



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 24

2025

№ 2 (94)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Никифоров В. С., Склярова В. В.
Возможности эхокардиографического исследования
при острой форме новой коронавирусной инфекции
COVID-19 и при постковидном синдроме

4

Nikiforov V. S., Sklyarova V. V.
Possibilities of Echocardiography in Acute Form
of New Coronavirus Infection COVID-19 and
in Post-COVID Syndrome

**Хасанов А. Р., Головкин К. П., Гаврилов Е. К.,
Глушаков Р. И., Барсуки И. А.**
Возможности и перспективы применения лечебной
стимуляции ангиогенеза при повреждениях
магистральных артерий конечностей
(систематический обзор)

11

**Khasanov A. R., Golovko K. P., Gavrilov E. K.,
Glushakov R. I., Barsuk I. A.**
Possibilities and Prospects of Therapeutic Stimulation
of Angiogenesis in Injuries of the Great Arteries
of the Extremities (Systematic Review)

**Завадовский К. В., Рябов В. В., Вышков Е. В.,
Сиротина М. А., Мухомедзянов А. В., Мочула О. В.,
Кан А. С., Воронков Н. С., Мочула А. В.,
Максимова А. С., Маслов Л. Н.**
Микроваскулярные повреждения
и внутримиеокардиальные кровоизлияния
при ишемии/реперфузии сердца. Анализ клинических
и экспериментальных данных

20

**Zavadovsky K. V., Ryabov V. V., Vyshlov E. V.,
Sirotina M. A., Mukhomedzyanov A. V., Mochula O. V.,
Kan A. S., Voronkov N. S., Mochula A. V.,
Maksimova A. S., Maslov L. N.**
Microvascular Injury and Intramyocardial Hemorrhage
in Cardiac Ischemia/Reperfusion. Analysis of Clinical
and Experimental Data

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Базунов А. К., Бирюков А. В., Пелипас А. Ю.,
Хубулава Г. Г., Фургал А. А., Аннаев М. С.**
Непосредственные результаты оценки эффективности
модифицированной методики провизионного
стентирования бифуркационных поражений
коронарных артерий

27

**Bazunov A. K., Biryukov A. V., Pelipas A. Yu.,
Khubulava G. G., Furgal A. A., Annaev M. S.**
Immediate Results of the Evaluation of the Effectiveness
of the Modified Technique for Provisional Stenting
of Bifurcation Lesions of Coronary Arteries

**Новиков И. И., Кицышин В. П., Салухов В. В.,
Суржиков П. В.**
Устойчивость параметров суточной вариабельности
сердечного ритма как паттерн функционального
состояния немодифицируемых факторов
ее формирования

**35 Novikov I. I., Kitsyshin V. P., Salukhov V. V.,
Surzhikov P. V.**
Stability of Parameters of Daily Heart Rate Variability
as a Pattern of the Functional State of Unmodifiable
Factors of its Formation

Корнеева Н. В., Гаврилов Е. С.
Новый методологический подход в анализе данных
биомикроскопии бульбарной конъюнктивы
у молодых пациентов с гипертонической болезнью
I и II стадий в зависимости от статуса курения

43 Korneeva N. V., Gavrilov E. S.
New Methodological Approach in the Analysis
of Bulbar Conjunctival Biomicroscopy Data
in Young Patients with Hypertension Stages I and II
Depending on Smoking Status

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

Андреева И. В., Виноградов А. А., Воронкова Л. О.
Влияние хронического predatorного стресса
на структурную организацию и гидратацию тонкой
кишки лабораторной крысы

50 Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Voronkova L. O.
Effect of Chronic Predatory Stress on the Structural
Organization and Hydration of the Small Intestine
of Laboratory Rats

Клинический случай

Clinical Case

**Бабкова А. А., Евсеева Е. В., Шчекотуров И. О.,
Серова Н. С.**
Лучевая диагностика остеонекроза челюстно-лицевой
области у пациента с лимфомой Беркитта
и риноцеребральным мукормикозом после
перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

**58 Babkova A. A., Evseeva E. V., Shchekoturov I. O.,
Serova N. S.**
Radiology of the Maxillofacial Osteomyelitis
in a Patient with Burkitt's Lymphoma and Rhinocerebral
Mucormycosis as a Complication of Coronavirus Infection
(COVID-19)

Мошкин А. С., Мошкина Л. В.
Особенности ультразвуковой картины
артерий верхней конечности при редком варианте
их строения

64 Moshkin A. S., Moshkina L. V.
Comparing the Results of Dopplerography of the Arteries
of the Upper Extremities in a Rare Variant of Vascular
Development

Лекции

Lectures

Черноруцкий М. В., Щеглова Н. Е., Волкова О. В.
Роль гиперлипидемии в развитии дисфункции
эндотелия

69 Chernoruckiy M. V., Shcheglova N. E., Volkova O. V.
Role of Hyperlipidemia in the Development
of Endothelial Dysfunction

Правила для авторов 76 Author guidelines

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

T. D. Vlasov (Saint Petersburg, Russia)
Vice 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. P. Zolotnitskaya (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),
T. I. Vlasova (Saransk, 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),
Muhiddin Tabarov (Dushanbe, Tajikistan),
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-р мед. наук, профессор Власов Т. Д. – главный редактор (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Тульцева С. Н. – научный редактор (Санкт-Петербург),
канд. биол. наук Пугач В. А. – ответственный секретарь (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
д-р биол. наук Золотницкая В. П. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Козлов В. И. (Москва),
д-р биол. наук, профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
д-р мед. наук, профессор Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Шлякто Е. В. (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),
профессор Брилли Александр (Бирмингем, Великобритания),
профессор Вааге Ярле (Осло, Норвегия),
чл.-корр. РАН, профессор Васильев А. Ю. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Власова Т. И. (Саранск),
д-р мед. наук, 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-р мед. наук, профессор Загидуллин Н. Ш. (Уфа),
д-р мед. наук, профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, доцент Иванов А. Н. (Саратов),
д-р мед. наук, доцент Измайлов А. С. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Киселева Т. Н. (Москва),
д-р биол. наук, профессор Кошелев В. Б. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д-р мед. наук, профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д-р мед. наук, профессор Милуков В. Е. (Москва),
профессор Митагвария Нодар (Тбилиси, Грузия),
д-р мед. наук, профессор Морозов К. М. (Москва),
д-р мед. наук, профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),
профессор Прис Аксель (Берлин, Германия),
профессор Салдана Карлота (Лиссабон, Португалия),
д-р мед. наук, Старчик Д. А. (Санкт-Петербург),
профессор Табаров Мухиддин (Душанбе, Таджикистан),
акад. РАН, профессор Терновой С. К. (Москва),
чл.-корр. РАН, профессор Ткаченко С. Б. (Москва),
д-р мед. наук, 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: 20.05.2025 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 201.

УДК 616.12-008.1-072.7; 616.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-4-10

В. С. НИКИФОРОВ, В. В. СКЛЯРОВА

Возможности эхокардиографического исследования при острой форме новой коронавирусной инфекции COVID-19 и при постковидном синдроме

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию 10.03.25 г.; принята к печати 29.04.25 г.

Резюме

Статья посвящена анализу литературы о возможностях эхокардиографического исследования сердца в острый период COVID-19 и после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Рассматриваются вопросы применения эхокардиографии в оценке дисфункции правого желудочка и легочной гипертензии, дисфункции левого желудочка, при острых коронарных синдромах, в диагностике выпота в полости перикарда, диагностике инфекционного эндокардита, а также при постковидном синдроме. Рассмотрены распространенность эхокардиографических признаков поражения сердца и возможные механизмы кардиальной патологии. Показано, что эхокардиографический анализ у пациентов с COVID-19 дает важную информацию о систолической и диастолической функции левого и правого желудочков, ремоделировании миокарда, региональной кинетике стенок, наличии выпота в полости перикарда, а также клапанной патологии в контексте возможного инфекционного эндокардита. Анализ литературных источников свидетельствует о прогностической ценности деформации миокарда правого и левого желудочков, оцененной с помощью эхокардиографической методики спекл-трекинг, особенно у лиц с тяжелым течением COVID-19. Данные эхокардиографии могут быть полезны в диагностике таких сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции, как острые коронарные синдромы, сердечная недостаточность, перикардит, инфекционный эндокардит. Результаты эхокардиографии имеют диагностическую ценность, как в острый период, так и у лиц, перенесших COVID-19, особенно при развитии постковидного синдрома. Авторами сделан вывод о важности динамического наблюдения с использованием эхокардиографии за лицами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию, с обязательным включением в протокол исследования параметров систолической деформации миокарда левого и правого желудочков.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда, тканевая доплерография, дисфункция миокарда, ремоделирование миокарда, повреждение миокарда, инфекционный эндокардит, перикардит

Для цитирования: Никифоров В. С., Склярова В. В. Возможности эхокардиографического исследования при острой форме новой коронавирусной инфекции COVID-19 и при постковидном синдроме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):4–10. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-4-10>.

UDC 616.12-008.1-072.7; 616.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-4-10

V. S. NIKIFOROV, V. V. SKLYAROVA

Possibilities of Echocardiography in Acute Form of New Coronavirus Infection COVID-19 and in Post-COVID Syndrome

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015
E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Received 10.03.25; accepted 29.04.25

Summary

The article analyzes scientific publications on the possibilities of echocardiographic examination in the acute period of COVID-19 and after the recovery of the new coronavirus infection. The use of echocardiography in the assessment of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension, left ventricular dysfunction, in acute coronary syndromes, in the diagnosis of effusion in the pericardial cavity, in the diagnosis of infectious endocarditis, as well as in post-COVID syndrome is reviewed. The prevalence of echocardiographic signs of heart damage and possible mechanisms of cardiac pathology are considered. It has been shown that echocardiographic analysis in patients with COVID-19 provides important information about the systolic and diastolic function of the left and right ventricles, myocardial remodeling, regional wall kinetics, the presence of effusion in the pericardial cavity, as well as valvular pathology in the context of possible infectious

endocarditis. An analysis of the literature sources indicates the prognostic value of the myocardial strain of the right and left ventricles, assessed using the speckle tracking echocardiographic technique, especially in people with severe COVID-19. Echocardiography data can be useful in the diagnosis of such cardiovascular complications of the new coronavirus infection as acute coronary syndromes, heart failure, pericarditis, and infectious endocarditis. Echocardiography results are of diagnostic value both in the acute period and in people who have suffered from COVID-19, especially with the development of post-COVID syndrome. The authors concluded that long-term follow-up with echocardiographic monitoring of people who have suffered a new coronavirus infection is important, with the mandatory inclusion of systolic myocardial strain analysis of the left and right ventricles in the echocardiography protocol.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, echocardiography, global longitudinal myocardial strain, tissue doppler, myocardial dysfunction, myocardial remodeling, myocardial damage, infectious endocarditis, pericarditis

For citation: Nikiforov V. S., Sklyarova V. V. Possibilities of Echocardiography in Acute Form of New Coronavirus Infection COVID-19 and in Post-COVID Syndrome. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(2):4–10. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-4-10>.

Введение

Острая респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), получила характер пандемии и по состоянию на март 2024 года составила более чем 775 миллионов случаев заболевания COVID-19 во всем мире [1].

Клинические проявления COVID-19 весьма разнообразны и варьируются от бессимптомной инфекции до полиорганной недостаточности и смерти. Наряду с поражением респираторного тракта и легких, которое является наиболее распространенным, у 20–30 % госпитализированных пациентов с COVID-19 встречаются сердечно-сосудистые проявления, сопровождающиеся ухудшением состояния [2]. Причем, среди лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией летальность достигает 10,5 %, что свидетельствует о наличии у них повышенного риска тяжелого заболевания и смерти [3]. Кроме того, в результате воздействия вируса на организм могут развиваться такие осложнения, как острые коронарные синдромы, сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, системные и легочные эмболии [4].

Несмотря на то, что пандемия НКВИ закончилась, продолжают отдельные вспышки заболевания. Кроме того, отмечено сохранение и/или появление астении и ряда клинических симптомов, включая кардиологические, спустя недели и месяцы после острой фазы коронавирусной инфекции, что получило в научной литературе термин «длительный COVID» (long COVID) или «постковидный синдром» [1, 5].

В качестве обязательного исследования сердечно-сосудистой системы, способствующего диагностике таких осложнений НКВИ, как острые коронарные синдромы и нарушения ритма сердца, используется электрокардиография, при этом рутинное выполнение ЭхоКГ в условиях пандемии не рекомендуется [6]. Подчеркивается целесообразность использования ЭхоКГ при конкретных показаниях [7], к которым следует отнести подозрение на нарушение гемодинамики и острую кардиальную патологию.

В то же время в проспективном многоцентровом исследовании, в которое были включены 1216 пациентов с COVID-19 из 69 стран, нарушения со стороны сердца наблюдались более чем у половины (55 %) обследуемых, которым проводилась ЭхоКГ, причем у трети пациентов результаты ЭхоКГ влияли на тактику лечения [7]. В этой связи вопросы эхокардиографической диагностики у лиц с НКВИ и постковидным синдромом продолжают оставаться в поле

зрения научных исследований. В данной статье будут обсуждены основные направления использования ЭхоКГ при НКВИ.

Эхокардиография в оценке дисфункции правого желудочка и легочной гипертензии у больных НКВИ

Наиболее частыми эхокардиографическими изменениями у лиц с COVID-19, по данным исследования, включавшего одну тысячу пациентов [8], были дилатация и дисфункция правого желудочка (ПЖ), что составило 39 %. При этом у лиц с повышенным уровнем тропонина (20 %) или худшим клиническим состоянием снижение функции ПЖ было более выраженным. Эхокардиографические признаки легочной гипертензии, встречающиеся у 29,7 % больных НКВИ, могут неблагоприятно влиять на прогноз у таких пациентов [9].

