климатических поясов. Анализ защитной реакции организма при перенапряжении, перетренированности, и так далее.
 - Ранняя диагностика критических состояний, оценка физического потенциала спортсмена в реальном режиме времени. Патологические или

защитные реакции сосудов, такие как спазмы, шунтирующий кровоток.

- Качество снабжения кислородом мышц, что позволит косвенно судить о газообмене. Качество кровоснабжения мышц, скорость капиллярного кровотока в зонах работы мышц, объемные и линейные скорости кровотока. Диагностика отеков в зоне кровоснабжения для ранней диагностики критических состояний и перетренированности.
 - Динамичный контроль и коррекция тренировочного процесса в реальном режиме времени.
13. **Стоматология, ЧЛХ**
 - Исследование кровоснабжения тканей челюстно-лицевой области при пародонтитах различной степени тяжести, разработка показаний для оперативного метода их лечения, выявление патогенеза рецессии десневого края челюсти.
 - Исследование патологии пульпы зуба при диагностике и лечении кариеса зубов, контроль жизнеспособности мягких тканей лица в ране и определение показаний для метода хирургического лечения одонтогенных очагов инфекции, в том числе у больных с сердечно-сосудистой патологией.
 - Определение степени нарушения кровоснабжения пародонта и восстановлении кровоснабжения челюстей при их переломах в сравнительной оценке и определение показаний для различных методов фиксации отломков.
 - Определение значимости ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий развития при их хирургическом лечении.
 - Выявление риска развития кариозного процесса у детей с дисплазией соединительной ткани, в послеоперационном периоде у больных с анкилозами височно-нижнечелюстного сустава и разработка рекомендаций по оптимизации лечения этих групп больных.
 - Определение оптимальной высоты прикуса при зубном протезировании, а также влияния давления съемного зубного пластиночного протеза на протезное ложе, по кровоснабжению жевательных мышц.

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

С 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. по 16.10.2022 г.:

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

С 15.02.2023 г.:

- 3.1.25. – Лучевая диагностика (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 соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords.** Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

• **Таблицы** (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

• **Фотографии** и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

• Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

• Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
учебники, учебные пособия;
статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
диссертации;
авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. Yonsei Med J. 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A.A., Kokov A.N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(1):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор *Т. Д. Власов*
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор *В. И. Амосов*
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор *С. Н. Тульцева*
Ответственный секретарь – канд. биол. наук *В. А. Пугач*

Верстка – А. А. Чиркова

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 to 16.10.2022 r.:

- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences).

From 15.02.2023 r.:

- 3.1.25. – 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

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022