К механизмам поражения ПЖ следует отнести: системное воспаление, перегрузку объемом, повышенный симпатический тонус, прямое поражение сердца коронавирусом 2-го типа и тромботические осложнения [10]. У лиц с НКВИ, несмотря на проведение тромбопрофилактики, повышен риск венозных тромбозов и легочных эмболий [10, 11], способствующих повышению давления в легочной артерии [12]. Хотя в некоторых случаях у пациентов с подтвержденной тромбозом легочной артерии функция правого желудочка по данным ЭхоКГ может быть существенно не нарушенной [13]. Увеличению постнагрузки ПЖ способствуют: гипоксическая легочная вазоконстрикция, нарушение соотношения вентилизации и перфузии [14], острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [15, 16], а также вентилиция легких в режиме положительного давления в конце выдоха [17, 18].

Смертность у пациентов с COVID-19 с дисфункцией ПЖ выше [18], что делает важной для клинической практики задачу своевременной эхокардиографической диагностики нарушений ПЖ. В исследовании PROVAR-COVID с использованием портативной аппаратуры для ЭхоКГ у постели больного было продемонстрировано, что признаки дисфункции ПЖ являются независимыми предикторами смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [19].

Увеличение размеров ПЖ при ЭхоКГ является важным маркером его перегрузки и дисфункции [20]. При этом применение анализа систолической деформации (strain) миокарда ПЖ с помощью технологии

спекл-трекинг является более точным предиктором смертности пациентов с НКВИ по сравнению с такими традиционными эхокардиографическими показателями функции ПЖ, как систолическое смещение фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), фракция изменения площади ПЖ и тканевая систолическая скорость движения стенки ПЖ [21]. Кроме того, оценка систолической деформации миокарда ПЖ дает возможность выявить как ранние проявления дисфункции ПЖ [17, 18], так и изменения субклинической дисфункции ПЖ в постковидном периоде [22].

Эхокардиография в оценке дисфункции левого желудочка у больных НКВИ

Очевидно, что на фоне течения НКВИ у лиц с исходной патологией сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др.) возможно ее ухудшение [6]. При этом поражение левого желудочка (ЛЖ) при НКВИ может быть вызвано как рядом клинических осложнений (острые коронарные синдромы, миокардит, нарушения ритма сердца, кардиомиопатия Такотсубо), так и прямым повреждением миокарда [23]. Среди возможных механизмов рассматриваются следующие: прямое повреждение, опосредованное ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) вируса SARS-CoV-2 и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; повреждение миокарда, вызванное гипоксией; повреждение микрососудов сердца вследствие дефектов перфузии, повышенной проницаемости сосудов или ангиоспазма; синдром системной воспалительной реакции, включая цитокиновый шторм, нарушение регуляции работы иммунцитов и неконтролируемое воспаление [23, 24].

Ключевой в диагностике повреждения миокарда является оценка кардиоспецифичного фермента (высокочувствительный тропонин I) [6]. Методы визуализации, в частности ЭхоКГ, позволяют выявить дисфункцию миокарда [23]. Показатели ремоделирования ЛЖ и его систолическая функция ассоциированы с уровнями тропонина и натрийуретического пептида [25]. В уже упоминавшемся исследовании PROVAR-COVID установлено, что эхокардиографические признаки дисфункции ЛЖ, наряду с признаками дисфункции ПЖ, являются независимыми предикторами смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [19].

Среди выявляемых эхокардиографических изменений у больных НКВИ на втором месте по частоте после поражения ПЖ стоит диастолическая дисфункция ЛЖ (16 %), систолическая дисфункция ЛЖ встречается реже – в 10 % случаев [8]. Важным является то, что снижение функции миокарда может привести к повышению давления диастолического наполнения левого желудочка и в сочетании с системной вазодилатацией может вызвать снижение диастолического артериального давления, тем самым снижая эффективное коронарное давление [26].

Доступным и воспроизводимым методом оценки и прогнозирования субклинической дисфункции

миокарда является анализ глобальной продольной систолической деформации (GLS) миокарда ЛЖ при различной кардиоваскулярной патологии, в том числе у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. [27]. В ряде исследований изучалась распространенность дисфункции ЛЖ у больных НКВИ по данным оценки GLS ЛЖ [28, 29] и была продемонстрирована возможность использования этого показателя в качестве независимого предиктора смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [29, 30, 31].

Эхокардиография при острых коронарных синдромах у больных НКВИ

Пациенты с хронической ишемической болезнью сердца или факторами риска развития атеросклеротических заболеваний при инфицировании SARS-CoV-2 подвергаются повышенному риску развития острого коронарного синдрома (ОКС) [32]. К механизмам воздействия вируса на коронарные сосуды относят тромбоз/разрыв ранее существовавшей атеросклеротической бляшки, новый коронарный тромбоз, васкулит, микрососудистую дисфункцию на фоне активации иммунной системы, опосредованной провоспалительными цитокинами [33].

Диагностические трудности острых коронарных синдромов у лиц с НКВИ могут быть связаны с атипичной клинической картиной (безболевая форма), а также наличием повреждения миокарда некоронарного генеза [32]. Так, в исследовании G. G. Stefanini et al. у 21,4 % пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне COVID-19 отсутствовала боль в груди, в то время как у 82,1 % регистрировались регионарные нарушения кинетики миокарда при ЭхоКГ [34]. В этой связи ЭхоКГ, наряду с оценкой глобальной систолической функции, дает возможность получить ценную информацию о локальных нарушениях сократимости ЛЖ [33].

Эхокардиография при синдроме Такотсубо у больных НКВИ

Синдром Такотсубо – обратимая кардиомиопатия, связанная с воздействием эмоциональных или физических стрессовых факторов, протекающая при отсутствии окклюзирующего поражения коронарных артерий аналогично острому инфаркту миокарда с характерной эхокардиографической симптоматикой – снижением сократимости верхушечных сегментов миокарда и ампулообразной формой ЛЖ в области верхушки, напоминающей перевернутую ловушку для осьминогов – Такотсубо [35]. Именно поэтому ЭхоКГ является важным методом диагностики данной патологии.

В отдельных работах показана более высокая заболеваемость синдромом Такотсубо во время пандемии COVID-19 [36]. Предполагается, что SARS-CoV-2 может вызывать различные виды стресса, включая психологический и физиологический, с цитокиновым штормом, усилением симпатической реакции и микрососудистой дисфункцией, которые могут predispose к развитию синдрома Такотсубо [37]. Несмотря на то, что информация о рас-

пространенности данной кардиомиопатии на фоне НКВИ носит противоречивый характер [35], имеются данные о более высоких показателях госпитальной смертности, кардиогенного шока и острого повреждения почек у лиц с синдромом Такотсубо на фоне COVID-19 [36], что требует своевременной эхокардиографической верификации данной патологии.

Эхокардиография при миокардите у больных НКВИ

Миокардит выявляется примерно у 20 % пациентов с НКВИ и может быть вызван как прямым воздействием вируса на миокард, так и с цитокиновой активацией [38]. Несмотря на то, что основными методами диагностики миокардита являются эндокардиальная биопсия миокарда и контрастная магнитно-резонансная томография, в условиях пандемии применение ЭхоКГ в диагностике миокардита было оправданным. Более чем у половины лиц с миокардитом на фоне COVID-19 отмечается снижение фракции выброса ЛЖ [2, 38]. У таких пациентов ЭхоКГ позволяет исключить другие причины сердечной недостаточности, перикардиальный выпот и внутрисердечные тромбы, а также оценить динамику сократимости миокарда [2].

Эхокардиография в диагностике выпота в полости перикарда у больных НКВИ

Одним из осложнений НКВИ является перикардиальный выпот (ПВ), который может быть выявлен с помощью ЭхоКГ [39, 40]. Показано, что ПВ, возникающий в острый период COVID-19, тесно связан с сопутствующими заболеваниями пациента, тяжестью поражения легких и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, при этом, по мере увеличения размеров ПВ сердечные и некардиальные осложнения и смертность были значительно выше [39].

Выявление ПВ возможно также у лиц, перенесших COVID-19 [40]. Сообщается о перикардите, который развился в среднем через 20 дней после клинического и вирусологического выздоровления от инфекции SARS-CoV-2 [41].

Эхокардиография в диагностике инфекционного эндокардита у больных НКВИ

Распространенность инфекционного эндокардита (ИЭ) на фоне НКВИ составляет по разным данным от 0,1 % до 5,5 % [42]. И хотя большинство авторов не относят ИЭ к частым осложнениям SARS-CoV-2, тем не менее, имеются данные о более высокой частоте внутрибольничного ИЭ, по сравнению с допандемическим периодом [42, 43]. Кроме того, ИЭ у больных НКВИ характеризуется летальностью в стационаре до 50 % [43], что может быть связано как с изменением иммунного фона, так и высоким эмболическим риском. Половина зарегистрированных вегетаций у лиц, перенесших НКВИ, имела размер более 10 мм [44]. Интервал времени между постановкой диагнозов COVID-19 и ИЭ по данным разных исследований в среднем составляет $16,7 \pm 15$ дней [44].

Известно, что ЭхоКГ является наиболее полезным методом визуализации поражения клапанов при ИЭ

благодаря своей доступности, точности и безопасности. В то же время предполагается, что в условиях пандемии могла иметь место гиподиагностика ИЭ вследствие многообразной клинической симптоматики с преобладанием дыхательных расстройств, а также из-за ограничения использования чреспищеводной ЭхоКГ с целью снижения риска распространения COVID-19 при оказании медицинской помощи [42, 44]. По данным систематического обзора, включавшего анализ 323 научных работ и 20 публикаций, признаки ИЭ определялись с помощью трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ с разной частотой, соответственно: аортальный клапан – 23,5 % и 41,7 %, митральный клапан – в 23,5 % и 33,3 %, трикуспидальный клапан – в 17,6 % и 16,7 %, электрода имплантированного электрокардиостимулятора – в 5,9 % и 8,3 % [44]. Указанные данные свидетельствуют о важности чреспищеводного эхокардиографического исследования, как более точного при подозрении на ИЭ.

Эхокардиография при постковидном синдроме

Длительный COVID рассматривается как продолжающиеся, рецидивирующие или новые симптомы, или другие последствия для здоровья, возникающие после острой фазы инфекции SARS-CoV-2, то есть через четыре или более недель после острой инфекции [1]. По оценкам ВОЗ, частота стойких симптомов у лиц, инфицированных COVID-19, составляет от 10 % до 20 % [45]. Данные опросов свидетельствуют о том, что у 20 % людей с COVID-19 симптомы продолжают более пяти недель, а у 10 % – более 12 недель [5]. Механизмы, лежащие в основе этого синдрома, неизвестны, при этом предполагается влияние патологической аутоиммунной и воспалительной реакции [1].

Постковидный синдром характеризуется довольно разнообразными симптомами, и у таких пациентов могут присутствовать жалобы на боль в груди, одышку, учащенное сердцебиение, повышенную утомляемость и депрессию [1]. Среди клинических проявлений длительного COVID указывают сердечную недостаточность, нарушения ритма, миокардит, перикардит [41, 45]. Имеются указания на более высокий риск возникновения после перенесенной НКВИ инфекционного эндокардита [44, 46].

Наиболее частыми изменениями по данным ЭхоКГ у лиц, перенесших НКВИ с постковидным синдромом являются увеличение и дисфункция ПЖ, нарушение глобальной продольной деформации ПЖ и ЛЖ [22, 47], а также диастолические нарушения ЛЖ [48]. Выраженность указанных изменений связана с тяжестью перенесенного COVID-19 [47]. Показано, что дисфункция ПЖ и ЛЖ в сроки 3 мес. после НКВИ чаще наблюдаются у пациентов с заболеванием средней и тяжелой степени тяжести [49].

Снижение продольной деформации базальных сегментов ЛЖ, свидетельствующее о сохранении поражения сердца после клинического выздоровления от НКВИ, выявляется в средние сроки $130,35 \pm 76,06$ дней после COVID-19 [50].

У 57,1 % лиц с признаками дисфункции миокарда имеют место повышенные уровни высокочувствительного тропонина, при этом показатели глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (GLS) нарушены у каждого третьего пациента, в течение 1 месяца после НКВИ [51].

Следует отметить, что исследования по анализу эхокардиографических данных у лиц после НКВИ продолжаются.

Заключение

Таким образом, эхокардиографический анализ у пациентов с COVID-19 дает важную информацию о систолической и диастолической функции левого и правого желудочков, ремоделировании миокарда, региональной кинетике стенок, наличии выпота в полости перикарда, а также клапанной патологии в контексте возможного инфекционного эндокардита. Анализ литературных источников свидетельствует о прогностической ценности деформации миокарда правого и левого желудочков, оцененной с помощью эхокардиографической методики спекл-трекинг, особенно у лиц с тяжелым течением COVID-19. Данные ЭхоКГ могут быть полезны в диагностике таких сердечно-сосудистых осложнений НКВИ, как острые коронарные синдромы, сердечная недостаточность, перикардит, инфекционный эндокардит.

Результаты ЭхоКГ имеют диагностическую ценность как в острый период, так и у лиц, перенесших COVID-19, особенно при развитии постковидного синдрома. В последнем случае важно своевременное выявление субклинической дисфункции миокарда. В этой связи представляется актуальным динамическое наблюдение с использованием ЭхоКГ за лицами, перенесшими НКВИ, с обязательным включением в протокол исследования параметров систолической деформации миокарда левого и правого желудочков.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Dietz TK, Brondstater KN. Long COVID management: a mini review of current recommendations and underutilized modalities. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1430444. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1430444>.
2. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;23:107-113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.028>.
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(8):113-122.
4. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc*

Res. 2021; 117(14):2705-2729. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298>.

5. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021;72(11):384-396.

6. Шляхто Е. В., Конради А. О., Виллеальде С. В., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, №3. С. 129–148. [Shlyakho EV, Konradi AO, Villevalde SV, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129-148. (In Russ.)]. <https://doi.org/1560-4071-2020-3-3801>.

7. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949-958. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>.

8. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342-353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>.

9. Wolters AEP, Wolters AJP, van Kraaij TDA, Kietse-laer BLJH. Echocardiographic estimation of pulmonary hypertension in COVID-19 patients. *Neth Heart J*. 2022;30(11):510-518. <https://doi.org/10.1007/s12471-022-01702-x>.

10. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.

11. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.

12. Garcia-Cruz E, Manzur-Sandoval D, Rascón-Sabido R, et al. Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: the ORACLE protocol. *Echocardiography*. 2020;37:1353-1361. <https://doi.org/10.1111/echo.14837>.

13. Van den Heuvel FMA, Vos JL, Koop Y, et al. Cardiac function in relation to myocardial injury in hospitalised patients with COVID-19. *Neth Heart J*. 2020;28(7-8):410-417. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01458-2>.

14. Paternoster G, Bertini P, Innelli P, et al. Right ventricular dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35:3319-3324.

15. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

16. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106:1324-1331. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317355>.

17. Van Blydenstein SA, Omar S, Jacobson B, et al. Right heart echocardiography findings in hypoxic pneumonia patients during the COVID-19 pandemic in a South African population. *Eur Heart J Imaging Methods Pract*. 2023;1(2):qyad030. <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyad030>.

18. Corica B, Marra AM, Basili S, et al. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:17774. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96955-8>.

19. Pimentel SLG, Nascimento BR, Franco J, et al. Bedside echocardiography to predict mortality of COVID-19 patients

- beyond clinical data: Data from the PROVAR-COVID study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e03822021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0382-2021>.
20. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Can J Cardiol.* 2020;36:1203-1207. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.030>.
21. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2287-2299. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.014>.
22. Kunal S, Gupta MD, Faizuddin M, et al. Serial evaluation of biventricular function in COVID-19 recovered patients using speckle tracking echocardiography. *Indian Heart J.* 2024;76(4): 297-302. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.08.002>.
23. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(7):709-714. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa136>.
24. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
25. Furmanek S, Salunkhe V, Pahwa S, et al. Association between echocardiographic features, troponin levels, and survival time in hospitalized COVID-19 patients with cardiovascular events. *J Anesth Transl Med.* 2024;3(2):36-44. <https://doi.org/10.1016/j.jatmed.2024.05.001>.
26. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res.* 2021;117(14):2705-2729. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298>.
27. Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, №2. С. 248–55. [Nikiforov VS, Nikishchenkova IuV. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2): 248-255. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255>.
28. Bhatti H, Cordova Sanchez A, Dhungana R, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With COVID-19 Infection. *Cureus.* 2022;14(4):e23986. <https://doi.org/10.7759/cureus.23986>.
29. Hegde S, Shnoda M, Alkhadra Y, et al. Prevalence of abnormal left ventricular global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography and its prognostic value in patients with COVID-19. *Open Heart.* 2024;11(1):e002397. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002397>.
30. Janus SE, Hajjari J, Karnib M, et al. Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;131:134-136. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.053>.
31. Wibowo A, Pranata R, Astuti A, et al. Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2021;9(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00519-3>. PMID: 33436101. PMCID: PMC7802997.
32. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, et al. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Card Electrophysiol Clin.* 2022;14(1):29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>.
33. Triantafyllis AS, Sfiantou D, Karapedi E, et al. Coronary Implications of COVID-19. *Med Princ Pract.* 2025;34(1):1-12. <https://doi.org/10.1159/000541553>.
34. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation.* 2020;141(25):2113-2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>.
35. Pogran E, Zweiker D, Gargiulo L, et al. Takotsubo syndrome before and during the COVID-19 pandemic in Austria: a retrospective cohort study (TOSCA-19). *ESC Heart Fail.* 2023;10(6):3667-3676. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14536>. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37803874. PMCID: PMC10682936.
36. Zuin M, Mugnai G, Anselmi M, et al. Takotsubo Syndrome during COVID-19 Pandemic in the Veneto Region, Italy. *Viruses.* 2022;14(9):1971. <https://doi.org/10.3390/v14091971>.
37. Titus A, Sattar Y, Patel N, et al. In-Hospital Outcomes of Takotsubo Cardiomyopathy During the COVID-19 Pandemic: Propensity Matched National Cohort. *Curr Probl Cardiol.* 2023; 48(5):101598. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101598>.
38. Kamath S, Gomah MT, Stepman G, et al. COVID-19-Associated Acute Myocarditis: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Implications for Early Detection and Management. *Cureus.* 2023;15(9):e44617. <https://doi.org/10.7759/cureus.44617>.
39. Saraç İ, Aydın SŞ, Özmen M, et al. Prevalence, Risk Factors, Prognosis, and Management of Pericardial Effusion in COVID-19. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(9):368. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090368>.
40. Nguyen NN, Dudouet P, Dhiver C, Gautret P. Pericarditis related to post-acute COVID infection: A case report and review of the literature. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2023;70(2):100-110. <https://doi.org/10.1556/030.2023.02055>.
41. Carubbi F, Alunno A, Leone S, et al. Pericarditis after SARS-CoV-2 Infection: Another Pebble in the Mosaic of Long COVID? *Viruses.* 2021;13(10):1997. <https://doi.org/10.3390/v13101997>.
42. Goncalves R, Meel R. An overview of infective endocarditis in the context of COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J Imaging Methods Pract.* 2023;1(2):qyad024. <https://doi.org/10.1093/ehjimp/qyad024>.
43. Bajdechi M, Vlad ND, Dumitrascu M, et al. Bacterial endocarditis masked by COVID-19: A case report. *Exp Ther Med.* 2022;23(2):186. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11109>.
44. Quintero-Martinez JA, Hindy JR, Mahmood M, et al. A clinical profile of infective endocarditis in patients with recent COVID-19: A systematic review. *Am J Med Sci.* 2022;364(1):16-22. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.02.005>.
45. Maria LFB, Batista JET, Wachira VK, et al. Factors Associated with Post-COVID Cardiac Conditions and Potential Prognostic Factors: A Systematic Review. *Life (Basel).* 2025;15(3):388. <https://doi.org/10.3390/life15030388>.
46. Родина Е. В., Корженевская Н. И., Гавриленко Д. И., и др. Некоторые особенности инфекционного эндокардита в период пандемии COVID-19-инфекции // Клиническая инфектология и паразитология. 2023. Т. 12, №1. С. 33–41. [Rodzina A, Karzhaneuskaya N, Haurilenka D, et al. Some features of infectious endocarditis during the pandemic COVID-19 infection. *Clinical infectology and parasitology.* 2023;12(1):33-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.024>.
47. Tomar D, Kapoor A, Hashim Z, et al. Use of strain imaging to detect subtle myocardial involvement in post COVID-19 patients: An Indian perspective. *Indian Heart J.* 2024;76(5):309-314. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.09.003>.

48. Sharma D, Rohila A, Deora S, et al. Cardiac assessment of patients during post COVID-19 recovery phase: a prospective observational study. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2022;2022(3): e202218. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2022.18>. PMID: 36660166. PMCID: PMC9840129.

49. Chaturvedi H, Issac R, Sharma SK, Gupta R. Progressive left and right heart dysfunction in coronavirus disease-19: Prospective echocardiographic evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(3):319-325. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab268>.

50. Caiado LDC, Azevedo NC, Azevedo RRC, Caiado BR. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using left ventricular longitudinal strain. *J Echocardiogr.* 2022; 20(1):51-56. <https://doi.org/10.1007/s12574-021-00555-4>.

51. Özer S, Candan L, Özyıldız AG, Turan OE. Evaluation of left ventricular global functions with speckle tracking echocardiography in patients recovered from COVID-19. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(7):2227-2233. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02211-5>.

Информация об авторах

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru, ORCID: 0000-0001-7862-0937.

СклярOVA Виктория Владимировна – аспирант кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vika.sklyarova.91@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7759-6768.

Authors information

Nikiforov Viktor S. – MD, Professor, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru, ORCID: 0000-0001-7862-0937.

Sklyarova Viktoriya V. – Postgraduate Student, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vika.sklyarova.91@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7759-6768.

УДК 616-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19

А. Р. ХАСАНОВ, К. П. ГОЛОВКО, Е. К. ГАВРИЛОВ,
Р. И. ГЛУШАКОВ, И. А. БАРСУК

Возможности и перспективы применения лечебной стимуляции ангиогенеза при повреждениях магистральных артерий конечностей (систематический обзор)

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

Статья поступила в редакцию 14.01.25 г.; принята к печати 25.03.25 г.

Резюме

Структура боевой хирургической патологии вследствие современных поражающих факторов современного оружия, используемого в вооруженных конфликтах Новейшего времени, характеризуются высокой частотой повреждений кровеносных сосудов нижних конечностей, что нередко сопровождается массивным кровотечением и/или острой ишемией конечностей (ОИК). Представлен обзор научной литературы, посвященный видам хирургических методов лечения острой ишемии конечностей. Рассмотрены вопросы регулирования неоангиогенеза в тканях, представлены возможности применения генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований по данному направлению. Обоснована перспективная концепция возможности применения генно-инженерных комплексов стимуляции VEGF-зависимого ангиогенеза на основе циклической плазмидной ДНК данного фактора роста. В обзор включены данные релевантных статей, описывающих методы стимуляции ангиогенеза при ишемии, а также структуру и характер повреждений магистральных артерий конечностей, опубликованных за период с января 2013 г. по январь 2023 г. и представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary. В настоящее время хирургическое лечение раненых с повреждениями магистральных артерий конечностей не всегда позволяет добиться оптимального результата. Ключом, способствующим ускоренному восстановлению поврежденных артерий конечности, могут стать понимание процессов стимуляции ангиогенеза и разработка новых методик адъювантной лечебной стимуляции ангиогенеза у данной категории пациентов. В перспективе это приведет к уменьшению инвалидизации и улучшению исходов лечения современной хирургической травмы. Учитывая многочисленные литературные источники, публикации коллег, можно сделать вывод о перспективности и эффективности методик лечебной стимуляции ангиогенеза у пациентов с повреждением магистральных артерий конечности. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов ангиогенеза при данном виде повреждений, а также расширение показаний для его применения.

Ключевые слова: огнестрельные ранения конечностей, минно-взрывные ранения конечностей, повреждения сосудов конечностей, ранения конечностей, ангиогенез, VEGF (vascular endothelial growth factor)

Для цитирования: Хасанов А. Р., Головки К. П., Гаврилов Е. К., Глушаков Р. И., Барсук И. А. Возможности и перспективы применения лечебной стимуляции ангиогенеза при повреждениях магистральных артерий конечностей (систематический обзор). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):11–19. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19>.

UDC 616-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19

A. R. KHASANOV, K. P. GOLOVKO, E. K. GAVRILOV,
R. I. GLUSHAKOV, I. A. BARSUK

Possibilities and Prospects of Therapeutic Stimulation of Angiogenesis in Injuries of the Great Arteries of the Extremities (Systematic Review)

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: khasartrish@yandex.ru

Received 14.01.25; accepted 25.03.25

Summary

The structure of combat surgical pathology due to modern defeat factors of modern weapons used in armed conflicts of recent times is characterized by a high frequency of injuries of blood vessels of the lower extremities, which is often accompanied by

massive bleeding and/or acute limb ischemia (ALI). A review of scientific literature devoted to the types of surgical methods for the treatment of acute limb ischemia is presented. The issues of neoangiogenesis regulation in tissues are considered, the possibilities of application of genetically engineered technologies of angiogenesis stimulation in patients with chronic lower limb ischemia are presented. The results of experimental and clinical studies in this direction are presented. A promising concept of the possibility of application of genetically engineered complexes of VEGF-dependent angiogenesis stimulation based on cyclic plasmid DNA of this growth factor is substantiated. The review included data from relevant articles describing methods of angiogenesis stimulation in ischemia, as well as the structure and nature of limb arterial injuries published in the period of January 2013 and January 2023 and presented in PubMed, ScienceDirect, and eLibrary databases. Currently, surgical treatment of the wounded with the injuries of the main arteries of the extremities does not always allow to achieve the optimal result. The key to accelerated restoration of the injured limb arteries may be the understanding of the processes of angiogenesis stimulation and development of new techniques of adjuvant therapeutic stimulation of angiogenesis in this category of patients. In the long term, this will lead to a decrease in disability and improved outcomes of treatment of modern surgical trauma. Taking into account numerous literature sources, publications of our colleagues, we can conclude that the techniques of therapeutic stimulation of angiogenesis in patients with the injury of the main arteries of the limb are promising and effective. However, further study of angiogenesis mechanisms in this type of injuries is required, as well as expansion of indications for its application.

Keywords: *gunshot wounds of extremities, mine blast wounds of extremities, limb vascular injuries, limb wounds, angiogenesis, VEGF (vascular endothelial growth factor)*

For citation: Khasanov A. R., Golovko K. P., Gavrilov E. K., Glushakov R. I., Barsuk I. A. Possibilities and Prospects of Therapeutic Stimulation of Angiogenesis in Injuries of the Great Arteries of the Extremities (Systematic Review). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(2):11–19. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19>.

Введение

В мире ишемия нижних конечностей диагностируется примерно у 200 млн человек [1]. Проблемой реконструктивной сосудистой хирургии остается восстановление тканей, подвергшихся длительной ишемии. Для этих целей используется широкий спектр современных средств, физиотерапевтическое лечение и др. Применение генных технологий рассматривается учеными как одно из перспективных направлений в лечении пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [2, 3]. Доклинические исследования генной терапии отмечают образование и рост новых сосудов в экспериментальном исследовании на лабораторных животных [4–7].

В этой связи стоит отметить значимость фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), который играет ключевую роль в патофизиологии развития новых коллатералей в условиях повреждения тканей и гипоксии [8–10]. VEGF представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый эндотелиальными клетками сосудов, точкой приложения которого является стимуляция ангиогенеза. Также VEGF выступает в качестве мишени для подавления воспаления, что является важным элементом при восстановлении костного мозга и регенерации в ране [10, 11].

VEGF индуцируется множествами клеток: эндотелиальные клетки, тромбоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги и нейтрофилы. Травматическое повреждение конечности, повреждение артерий конечности, инфекция и последующая реакция воспаления приводят к нарушению баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов. Вызванный травматическим повреждением тканей дисбаланс осуществляет каскад патологических реакций организма, оттягивающих и зачастую нарушающих течение фаз раневого процесса. Важную роль в заживлении раны играет не только ангиогенез, но и лимфангиогенез. Ряд исследований в этой области демонстрируют зависимость лимфангиогенеза от эндотелиальных факторов роста сосудов (VEGF). Так,

лимфангиогенез индуцируется VEGF, в особенности изоформами VEGF-C и VEGF-D, связывающимися с рецепторами VEGF R-2 и VEGF R-3. Таким образом запускается механизм лимфа-/гемангиогенеза [12]. Фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), плацентарный фактор роста (PIGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и ангиопоэтин (Ang) также участвуют в механизме лимфа-/гемангиогенеза [13]. Также продемонстрировано, что цитокины IL-1 и TNF индуцируют экспрессию VEGF-C, тем самым запуская механизм лимфангиогенеза [14]. VEGF, стимулируя ангиогенез, проходит через определенные этапы: вазодилатация, дегенерация основной мембраны, миграция эндотелиальных клеток и последующая их пролиферация. Пусковой механизм ангиогенеза продемонстрирован на рис. 1.

Цель данной статьи заключается в обзоре и анализе доступной литературы по методам стимуляции ангиогенеза при ишемии конечностей, а также в возможности рассмотреть применение данных методов адъювантной терапии в качестве патогенетической терапии при повреждении магистральных артерий конечностей.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен систематический обзор по теме структуры и характера повреждений магистральных артерий конечностей, а также роли стимуляторов ангиогенеза в патогенезе травм конечностей с повреждением магистральных артерий в мирное и военное время в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [15]. В обзор включены данные релевантных статей, описывающих методы стимуляции ангиогенеза при ишемии, а также структуру и характер повреждений магистральных артерий конечностей, опубликованных за период с января 2013 г. по январь 2023 г. и представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary.

В результате поиска изучено 158 статей, 24 дубликата было удалено. В результате анализа названий и

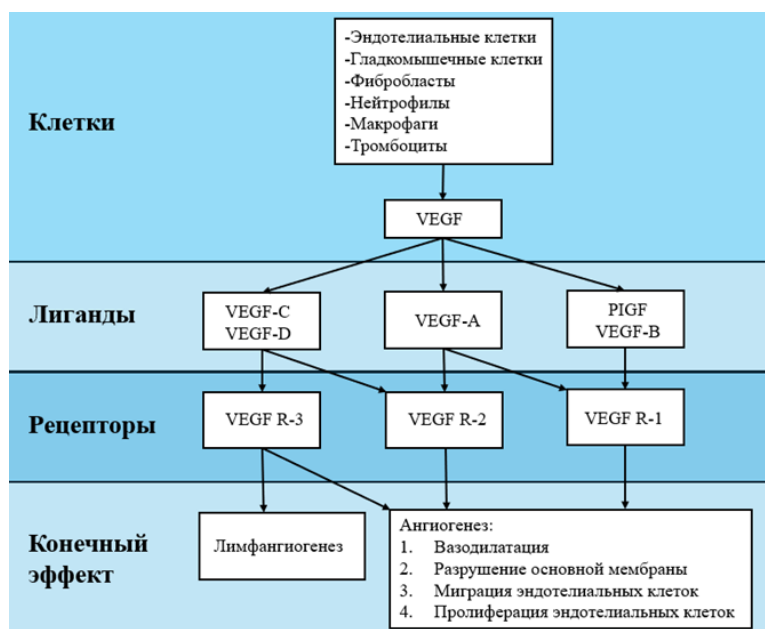


Рис. 1. Механизм активации VEGF. Гипоксия, ранение и/или травма запускает индуцирование VEGF через клетки

Fig. 1. Mechanism of VEGF activation. Hypoxia, wounding and/or trauma triggers the induction of VEGF through cells

рефератов 68 статей были удалены из-за несоответствия. Из оставшихся 66 статей 21 была исключена по причине отсутствия собственных данных и несоответствия критериям включения. Таким образом в итоговый анализ было включено 45 статей: 41 оригинальное исследование, 3 литературных обзора, 1 методические рекомендации. Блок-схема поиска и отбора статей представлена на рис. 2.

В терапии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей стали использоваться и клеточные технологии. Так, наиболее активно развивающимся и перспективным направлением в лечении хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) является использование генно-инженерной конструкции для стимулирования ангиогенеза VEGF165. База препарата – высокоочищенная сверхскрученная форма плазмиды VEGF165, которая кодирует образование эндотелиального фактора роста сосудов [16]. VEGF165 является активной изоформой ангиогенного фактора, обладающей потенциалом для стимуляции эндотелиальных клеток. Ранние исследования, проведенные на 41 испытуемом, демонстрируют достоверную эффективность улучшения микроциркуляции, выражающуюся не только вновь сформировавшимися сосудами, но и увеличением их калибра [16]. По данным применения терапевтического ангиогенеза генно-инженерной конструкцией VEGF165 у 32 пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, осложненной нешунтабельным поражением дистального артериального русла, улучшение отметили 12 пациентов (37,5 %) и значительное улучшение – 14 (43,75 %) [17]. Важно отметить, что достигнутый эффект сохраняется в течение 5 лет. Данные отдаленных результатов (через 1 год после получения терапевтического ангиогенеза) применения генно-инженерной конструкции VEGF165 у 44 пациентов

демонстрируют улучшение микроциркуляции и улучшение качества жизни испытуемых [18]. Проведенная оценка стоимости-эффективности применения препарата VEGF165 в сравнении с традиционным лечением ХИНК показала высокую эффективность в стратегии экономии затрат на лечение, улучшении качества жизни, снижении частоты ампутации и стабилизацию состояния пациентов [19, 20].

Экспериментальное исследование на лабораторных животных, где применялась смесь пДНК с генами VEGF165 и HGF (VEGF165 с ангиопоэтином-1, bFGF, урокиназным активатором плазминогена (uPA), стромальным фактором-1α (SDF) или HGF), достоверно продемонстрировало усиление ангиогенеза и уменьшение некротизированной зоны в скелетных мышцах, а также большую эффективность при комбинированном использовании по сравнению с каждым фактором по отдельности [21]. Результаты локального применения генно-инженерной конструкции VEGF165 у 194 лабораторных животных демонстрируют результативность терапевтического эффекта стимуляции ангиогенеза [22]. Продолжительность данного экспериментального исследования составила 35 суток, где оценивался ангиогенный эффект после применения pl-VEGF165 у лабораторных животных на 1-е и 14-е сутки. В исследовании продемонстрировано, что на 7-е сутки после лигирования бедренной артерии у лабораторных животных определяется достоверное увеличение показателей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), а на 35-е сутки показатели соответствовали 86 ± 9 от нормы [22]. В ходе изучения иммуногистохимической реакции образцов четырехглавой мышцы бедра лабораторных животных на 35-е сутки не обнаружены участки некроза, воспаления или разрастания соединительной ткани [22]. По данным зарубежных авторов, клиническое исследование у 14 пациентов, в лечении которых применяли



Рис. 2. Блок-схема отбора литературных источников

Fig. 2. Literature selection flowchart

бицистронную плазмиду (VEGF165 и HGF), получено достоверное увеличение проангиогенных факторов в пораженных тканях и клиническое улучшение при ХИНК в сочетании с сахарным диабетом [23]. Использование микрофлюидного чипа для оценки ангиогенных свойств различных изоформ VEGF (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉), в том числе по длине и количеству сосудистых ростков, продемонстрировало, что VEGF165 обладает наибольшей способностью индуцировать рост сосудистых ростков в сравнении с другими изоформами VEGF [24]. Данные инцизионной биопсии икроножной мышцы у 7 пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей после курса лечения генно-инженерной конструкцией VEGF165 демонстрируют активацию репаративного рабдомиогенеза на фоне увеличения капиллярной плотности [25].

Пристального внимания заслуживает свойство VEGF165 васкуляризировать костную ткань, формировать кровеносную сеть и тем самым усиливать остеогенез. Эндохондральная оссификация зависит от количества капилляров из зачатков надкостницы, а внутримембранная оссификация связана как с инвагинальной, так и с вновь сформированными и прорастающими сосудистыми сетями [26]. Была изучена эффективность рекомбинантного человеческого белка VEGF165 (rhVEGF165) в формировании сосудов через модели *in vivo* и *in vitro*. Использование rhVEGF165 продемонстрировало увеличение остеобластоподобных клеток MG-63 *in vitro*, а также увеличило толщину свода черепа в исследовании *in vivo*. Важным выводом данных исследований является то, что непрерывное введение VEGF показывает лучшие результаты в сравнении с одномоментным введением высокой дозы [27].

Альтернативным вариантом терапевтического ангиогенеза у несунтабельных пациентов с ХИНК

является применение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Согласно проведенному клиническому исследованию, внутримышечное локальное введение выделенных из костного мозга стволовых клеток у 9 пациентов с ХИНК продемонстрировало высокую эффективность, выраженную улучшением микроциркуляции по результатам сцинтиграфии [28]. При этом большинство исследователей отмечают ограниченные возможности применения данного метода стимуляции терапевтического ангиогенеза вследствие высокой стоимости и прочих ограничений, связанных с тиражированием данных технологий.

Однако кажется перспективным дальнейшее применение терапевтического неоангиогенеза не только у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, но и у больных с острой ишемией нижних конечностей, в том числе у пострадавших и раненых с повреждениями магистральных сосудов. На сегодняшний день при оперативных методах лечения острой ишемии нижних конечностей (ОИНК) остаются высокие риски ранних послеоперационных осложнений вследствие низкой толерантности к оперативной травме ишемизированных тканей конечности. В случае прогрессирующей ОИНК выполнение реконструктивных операций является достаточно проблематичным, что сохраняет риск ампутаций с последующей инвалидизацией. Выполнение ампутации требует небольших затрат при первичном лечении, но со временем протез изнашивается и требует замены, что приводит к большим затратам материальных и финансовых средств [29]. Это приводит к социальной и экономической нагрузке на государство [30, 31]. Важно учитывать тот факт, что метод лечебной стимуляции ангиогенеза не является альтернативой сосудисто-реконструктивной операции при травматическом и/или огнестрельном

ранении сосудов конечностей, а представляет собой адьювантную терапию, которая в теории позволит улучшить исходы хирургического лечения.

Согласно современным данным частота повреждений кровеносных сосудов в современных вооруженных конфликтах достигла 10 % и более [32]. В военное время ранения конечностей в общей структуре боевой патологии составляют 47–61 % (обширные ранения – 21,3 %) [32]. По данным ретроспективных исследований в современных вооруженных конфликтах (Афганистан, Северный Кавказ (1) и Северный Кавказ (2)) ранения конечностей занимают в структуре летальных исходов третье место (13,3 %) после ранений живота (34,8 %) и головы (23,1 %) [33]. По данным анализа 5895 историй болезни раненых с повреждением конечностей прослеживается тенденция увеличения минно-взрывных ранений (МВР) с 16,7 % (вооруженный конфликт в Афганистане, 1979–1989 гг.) до 30,3 % (в более поздних вооруженных конфликтах), а в структуре локализации доминирующими являются повреждения конечностей (до 71,7 %) [34, 35]. Важным уточнением является то, что в структуре современных войн 60–70 % раненых имеют огнестрельные травмы (до 90 % – от боеприпасов взрывного действия и 10 % – от стрелкового оружия) [36–38]. Подавляющее большинство ранений магистральных артерий конечностей представлено повреждением бедренно-подколенного сегмента (до 40–50 %), сосудов голени и плеча (до 20–30 %) [39]. Результаты ретроспективной оценки ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) у 347 раненых с огнестрельной травмой нижних конечностей демонстрируют, что в 79,3 % случаев представлены артериальным перерывом (пересечение магистральных артерий или боковое ранение) [40]. В мирное время травмы и ранения нижних конечностей в общей структуре травматизма составляют 9–12 % (тяжелые травмы – 0,5–1,5 %) [32, 35].

При боевых ранениях часто наблюдается одновременное повреждение магистральных артерий и вен (в 40–50 % случаев) [39]. Следствием повреждения кровеносных сосудов являются возникающие и прогрессирующие жизнеугрожающие состояния – кровотечение и ОИНК. Осложнением при повреждении магистральных артерий является ишемический некроз (конечности) с риском последующей ампутации нижней конечности. Обращаясь к примерам прошлого – особенностью боевых поражений в Афганской военной кампании является значительное увеличение частоты минно-взрывных ранений и взрывных травм (у 30 % раненных) [32]. При подрыве минных боеприпасов на организм раненого воздействует целый комплекс физических факторов. Главными поражающими факторами при взрыве являются: взрывные газы, ударная волна, осколки боеприпаса и вторичные снаряды.

Выделяют несколько степеней острой ишемии нижних конечностей на фоне боевой огнестрельной травмы: компенсированная, некомпенсированная, необратимая [39]. Если при компенсированной ишемии тактика хирургического лечения на этапе оказания квалифицированной хирургической помощи не представляет особых трудностей (выполнение рекон-

структивной операции), то в ситуации некомпенсированной ишемии необходимо все взвесить и принять верное решение. По современным рекомендациям некомпенсированная ишемия может быть «ранняя» и «критическая» [39]. При «ранней» некомпенсированной ишемии целесообразно выполнить реваскуляризацию нижней конечности для скорейшего восстановления адекватной трофики тканей в дистальной части конечности. Во избежание постишемического отека (компаратмент-синдрома) выполняется профилактическая фасциотомия. При «критической» некомпенсированной ишемии до развития ишемии поперечнополосатых мышц необходимо скорейшее выполнение временного протезирования сосуда. Далее выполняются профилактическая фасциотомия, стабилизация гемодинамики, плазмозферез, решается вопрос об окончательной реваскуляризации.

Однако при сроках ранения от 6 часов и более развивается критическая некомпенсированная ишемия дистальных отделов поврежденной конечности с ишемией поперечнополосатых мышц. Важно не допустить критическую ошибку (абсолютное противопоказание для восстановительных операций на сосудах) – пытаться восстанавливать кровоток при необратимой ишемии. Принятие данного решения приведет к грозному осложнению с высоким риском летального исхода – эндотоксикозу с последующим повреждением почек (синдром ишемии-реперфузии) [39]. При этом наиболее часто некомпенсированная ишемия нижних конечностей развивается вследствие «анатомической недостаточности» имеющихся коллатералей при ранениях подколенной артерии (до 80 %) и бедренной артерии в нижней трети (до 20 %). Таким образом, вероятной областью применения терапевтического неоангиогенеза у пострадавших и раненых с ОИНК являются случаи как ранней, так и поздней некомпенсированной ишемии. При этом даже исчерпывающее выполнение всех хирургических методов по скорейшей реваскуляризации, профилактике и лечению компартмент-синдрома не всегда гарантирует спасение конечности.

Так, по данным результатов реконструктивных операций, при дистальном поражении артериального русла нижних конечностей при ОИНК проходимость шунтов наблюдается лишь у 20 % пациентов, а у 80 % пациентов происходит тромбоз шунта [41]. По данным иностранной литературы, пятилетняя проходимость шунтирующей операции поврежденных магистральных сосудов конечностей составляет 81 %, а сохранность конечности достигает 91 % [42]. Частота тромбоза шунта в ранние сроки составляет 6,3 % [43]. Риск возникновения жизнеугрожающих состояний с возможностью летального исхода достигает 10 % [44].

Анализ данных одного из ретроспективных когортных исследований пострадавших с повреждениями магистральных артерий конечности свидетельствует в пользу того, что определяющую и прогнозирующую роль при решении об ампутации конечности играют тяжесть полученной травмы и тяжесть состояния пострадавшего. Авторы акцентировали внимание на усилиях по спасению ране-

ной конечности с повреждением магистральных сосудов на постэвакуационном и реабилитационном этапах [45]. На сегодняшний день в ходе литературного и патентного поиска авторами не выявлены случаи регистрации и регулирования ангиогенеза в результате травматического повреждения и/или огнестрельных ранений артериального русла конечностей у раненых и пострадавших. Эти данные также дают основание заключить о научной новизне и перспективности стимуляции ангиогенеза в поврежденных тканях конечности ради ее спасения.

Патофизиологические изменения в области бассейна поврежденного сосуда приводят к тканевой гипоксии и ишемическому некрозу. В некоторых случаях отмечаются патоморфологические изменения, проявляющиеся воспалением, развитием грануляционной ткани с последующим фиброзом. На начальном этапе защитно-приспособительные процессы в организме раненого компенсируют недостаток кислорода и питательных веществ в ишемизированной зоне снижением функциональной нагрузки, артериальной вазоконстрикцией, увеличением скорости кровотока, включением коллатеральной сети. Однако со временем или одномоментно (при повреждении сосуда) возникает стадия декомпенсации, запускающая резервные компенсаторные механизмы, одним из которых является неоангиогенез. Это приводит к усилению роста капилляров, плотность которых на порядок выше, чем в неповрежденных тканях. Капиллярная сеть быстро прорастает, чтобы впоследствии создать зрелую сосудистую систему для восстановления трофики в ишемизированных тканях [46].

Стремительное развитие молекулярной биологии, биотехнологии и фармакологии поспособствовало появлению арсенала средств для стимуляции терапевтического неоангиогенеза и контроля за воспалительной реакцией. Прежде всего это гуманизированные и химерные моноклональные антитела, биостимулирующие действие цитокинов и факторов роста или, наоборот, связывающие факторы воспаления и провоспалительные цитокины, а также мультикиназные активаторы и ингибиторы, действующие на внутриклеточные мессенджеры. Данная категория терапевтического ангиогенеза используется в мирное время при хронической ишемии сосудов нижних конечностей, прежде всего атеросклеротического генеза. Также в эту группу входят геннотерапевтические препараты, представляющие собой консервативную последовательность ДНК, кодирующую определенную биологически активную молекулу и обладающую способностью с помощью вектора встраиваться в соматические клетки и в течение определенного периода экспрессировать определяющий терапевтический эффект препарата белок, а также микро- или малые интерферирующие РНК, обладающие способностью связываться с определенным участком матричной РНК и блокирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Появление новых терапевтических стратегий открыло возможность консервативного лечения хирургической патологии у неоперабельных пациентов, которым реваскуляризацию выполнить уже невозможно.

Данная когорта пациентов представлена больными, как правило, с дистальным поражением артериального русла атеросклеротического генеза. Реализация возможностей лечебной стимуляции ангиогенеза при хронических заболеваниях артерий нижних конечностей показывает достоверную эффективность в стратегии лечения, материальных и временных затрат. Нам представляется перспективным использование данных методов также у пострадавших и раненых при повреждениях магистральных сосудов, в том числе в современных вооруженных конфликтах на фоне тяжелой боевой огнестрельной травмы конечностей, сопровождающейся многооскольчатыми переломами длинных трубчатых костей и обширным повреждением мягких тканей, сосудистой сети и нервных окончаний. Применение адъювантной лечебной стимуляции ангиогенеза в совокупности с адекватной реконструктивно-восстановительной операцией магистральных артерий конечностей, по мнению авторов, позволит снизить посттравматические осложнения и послеоперационные риски, что в последствии повысит шансы сохранить конечность и исключить риск инвалидизации. Данная стратегия ориентирована для пациентов с ОИИНК, так как ключевым моментом запуска ангиогенеза являются травматизация сосудистой стенки (боковое ранение/полный перерыв) и гипоксия [8, 46]. Исследование эффективного ангиогенеза при боевой огнестрельной ране конечностей с повреждением магистральных кровеносных сосудов является приоритетным направлением в хирургии повреждений, сосудистой хирургии и патологической физиологии. Решение данной проблемы позволит определить показания и терапевтическое окно для применения генных технологий.

Заключение

Применение возможностей стимулирования ангиогенеза при повреждении магистральных артерий конечностей стоит рассматривать в качестве адъювантного метода терапии в комплексе с реваскуляризирующими операциями на сосудах конечностей. В совокупности оба метода лечения, по всей видимости, могут привести к синергии и увеличению в процентном соотношении положительного конечного результата. Теоретически расширение показаний к методам стимуляции ангиогенеза может количественно и качественно улучшить регионарную трофику ишемизированных тканей после огнестрельных и минно-взрывных ранений и положительно сказаться на результатах лечения этой категории пациентов. Данный подход, возможно, откроет новые пути лечения подобных тяжелых ранений конечностей с повреждением магистральных артерий конечностей, позволит расширить арсенал оперирующих хирургов и сосудистых хирургов с положительным клиническим исходом в первую очередь для пациентов.

Исследование процессов стимуляции ангиогенеза в ране может послужить толчком к развитию новых методов, способствующих ускоренному восстановлению кровоснабжения ишемизированных тканей, уменьшению инвалидизации и улучшению исходов лечения современной боевой хирургической травмы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Источник финансирования / Financing

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования. / The authors declare that this study received no funding.

Соответствие принципам этики / Compliance with ethical standards

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 286 от 19.12.2023 г. / The study complies with the Helsinki Declaration standards and the Study Protocol № 286 (as of December 19, 2023) is approved by the Independent Ethics Committee of the Kirov Military Medical Academy.

Литература / References

1. Клинков Р. Р., Ерошкин И. А., Васильев Д. Ю., Москаленко В. А. Лечение критической ишемии нижних конечностей – современные тенденции (обзор литературы) // *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2022. Т. 16, № 2. С. 46–53. [Klinkov RR, Eroshkin IA, Vasil'ev DYU, Moskalenko VA. Lechenie kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei - sovremennye tendentsii (Obzor literatury). *Diagnosticheskaya i interentsionnaya radiologiya*. 2022;16 (2): 46-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25512/DIR.2022.16.2.05>.
2. Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human studies of angiogenic gene therapy. *Circulation Research*. 2009;105(8):724–736. <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.200386>.
3. Макаревич П. И., Шевелев А. Я., Рыбалкин И. Н., и др. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста – VEGF, HGF и ангиопоэтина-1 // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2010. Т. 5, № 1. С. 47–52. [Makarevich PI, Shevelev AY, Rybalkin IN, et al. Novye plazmidnye konstruksii, prednaznachennyye dlya terapevticheskogo angiogeneza i nesushchie geny angiogennykh faktorov rosta – VEGF, HGF i angiopoetina-1. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2010;5(1):47-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/gc121489>.
4. Shyu KG, Chang H, Wang BW, Kuan P. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. *The American Journal of Medicine*. 2003; 114(2):85–92. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01392-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01392-x).
5. Birk DM, Barbato J, Mureebe L, Chaer RA. Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2008;42(6):517–530. <https://doi.org/10.1177/1538574408322755>.
6. Grochot-Przeczek A, Dulak J, Jozkowicz A. Therapeutic angiogenesis for revascularization in peripheral artery disease. *Gene*. 2013;525(2):220–228. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.097>.
7. Pan T, Wei Z, Fang Y, Dong Z, Fu W. Therapeutic efficacy of CD34(+) cell-involved mononuclear cell therapy for non-option critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Vascular Medicine*. 2018;23(3):219–231. <https://doi.org/10.1177/1358863x17752556>.
8. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *Journal of Biochemistry*. 2013;153(1):13–19. <https://doi.org/10.1093/jb/mvs136>.
9. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2018;59(2):455–467. <https://doi.org/10.47162/rjme>.
10. Peach CJ, VW Mignone VW, Arruda MA, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signaling at VEGFR2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>.
11. Shibuya M. VEGF-VEGFR System as a target for suppressing inflammation and other diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2015;1(2):135–144. <https://doi.org/10.2174/1871530315666150316121956>.
12. Clahsen Th, Büttner Ch, Hatami N, et al. Role of endogenous regulators of hem- and lymphangiogenesis in corneal transplantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):479. <https://doi.org/10.3390/jcm9020479>.
13. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open biology*. 2020;10(9):1–14. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
14. Peppicelli S, Bianchini F, Calorini L. Inflammatory cytokines induce vascular endothelial growth factor-C expression in melanoma-associated macrophages and stimulate melanoma lymph node metastasis. *Oncology Letters*. 2014;8(3):1133–1138. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2297>.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
16. Бокерия Л. А., Еремеева М. В., Аракелян В. С., Демидова О. А. Лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов неоангиогенеза // *Клиническая физиология кровообращения*. 2013. Т. 1. С 55–60. [Bokeriya LA, Eremeeva MV, Arakelyan VS, Demidova OA. Lechenie khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei s ispol'zovaniem stimulyatorov neoangiogeneza. *Klinicheskaya Fiziologiya Kровоobrashcheniya*. 2013;(1):55-60. (In Russ.)].
17. Михайличенко В. Ю., Цатурян А. Б., Хизриев С. М., и др. Опыт применения терапевтического ангиогенеза препаратом «Неоваскулген» у пациентов с нешунтабельным поражением артерий нижних конечностей // *Таврический медико-биологический вестник*. 2022. Т. 25, № 2. С. 55–60. [Mikhailichenko VYu, Tsaturyan AB, Khizriev SM, et al. Opyt primeneniya terapevticheskogo angiogeneza preparatom "Neovaskulgen" u patsientov s neshuntabel'nyim porazheniem arterii nizhnikh konechnostei. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2022;25(2):55-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35630/2023/13/6.605>.
18. Деев Р. В., Калинин Р. Е., Червяков Ю. В. Результаты применения генотерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2011. Т. 6, № 4. С. 20–25. [Deev RV, Kalinin RE, Chervyakov YuV. Rezul'taty primeneniya genterapevticheskogo preparata "Neovaskulgen" u patsientov s khronicheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei: 1 god nablyudenii // *Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im N. I. Pirogova*. 2011; 6(4):20-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-83-91>.
19. Плавинский С. Л., Шабалкин П. И., Исаев А. А., Деев Р. В. Оценка стоимости-эффективности генно-те-

рапевтического препарата «Неоваскулген» в лечении хронической ишемии нижних конечностей // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2014. Т. 6, № 2. С. 54–59. [Plavinskii SL, Shabalkin PI, Isaev AA, Deev RV. Cost-effectiveness of genotherapeutic drug neovascugen in treatment of chronic lower limb ischemia. Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova. 2014;6 (2):54-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-132-135>.

20. Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. Оценка стоимости – полезности и стоимости – эффективности генно-терапевтического препарата «Неоваскулген» при лечении хронической ишемии нижних конечностей // Медицинский совет. 2017. Т. 14. С. 132–135. [Plavinskii SL, Shabalkin PI. Otsenka stoimosti – poleznosti i stoimosti – effektivnosti genno-terapevticheskogo preparata Neovaskulgen pri lechenii khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei. Meditsinskii Sovet. 2017;14:132-135. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-132-135>.

21. Slobodkina E, Boldyreva M, Karagayur M, et al. Therapeutic angiogenesis by a “dynamic duo”: simultaneous expression of HGF and VEGF165 by novel bicistronic plasmid restores blood flow in ischemic skeletal muscle. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1231. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121231>.

22. Юдин М. А., Плакса И. Л., Мжаванадзе Н. Д., и др. Оценка системного распределения и ангиогенного эффекта pl-VEGF165 в модели ишемии конечностей // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19, № 4-2. С. 33–42. [Yudin MA, Plaksa IL, Mzhavanadze ND, et al. Otsenka sistemnogo raspredeleniya i angiogennogo effekta pl-VEGF165 v modeli ishemii konechnostei. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015;19(4-2): 33-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-2-33-42>.

23. Baré P, Antkiewicz M, Śliwa B, et al. Double VEGF/HGF gene therapy in critical limb ischemia complicated by diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021; 14 (3):409-415. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10066-9>.

24. Liu Y, Li J, Zhou J, et al. Angiogenesis and functional vessel formation induced by interstitial flow and vascular endothelial growth factor using a microfluidic chip. *Micro-machines (Basel)*. 2022;13(2):225. <https://doi.org/10.3390/mi13020225>.

25. Лимаев И. С., Ветрова Ю. А. Лечебный патоморфоз поперечнополосатой скелетной мышечной ткани при заболеваниях артерий нижних конечностей после введения плазмиды, кодирующей VEGF165 // Мечниковские чтения-2022. 2022. Т. 1, № 2. С. 79–80. [Limaev IS, Vetrova YuA. Lechebnyi patomorfoz poperechnopolosatoi skeletnoi myshechnoi tkani pri zabolevaniyakh arterii nizhnikh konechnostei posle vvedeniya plazmidy, kodiruyushchei VEGF165. Mechnikovskie chteniya-2022. 2022;1(2):79-80. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=49120727>.

26. Percival CJ, Richtsmeier JT. Angiogenesis and intramembranous osteogenesis. *Dev Dyn*. 2013;242(8):909-922. <https://doi.org/10.1002/dvdy.23992>.

27. Rumney RMH, Lanham SA, Kanczler JM, et al. In vivo delivery of VEGF RNA and protein to increase osteogenesis and intraosseous angiogenesis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17745. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53249-4>.

28. Михайлов И. П., Боровкова Н. В., Кудряшова Н. Е., и др. Применение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у неоперабельных пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2021. Т. 180, № 5. С. 85–90. [Mikhailov IP, Borovkova NV, Kudryashova NE, et al. Prim-

eneniye autologichnykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u neoperabel'nykh patsientov s khronicheskoi kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei. Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova. 2021;180(5):85-90. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-5-85-90>.

29. Owens BD, Belmont PJ. Combat orthopedic surgery: lessons learned in Iraq and Afghanistan. SLACK Incorporated, 2011. 328 p. <https://doi.org/10.1515/9781626370203-009>.

30. Paulus N, Jacobs M, Greiner A. Primary and secondary amputation in critical limb ischemia patients: different aspects. *Acta Chirurgica Belgica*. 2012;112(4):251-254. <https://doi.org/10.1080/00015458.2012.11680834>.

31. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0).

32. Бадалов В. И., Самохвалов И. М., Коскин В. С., и др. Хирургическое лечение обширных дефектов мягких тканей конечностей и таза // Медицинский Вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. 2022. Т. 4, № 10. С. 16–23. [Badalov VI, Samokhvalov IM, Koskin VS, et al. Khirurgicheskoe lechenie obshirnykh defektov myagkikh tkanei konechnostei i taza. Meditsinskii Vestnik GVKG im. N. N. Burdenko. 2022;4(10):16-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2022-3-4-16-23>.

33. Самохвалов И. М., Головкин К. П., Бояринцев В. В., и др. Обоснование концепции раннего патогенетического лечения тяжелых ранений и травм // Вестник Российской военной медицинской академии. 2020. Т. 3, № 71. С. 23–28. [Samokhvalov IM, Golovko KP, Boyarintsev VV, et al. Obosnovanie kontseptsii rannego patogeneticheskogo lecheniya tyazhelykh ranenii i travm. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii. 2020;3(71):23-28 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/brmma50526>.

34. Денисов А. В., Бадалов В. И., Крайнюков П. Е., и др. Структура и характер современной боевой хирургической травмы // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 12–20. [Denisov AV, Badalov VI, Krainyukov PE, et al. The structure and nature of modern combat surgical trauma. Voenno-Meditsinskii Zhurnal. 2021;342(9):12-20. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52424/00269050_2021_342_9_12.

35. Самохвалов И. М., Крайнюков П. Е., Трухан А. П., и др. Сравнительное исследование основных характеристик взрывной патологии военного и мирного времени // Московский хирургический журнал. 2021. Т. 4. С. 58–64. [Samokhvalov IM, Krainyukov PE, Trukhan AP, et al. Sravnitel'noe issledovanie osnovnykh kharakteristik vzryvnoi patologii voennogo i mirnogo vremeni. Moskovskii Khirurgicheskii Zhurnal. 2021;(4):58-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-58-64>.

36. Самохвалов И. М., Крюков Е. В., Маркевич В. Ю., и др. Военно-полевая хирургия в 2031 году // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 4–11. [Samokhvalov IM, Kryukov EV, Markevich VYu, et al. Voenno-polevaya khirurgiya v 2031 godu. Voenno-Meditsinskii Zhurnal. 2021;342(9):4-11. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52424/00269050_2021_342_9_04.

37. Самохвалов И. М., Гончаров А. В., Чирский В. С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые – резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 3. С. 10–17. [Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirskii VS, et al. «Potentsial'no spasaemye» ranenye - rezerv snizheniya dogospital'noi letal'nosti pri raneniyakh i travmakh. Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2019;20(3):10-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-0-3-10-17>.

38. Blackbourne LH, Baer DG, Eastridge BJ, et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. *Journal of Trauma Acute Care Surgery*. 2012;73(6 Suppl 5):372-377. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182755662>.

39. Тришкин Д. В., Крюков Е. В., Чуприна А. П., и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. [Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. *Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu boevoi khirurgicheskoi travmy*. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=50288647>.

40. Гаврилов Е. К., Зохранов Ф. И., Хубулава Г. Г. Ультразвуковое ангиосканирование в ранней диагностике боевой огнестрельной сосудистой травмы нижних конечностей // *Флебология*. 2023. Т. 17, № 4. С. 320–328. [Gavrilov EK, Zokhranov FI, Khubulava GG. Ul'trazvukovoe angioskanirovanie v rannei diagnostike boevoi ognestrel'noi sosudistoi travmy nizhnikh konechnostei. *Flebologiya*. 2023;17(4):320-328. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/flebo202317041320>.

41. Симакова И. А., Папиташивили В. Г., Аракелян В. С., Хон В. Л. Отдаленные результаты дистальных реконструкций артериального русла у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Научно-практическая конференция сердечно-сосудистых хирургов Москвы*. 2022. С. 32. [Simakova IA, Papitashvili VG, Arakelyan VS, Khon VL. Otdalennye rezul'taty distal'nykh rekonstruktsii arterial'nogo rusla u patsientov s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei. *Nauchno-prakticheskaya konferentsiya serdechno-sosudistyykh khirurgov Moskvy*. 2022: 32. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=50251210>.

42. Shah DM, Darling RC, Chang BB, et al. Long-term results of in situ saphenous vein bypass. *Analysis of 2058 cases*. *Annals of Surgery*. 1995;222(4):438-446; discussion 446-448. <https://doi.org/10.1201/9780429434020-29>.

43. Lancaster RT, Conrad MF, Patel VI, et al. Predictors of early graft failure after infrainguinal bypass surgery: a risk-adjusted analysis from the NSQIP. *European Journal of Vascular et Endovascular Surgery*. 2012;43(5):549-555. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.03.250>.

44. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50(6):1462-1473. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.09.044>.

45. David SK, Sarah BT, David WS, Thomas JW. Predictors and timing of amputations in military lower extremity trauma with arterial injury. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;87(1):172-177. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002185>.

46. Pecoraro AR, Hosfield BD, Li H, et al. *Angiogenesis: a cellular response to traumatic injury*. *Shock*. 2021;55(3):301-310. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001643>.

Информация об авторах

Хасанов Артур Ришатович – адъюнкт Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0003-0763-7194, e-mail: khasartrish@yandex.ru.

Головко Константин Петрович – д-р мед. наук, доцент, начальник Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-1584-1748, e-mail: labws@mail.ru.

Гаврилов Евгений Константинович – д-р мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6653-2320, e-mail: gavrilov_evgeniy@mail.ru.

Глушаков Руслан Иванович – д-р мед. наук, начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru.

Барсук Илья Александрович – адъюнкт Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3728-9966, e-mail: barsuk20220@gmail.com.

Authors information

Khasanov Artur R. – Adjunct, Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0003-0763-7194, e-mail: khasartrish@yandex.ru.

Golovko Konstantin P. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-1584-1748, e-mail: labws@mail.ru.

Gavrilov Evgenii K. – Doctor of Medical Sciences, Lecturer, 1st Department (Advanced Medical Surgery), Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-6653-2320, e-mail: gavrilov_evgeniy@mail.ru.

Glushakov Ruslan I. – Doctor of Medical Sciences, Head, Research Department (Medical and Biological Research), Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru.

Barsuk Ilya A. – Adjunct, Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-3728-9966, e-mail: barsuk20220@gmail.com.

УДК 616.12-005.4-06:616.132.2-007.272
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-20-26

К. В. ЗАВАДОВСКИЙ, В. В. РЯБОВ, Е. В. ВЫШЛОВ,
М. А. СИРОТИНА, А. В. МУХОМЕДЗЯНОВ,
О. В. МОЧУЛА, А. С. КАН, Н. С. ВОРОНКОВ,
А. В. МОЧУЛА, А. С. МАКСИМОВА, Л. Н. МАСЛОВ

Микроваскулярные повреждения и внутримиекардиальные кровоизлияния при ишемии/реперфузии сердца.

Анализ клинических и экспериментальных данных

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а
E-mail: sirotina_maria@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.04.24 г.; принята к печати 17.12.24 г.

Резюме

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) до сих пор остается одной из основных причин смертности трудоспособного населения. В его развитии существенную роль играют такие патофизиологические изменения как микроваскулярная обструкция (МВО), микроваскулярное повреждение сердца (МПС) и внутримиекардиальные кровоизлияния (ВМК). ВМК ассоциированы с увеличением размера инфаркта и сократительной дисфункцией. ВМК предшествуют возникновению неблагоприятного ремоделирования сердца и сопровождаются воспалением. Экспериментальные исследования показывают, что ВМК происходят после реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии, и их размер зависит от продолжительности ишемии. ВМК сопровождаются сократительной дисфункцией и неблагоприятным ремоделированием сердца. Наиболее вероятной причиной ВМК является МПС. МПС сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов в миокарде и плазме крови, а также снижением содержания белков плотных контактов в эндотелиальных клетках коронарных сосудов. Однако нет убедительных доказательств того, что провоспалительные цитокины вызывают МПС. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов и МПС может быть двумя независимыми процессами. В этом обзоре мы анализируем клинко-экспериментальные данные о внутримиекардиальных кровоизлияниях и микроваскулярных повреждениях сердца при ишемии/реперфузии сердца.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, микроваскулярное повреждение сердца, внутримиекардиальное кровоизлияние, неблагоприятное ремоделирование, провоспалительные цитокины

Для цитирования: Завадовский К. В., Рябов В. В., Вышлов Е. В., Сиротина М. А., Мухомедзянов А. В., Мочула О. В., Кан А. С., Воронков Н. С., Мочула А. В., Максимова А. С., Маслов Л. Н. Микроваскулярные повреждения и внутримиекардиальные кровоизлияния при ишемии/реперфузии сердца. Анализ клинических и экспериментальных данных. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):20–26. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-20-26>.

UDC 616.12-005.4-06:616.132.2-007.272
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-20-26

K. V. ZAVADOVSKY, V. V. RYABOV, E. V. VYSHLOV,
M. A. SIROTINA, A. V. MUKHOMEDZIANOV,
O. V. MOCHULA, A. S. KAN, N. S. VORONKOV,
A. V. MOCHULA, A. S. MAKSIMOVA, L. N. MASLOV

Microvascular Injury and Intramyocardial Hemorrhage in Cardiac Ischemia/Reperfusion. Analysis of Clinical and Experimental Data

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012
E-mail: sirotina_maria@mail.ru

Received 19.04.24; accepted 17.12.24

Summary

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main reasons of death and disability worldwide. The pathophysiological changes such as microvascular obstruction (MVO), cardiac microvascular injury (CMI), and intramyocardial haemorrhage (IMH)

play an essential role in its development. IMH is associated with larger infarct size and contractile dysfunction. IMH precedes the occurrence of adverse remodeling. IMH is accompanied by inflammation. Experimental studies demonstrate that the appearance of IMH occurs after recanalization of the infarct-related artery and its size depends on the duration of ischemia. IMH is accompanied by contractile dysfunction and adverse remodeling of the heart. The most likely cause of IMH is CMI. CMI is accompanied by an increase in the myocardial and plasma proinflammatory cytokine levels and also the downregulation of tight junction proteins in cardiac vascular endothelial cells. However, there is no convincing evidence that proinflammatory cytokines trigger CMI. An increase in the proinflammatory cytokine and CMI can be two independent processes. In this review, we analyse clinical and experimental data on intramyocardial haemorrhage and cardiac microvascular injury during cardiac ischaemia/reperfusion.

Keywords: *acute myocardial infarction, cardiac microvascular injury, intramyocardial hemorrhage, adverse remodeling, proinflammatory cytokines*

For citation: Zavodovsky K. V., Ryabov V. V., Vyshlov E. V., Sirotina M. A., Mukhomedzyanov A. V., Mochula O. V., Kan A. S., Voronkov N. S., Mochula A. V., Maksimova A. S., Maslov L. N. Microvascular Injury and Intramyocardial Hemorrhage in Cardiac Ischemia/Reperfusion. Analysis of Clinical and Experimental Data. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(2):20–26. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-20-26>.

Введение

Несмотря на значительные успехи в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), достигнутые за последние 40 лет, госпитальная смертность при этом заболевании остается высокой [1, 2]. Одной из важных проблем в клинике ОИМ является развитие микроваскулярной обструкции (МВО) и внутримиекардиальных кровоизлияний (ВМК), которые существенно ухудшают прогноз [3–6].

Патогенез МВО и ВМК тесно взаимосвязан: повреждение эндотелиальных клеток играет ключевую роль в развитии обоих процессов [4, 7]. Эти осложнения могут способствовать неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца, что подчеркивает важность их изучения и поиска методов профилактики [4, 8].

Клинические данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ОИМ и МВО в течение двух лет после инфаркта неблагоприятные сердечно-сосудистые события развиваются чаще, чем у больных без МВО [9]. Основными факторами, определяющими тяжесть МВО, являются продолжительность ишемии миокарда и размер инфаркта [10–15]. Например, при ИМпСТ с проведенным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и трехчасовой ишемией МВО выявлялась у 59 % пациентов, а при длительности ишемии 4–6 часов – уже у 72 % [14]. Таким образом, дальнейшее исследование механизмов развития МВО и ВМК, а также разработка стратегий их предотвращения остаются актуальными задачами современной кардиологии.

Поиск литературных источников осуществлялся в электронных библиографических базах биомедицинских исследований PubMed и Scopus.

Цель статьи – анализ клинко-экспериментальных данных о внутримиекардиальных кровоизлияниях и микроваскулярных повреждениях сердца при ишемии/реперфузии сердца.

Клинические данные

Сорока пяти пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и ЧКВ была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца через неделю после ОИМ [16]. ВМК были обнаружены у 22 (49 %) пациентов. Пациенты с ВМК имели больший размер инфаркта, большую площадь МВО после ЧКВ, больший конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), больший конеч-

но-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ) и более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Исследователи из Шанхая (Китай) изучали влияние МВО и ВМК на изменение характеристик сегмента ST у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [17]. Пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с МВО(–)/ВМК(–), с МВО(+)/ВМК(–) и МВО(+)/ВМК(+). Было обнаружено, что у группы с МВО(+)/ВМК(+) наблюдаются наибольшие значения суммарного и максимального подъема сегмента ST в сравнении с другими группами пациентов. D. Carrick et al. провели исследование пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, которым была проведена магнитно-резонансная томография сердца через 2 дня и 6 месяцев после инфаркта миокарда [18]. Исследователи разделили пациентов на 3 группы: в первую группу вошли пациенты с МВО(–)/ВМК(–), во вторую – с МВО(+)/ВМК(–) и в третью – с МВО(+)/ВМК(+). ВМК были обнаружены через 2 дня после ОИМ. Появление ВМК было ассоциировано с размером инфаркта, снижением ФВЛЖ, увеличением КСОЛЖ, воспалением (было увеличено количество лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов) и неблагоприятным ремоделированием. Однако исследователи не смогли обнаружить связи между ВМК и уровнем С-реактивного белка (СРБ) в крови. Было обнаружено, что ВМК более тесно связаны с неблагоприятными исходами у пациентов, чем МВО [18]. Изолированные ВМК без МВО наблюдались у 15 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [19]. Сочетание ВМК и МВО было обнаружено у 37 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ. Эти данные продемонстрировали, что воспаление может быть вовлечено в патогенез ВМК. Появление комбинации МВО и ВМК связано с увеличением размера инфаркта и сократительной дисфункцией. Следовательно, МВО и ВМК усугубляют течение ОИМ.

R. Amier et al. провели многоцентровое наблюдательное когортное исследование с участием пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [20]. МРТ сердца проводили через $5,5 \pm 1,8$ дня после ЧКВ. ВМК были обнаружены у 54 % пациентов. ВМК сочетались с более крупным размером инфаркта, большей площадью МВО, большим КСОЛЖ и более низкой фракцией левого желудочка. Частота появлений ВМК достигла максимума через 7 дней после ЧКВ. Площадь МВО положительно коррелировала с размером ВМК у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [14]. ВМК обнаруживали у 22–27 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ

[10, 11]. Однако обычно приводятся более высокие значения. ВМК наблюдались у 29 % женщин с ИМпСТ+ЧКВ и у 45 % мужчин с ИМпСТ+ЧКВ [21]. Сообщалось, что частота ВМК составляет 42–57 % у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [22–29]. Эти данные показывают, что ВМК является частым явлением у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, наблюдаемым в 42–57 % случаев.

Появление ВМК предшествует возникновению нежелательных кардиоваскулярных событий. ВМК у пациентов с ИМпСТ связаны с неблагоприятным ремоделированием сердца [30–32]. По данным S. Reinstadler et al., нежелательные кардиоваскулярные события (НКС) в течение 12 месяцев после ОИМ возникают у 7,2 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [21]. НКС чаще встречались у пациентов с ВМК, чем у пациентов без ВМК. НКС чаще встречались у пациентов с ВМК, чем у пациентов без ВМК.

Что может стать триггером для ВМК? Появление ВМК связано с размером инфаркта [6, 8] и лечением ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa [20]. В исследовании T-TIME (Trial of low-dose adjunctive alteplase during primary PCI) пациентам с ИМпСТ интракоронарно вводили альтеплазу во время ЧКВ [10]. Исследователи из Великобритании выявили, что альтеплаза увеличивает частоту появления МВО по сравнению с плацебо на 75 % [10]. По данным D. Carrick et al., ВМК сопровождается увеличением количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов в крови [18]. Однако исследователи не использовали лечение противовоспалительными препаратами, поэтому нельзя утверждать, что воспаление является триггером МВО и ВМК. По данным T. Vochaton et al., у пациентов с ИМпСТ, поступивших в стационар в течение 4–24 ч, при наличии ВМК наблюдается увеличение числа нейтрофилов по сравнению с пациентами с ИМпСТ без ВМК [33]. Количество нейтрофилов было увеличено в течение 4–24 ч после поступления в стационар у пациентов с ВМК по сравнению с пациентами без ВМК. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови у больных с ВМК повышался только через 24 ч после поступления. Концентрация СРБ в плазме крови была увеличена через 24 ч после госпитализации по сравнению с пациентами без ВМК. Это увеличение продолжалось в течение первой недели после ЧКВ [33]. Эти данные показывают, что нейтрофилы, СРБ и ИЛ-6 могут участвовать в патогенезе ВМК. Основным недостаток данной работы заключается в том, что группа пациентов слишком мала (общее количество больных – 20).

C. Tiller et al. провели исследование с участием пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [34]. Концентрацию ИЛ-6 в плазме измеряли на 2-й день после ЧКВ. МРТ проводилась на 4-е сутки после госпитализации. Пациенты с концентрацией ИЛ-6 в плазме ≥ 17 нг/л имели более низкую ФВЛЖ, больший размер инфаркта, большую площадь МВО и большую частоту появления ВМК ($P < 0,001$). Следовательно, высокий уровень циркулирующего ИЛ-6 сопровождается МВО и ВМК.

Таким образом, ВМК наблюдаются у 42–57 % пациентов с ИМпСТ и ЧКВ. ВМК способствует неблагоприятному постинфарктному ремоделированию

сердца и НКС. Появление ВМК связано с большими размерами инфаркта, большей площадью МВО, лечением ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa и интракоронарным введением альтеплазы. Возникновение ВМК сопровождается воспалением. Однако остается неясным, является ли воспаление триггером или следствием ВМК.

Экспериментальные данные

У собак выполняли окклюзию коронарной артерии (ОКА) в течение 1, 3, 5 и 7 ч без реперфузии [35]. Остальных собак подвергали ОКА в течение 1, 3, 5 и 7 ч с реперфузией (30 мин). ВМК были обнаружены только у собак с реперфузией после ОКА (3–7 ч). Следовательно, для развития ВМК необходимы длительная ОКА и реперфузия. Свиньям проводили ОКА (75 мин) и реперфузию [36]. МРТ выполняли через 7 дней после ОКА. МВО и ВМГ были обнаружены у 75 % свиней. Соотношение «размер инфаркта/область риска» (РИ/ОР) составило 57 %, размера МВО к площади инфаркта – 35 %, размера ВМК к площади инфаркта – 53 %. У крыс выполняли ОКА (60 мин) и реперфузию (48 ч) [37]. МРТ проводили через 48 ч после ОКА. ВМК были обнаружены у 70 % крыс. Свиньям проводили ОКА (65 мин) и реперфузию [38]. ВМК были обнаружены у 46 % животных. Крысам проводили ОКА (30 мин или 90 мин) и реперфузию (24 ч) [39]. Большой размер ВМК был обнаружен с помощью МРТ только у крыс с 90-минутной ишемией. Размер ВМК составлял 0,4 % от ЛЖ у животных с 30-минутной ишемией, а ВМК – 9 % от ЛЖ у животных с 90-минутной ишемией. Следовательно, длительная ишемия способствует увеличению площади ВМК.

Другое исследование выполнялось на свиньях с ОКА (45 мин) и реперфузией [40]. МРТ проводили в 1-й день, 1-ю и 4-ю неделю после ОКА. Размер инфаркта был больше у свиней с ВМК, чем у животных без ВМК. Сократительная дисфункция наблюдалась только у свиней с ВМК. Кардиофиброз развивался преимущественно у животных с ВМК. Был сделан вывод, что ВМК зависит от размера инфаркта. Исследователи предположили, что ВМК способствует появлению сократительной дисфункции и неблагоприятному ремоделированию сердца.

Каков механизм развития ВМК? Показано, что интракоронарное введение коллагеназы свиньям с ОКА и реперфузия способствуют появлению ВМК [41]. Коллагеназу обычно используют для дезинтеграции миокарда и выделения из него клеток. По-видимому, коллагеназа повреждала микрососуды сердца и способствовала развитию ВМК. Эти данные косвенно продемонстрировали, что повреждение микрососудов способствует возникновению ВМК. Показано, что размер инфаркта является независимым предиктором размера ВМК у крыс с ОКА (60 мин) и реперфузией (48 ч) [42].

Таким образом, ВМК развиваются после реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии, и их размер зависит от продолжительности ишемии. ВМК сопровождаются сократительной дисфункцией

и неблагоприятным ремоделированием сердца. Наиболее вероятной причиной ВМК является повреждение микрососудов.

Микроваскулярное повреждение сердца при ишемии/реперфузии сердца

Исследователь из США, выполняя эксперимент на свиньях с ОКА (30, 60 и 90 мин) и реперфузией, установил, что микрососудистая проницаемость (МП) прогрессивно возрастает с увеличением продолжительности ишемии и реперфузии [43]. Показано, что ОКА (45 мин) и реперфузия вызывают повреждение гликокаликса коронарных артериол у мышей [44]. Изолированное сердце крысы подвергалось 30-минутной, 90-минутной или 30-минутной ишемии с последующей 60-минутной реперфузией [45]. 90-минутная ишемия вызывала минимальное повреждение коронарных микрососудов. Напротив, 30-минутная ишемия с последующей 60-минутной реперфузией привели к массивному микроваскулярному повреждению. Исследователи предположили, что реперфузия играет ключевую роль в микроваскулярном повреждении. Эти данные демонстрируют, что микрососудистое повреждение сердца (МПС) может развиваться без участия циркулирующих лейкоцитов и провоспалительных цитокинов крови. Крыс подвергали ОКА (60 мин) и реперфузии (6 ч) [46]. И/Р-индуцированную проницаемость коронарных микрососудов выявляли путем экстравазации альбумина. Мышам проводили ОКА (45 мин) и реперфузию [46]. И/Р вызывала повышение проницаемости микрососудов сердца.

Х.-М. Gao et al. в исследовании на мышах с коронароокклюзией (1 ч) и реперфузией (24 ч) обнаружили, что ишемия/реперфузия (1/24 ч) увеличивает МП примерно в 100 раз в области риска [47]. МП ассоциировалась с увеличением в миокарде содержания провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (МХБ-1). Концентрация ИЛ-6 и TNF- α в плазме также увеличивалась. Эти данные показали, что МП была ассоциирована с увеличением содержания провоспалительных цитокинов в ткани миокарда и крови. Предварительное введение полипептида релаксина (50 мкг/кг) уменьшало размер инфаркта и МПС, снижало уровень провоспалительных цитокинов в миокарде и плазме крови [47]. Таким образом, кардиопротекторное действие релаксина сопровождается его противовоспалительным действием. ОКА (45 мин) и реперфузия (24 ч) вызывали повреждение микрососудов сердца, апоптоз эндотелиальных клеток и повреждение митохондрий в эндотелиальных клетках у мышей [35, 36]. Это повреждение сопровождалось увеличением уровней мРНК ИЛ-6, МХБ-1 и ФНО- α в ткани миокарда.

Эти данные продемонстрировали, что реперфузия играет ключевую роль в МПС. Воспаление имеет важное значение в реперфузионном повреждении сердца [48], поэтому можно предположить, что воспаление провоцирует ВМК. МПС связано с увеличением уровня провоспалительных цитокинов в миокарде и плазме. МПС может развиваться без

участия циркулирующих лейкоцитов и провоспалительных цитокинов крови.

Заключение

ВМК – распространенная патология, которая наблюдается у 42–57 % пациентов с ИМпST и ЧКВ. Появление ВМК сопровождается воспалением. ВМК ассоциированы с размером инфаркта, сократительной дисфункцией и продолжительностью ишемии. ВМК способствуют неблагоприятному постинфарктному ремоделированию сердца и НКС. Интракоронарная тромболитическая терапия может способствовать возникновению ВМК. Исследования на животных показали, что ВМК происходят после реваскуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии, и их размер зависит от продолжительности ишемии и МПС. ВМК способствуют возникновению сократительной дисфункции и неблагоприятному ремоделированию. Внутримиекардиальное кровоизлияние сопровождается увеличением количества провоспалительных цитокинов в миокарде и плазме крови. МПС может формироваться без участия циркулирующих лейкоцитов и провоспалительных цитокинов плазмы крови.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Currey EM, Falconer N, Isoardi KZ, Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2024;75:98-110. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.10.020>.
2. Ashraf S, Farooq U, Shahbaz A, et al. Factors Responsible for Worse Outcomes in STEMI Patients With Early vs Delayed Treatment Presenting in a Tertiary Care Center in a Third World Country. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49:102049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>.
3. Vyshlov EV, Alexeeva YA, Ussov WY, et al. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37:36-46. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>.
4. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Popov SV, et al. A historical literature review of coronary microvascular obstruction and intra-myocardial hemorrhage as functional/structural phenomena. *J Biomed Res.* 2023;37:281-302. <https://doi.org/10.7555/JBR.37.20230021>.
5. Panteleev OO, Ryabov VV. Cardiogenic shock: What's new? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;36:45-51. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51>.
6. Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Шишкевич А. Н., и др. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 2: феномен невосстановленного коронарного кровотока, или феномен no-reflow (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20. С. 4–10. [Khbulava GG, Kozlov KL, Shishkevich AN, et al. Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 2: no-reflow phenomenon (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation.*

2021;20(3):4-10. (In Russ.)). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-3-4-10>.

7. Ota S, Nishiguchi T, Taruya A, et al. Hyperglycemia and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol*. 2022;80:456-61. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.06.003>.

8. Ferré-Vallverdú M, Sánchez-Lacuesta E, Plaza-López D, et al. Prognostic value and clinical predictors of intramyocardial hemorrhage measured by CMR T2* sequences in STEMI. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:1735-44. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02142-7>.

9. Rossington JA, Sol E, Masoura K, et al. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart*. 2020;7:e001215. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001215>.

10. Maznyczka AM, McCartney P, Duklas P, et al. Effect of coronary flow on intracoronary alteplase: a prespecified analysis from a randomised trial. *Heart*. 2021;heartjnl-2020-317828. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317828>.

11. Maznyczka AM, McCartney PJ, Oldroyd KG, et al. Effects of Intracoronary Alteplase on Microvascular Function in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014066. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014066>.

12. Bonfig NL, Soukup CR, Shah AA, et al. Circadian dependence of microvascular obstruction during ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2022;366:25-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.012>.

13. Holzknecht M, Tiller C, Reindl M, et al. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021;338:30-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.023>.

14. Ma M, Diao K-Y, Yang Z-G, et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): An observational cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11617. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011617>.

15. Tarantini G, Razzolini R, Cacciavillani L, et al. Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2006;98:1033-40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.022>.

16. Beek AM, Nijveldt R, van Rossum AC. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:49-55. <https://doi.org/10.1007/s10554-009-9499-1>.

17. Ding S, Li Z, Ge H, Qiao Z-Q, Chen Y-L, Andong A-L, et al. Impact of Early ST-Segment Changes on Cardiac Magnetic Resonance-Verified Intramyocardial Haemorrhage and Microvascular Obstruction in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1438. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001438>.

18. Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004148. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004148>.

19. Alekseeva YV, Vyshlov EV, Pavlyukova EN, et al. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61:23-31. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500>.

20. Amier RP, Tijssen RYG, Teunissen PFA, et al. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperused ST-

Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005651. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005651>.

21. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:138-46. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej101>.

22. Maznyczka AM, Carrick D, Carberry J, et al. Sex-based associations with microvascular injury and outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Open Heart*. 2019;6:e000979. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000979>.

23. Masci P-G, Pavon AG, Muller O, et al. Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperused ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:50. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0474-7>.

24. Yew SN, Carrick D, Corcoran D, et al. Coronary Thrombolysis Waveforms After Acute Reperused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognosis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008957. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008957>.

25. Lim K, Yang JH, Hahn J-Y, et al. Impact of Natural Mild Hypothermia in the Early Phase of ST-Elevation Myocardial Infarction: Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26:175-85. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2018.26.e21>.

26. Haig C, Carrick D, Carberry J, et al. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Pathophysiological Insights. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:993-1003. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.05.022>.

27. Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, et al. Left ventricular functional recovery of infarcted and remote myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction (METOCARD-CNIC randomized clinical trial sub-study). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22:44. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00638-8>.

28. Lechner I, Reindl M, Tiller C, et al. Temporal Trends in Infarct Severity Outcomes in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e028932. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028932>.

29. Lechner I, Reindl M, Stiermaier T, et al. Clinical Outcomes Associated With Various Microvascular Injury Patterns Identified by CMR After STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:2052-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.408>.

30. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Residual Myocardial Iron Following Intramyocardial Hemorrhage During the Convalescent Phase of Reperused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Adverse Left Ventricular Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004940. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004940>.

31. Bodi V, Gavara J, Lopez-Lereu MP, et al. Impact of Persistent Microvascular Obstruction Late After STEMI on Adverse LV Remodeling: A CMR Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16:919-30. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.01.021>.

32. Troger F, Pamminger M, Poskaite P, et al. Clinical Impact of Persistent Microvascular Obstruction in CMR After Reperused STEMI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2025:e017645. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.124.017645>.

33. Bochaton T, Lassus J, Paccalet A, et al. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS One*. 2021;16:e0245684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245684>.

34. Tiller C, Reindl M, Holzknicht M, et al. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11:113-23. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab110>.

35. Fukuyama T, Sobel BE, Roberts R. Microvascular deterioration: implications for reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1984;18:310-20. <https://doi.org/10.1093/cvr/18.5.310>.

36. Robbers LFHJ, Eerenberg ES, Teunissen PFA, et al. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur Heart J*. 2013;34:2346-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi100>.

37. Chen W, Zhang B, Xia R, et al. T2 mapping at 7T MRI can quantitatively assess intramyocardial hemorrhage in rats with acute reperfused myocardial infarction in vivo. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44:194-203. <https://doi.org/10.1002/jmri.25145>.

38. Hansen ESS, Pedersen SF, Pedersen SB, et al. Cardiovascular MR T2-STIR imaging does not discriminate between intramyocardial haemorrhage and microvascular obstruction during the subacute phase of a reperfused myocardial infarction. *Open Heart*. 2016;3:e000346. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000346>.

39. Nair AR, Johnson EA, Yang H-J, et al. Reperfused hemorrhagic myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2020;15:e0243207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243207>.

40. Assimopoulos S, Shie N, Ramanan V, et al. Hemorrhage promotes chronic adverse remodeling in acute myocardial infarction: a T1, T2 and BOLD study. *NMR Biomed*. 2021;34:e4404. <https://doi.org/10.1002/nbm.4404>.

41. Ghugre NR, Pop M, Thomas R, et al. Hemorrhage promotes inflammation and myocardial damage following acute myocardial infarction: insights from a novel preclinical model and cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:50. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0361-7>.

42. Xia R, Zhu T, Zhang Y, et al. Myocardial infarction size as an independent predictor of intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial ischaemic rats. *Eur J Med Res*. 2022;27:220. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00834-5>.

43. Ritman EL. Computed tomography evaluation of regional increases in microvascular permeability after reperfusion of locally ischemic myocardium in intact pigs. *Acad Radiol*. 1995;2:952-8. [https://doi.org/10.1016/s1076-6332\(05\)80694-4](https://doi.org/10.1016/s1076-6332(05)80694-4).

44. Platts SH, Linden J, Duling BR. Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H2360-2367. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00899.2002>.

45. Hollander MR, de Waard GA, Konijnenberg LSF, et al. Dissecting the Effects of Ischemia and Reperfusion on the Coronary Microcirculation in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11:e0157233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157233>.

46. Liu Y, Hu Y, Xiong J, Zeng X. Overexpression of Activating Transcription Factor 3 Alleviates Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Front Pharmacol*. 2021;12:598959. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.598959>.

47. Gao X-M, Su Y, Moore S, et al. Relaxin mitigates microvascular damage and inflammation following cardiac ischemia-reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2019;114:30. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0739-9>.

48. Maslov LN, Popov SV, Mukhomedyanov AV, et al. Reperfusion Cardiac Injury: Receptors and the Signaling Mechanisms. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18:63-79. <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220413121730>.

Информация об авторах

Завадовский Константин Валерьевич – д-р мед. наук, зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-1513-8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по клинической работе, зав. отделением неотложной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-4358-7329, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Вышков Евгений Викторович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-3699-4807, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Сиротина Мария Александровна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-4502-0836, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0003-1808-556X, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Мочула Ольга Витальевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-7502-7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com.

Кан Артур Семенович – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com.

Воронков Никита Сергеевич – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-5261-8062, e-mail: nikls.voronkov@gmail.com.

Мочула Андрей Викторович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0003-0883-466X, e-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Максимова Александра Сергеевна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-4871-3283, e-mail: asmaximova@yandex.ru.

Маслов Леонид Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Authors information

Zavadovsky Konstantin V. – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1513-8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru.

Ryabov Vyacheslav V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Services; Head, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4358-7329, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Vyshlov Evgeny V. – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-3699-4807, e-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Siroтина Maria A. – Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4502-0836, e-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Mukhomedzyanov Alexander V. – Cand. (PhD) Sc. (Med.), Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-1808-556X, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Mochula Olga V. – Cand. (PhD) Sc. (Med.), Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-7502-7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com.

Kan Artur S. – Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of

Sciences, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com.

Voronkov Nikita S. – Cand. (PhD) Sc. (Biology), Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5261-8062, e-mail: niks.voronkov@gmail.com.

Mochula Andrey V. – Cand. (PhD) Sc. (Med.), Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0883-466X, e-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Maksimova Alexandra S. – Cand. (PhD) Sc. (Med.), Junior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4871-3283, e-mail: asmaximova@yandex.ru.

Maslov Leonid N. – Dr. (PhD) Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

А. К. БАЗУНОВ¹, А. В. БИРЮКОВ¹, А. Ю. ПЕЛИПАСЬ¹,
Г. Г. ХУБУЛАВА¹, А. А. ФУРГАЛ², М. С. АННАЕВ²

Непосредственные результаты оценки эффективности модифицированной методики провизионного стентирования бифуркационных поражений коронарных артерий

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

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

E-mail: bazunovak@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 19.11.24 г.; принята к печати 28.02.25 г.

Резюме

Введение. Стентирование бифуркационных поражений коронарных артерий – актуальная проблема интервенционной кардиологии, требующая постоянной адаптации к современным техническим достижениям и к потребностям пациентов. Оптимизированные методы лечения должны учитывать морфологические особенности, потенциал образования бляшек в главном сосуде и в боковой ветви, обеспечивать долгосрочную эффективность и низкий риск рестеноза в отдаленном периоде. **Цель** – оценить непосредственные результаты хирургического лечения бифуркационных поражений коронарных артерий с использованием модифицированной методики провизионного стентирования. **Материалы и методы.** В трех группах пациентов с бифуркационными поражениями коронарных артерий проведено provisional-стентирование по классическим общепринятым методикам (дилатация боковой ветви с проксимальной оптимизацией в первой группе и kissing-дилатация с проксимальной оптимизацией во второй) и применена модифицированная методика – локальная постдилатация ячейки стента с проксимальной оптимизацией в третьей группе. После операции были проведены ОКТ-контроль, анализ стационарных осложнений и следующих параметров: стеноз основной и боковой ветвей (ОКТ ОВ и БВ, %); диаметр основной ветви (мм); мальпозиция страт стентов (%). **Результаты.** При сравнении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде (МАСЕ), ангиографического успеха в ОВ и БВ, преддилатации ОВ, перехода на двустентовую методику, а также количества стентов и проводников, использованных во время вмешательства, не выявлено статистически значимых различий в сравниваемых группах. Однако при использовании модифицированной методики наблюдалась тенденция к сокращению времени рентгеновского излучения ($p=0,37$), снижению количества использованных баллонных катетеров ($p=0,55$), а также уменьшению процента мальпозированных страт ($p=0,31$) по результатам ОКТ-контроля в сравнении с классическими методиками. **Заключение.** Предлагаемая модифицированная методика провизионного стентирования бифуркационных поражений коронарных артерий сопоставима по эффективности и применимости с классическими, общепринятыми методиками provisional-стентирования, а также демонстрирует простоту внедрения и безопасность в среднесрочной перспективе. Методика показывает лучшую геометрию стентированного участка необифуркации, позволяет снизить риск тромбоза в раннем послеоперационном периоде за счет полного и оптимального прилегания стента к артерии.

Ключевые слова: бифуркационные поражения, коронарные артерии, стентирование, проксимальная оптимизация, kissing-дилатация, provisional-стентирование, постдилатация ячейки стента

Для цитирования: Базунов А. К., Бирюков А. В., Пелипась А. Ю., Хубулава Г. Г., Фургал А. А., Аннаев М. С. Непосредственные результаты оценки эффективности модифицированной методики провизионного стентирования бифуркационных поражений коронарных артерий. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):27–34. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-27-34>.

A. K. BAZUNOV¹, A. V. BIRYUKOV¹, A. Yu. PELIPAS¹,
G. G. KHUBULAVA¹, A. A. FURGAL², M. S. ANNAEV²

Immediate Results of the Evaluation of the Effectiveness of the Modified Technique for Provisional Stenting of Bifurcation Lesions of Coronary Arteries

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

10, o. Russkij, p. Ayaks, Vladivostok, Russia, 690922

E-mail: bazunovak@yandex.ru

Received 19.11.24; accepted 28.02.25

Summary

Introduction. Stenting of bifurcation lesions of the coronary arteries is a pressing issue in interventional cardiology that requires constant adaptation to modern technical advances and patient needs. Optimized treatment methods should take into account morphological features, the potential for plaque formation in the main vessel and in the side branch; ensure long-term efficacy and a low risk of restenosis in the distant period. **Objective.** To evaluate the immediate results of surgical treatment of bifurcation lesions of the coronary arteries using a modified provisional stenting technique. **Materials and methods.** In three groups of patients with bifurcation lesions of the coronary arteries, provisional stenting was performed using classical generally accepted techniques (side branch dilation with proximal optimization in the first group and kissing dilation with proximal optimization in the second) and a modified technique i. e. local post-dilation of the stent cell with proximal optimization was used in the third group. After the surgery, we performed OCT control, analyzed in-hospital complications and the following parameters: stenosis of the main and side branches (OCT MB and SB, %); diameter of the main branch (mm); malposition of stent struts (%). **Results.** When comparing the frequency of major adverse cardiovascular events (MACE), angiographic success in MB and SB, MB predilation, transition to a two-stent technique, as well as the number of stents and guidewires used during the intervention, no statistically significant differences were found in the compared groups. However, when using the modified technique, there was a tendency to reduce the time of X-ray radiation ($p=0.37$) and the number of balloon catheters used ($p=0.55$), as well as a decrease in the percentage of malpositioned struts ($p=0.31$) according to the results of OCT control in comparison with classical techniques. **Conclusion.** The proposed modified technique of provisional stenting of bifurcation lesions of the coronary arteries is comparable in efficiency and applicability with classical, generally accepted methods of provisional stenting, and also demonstrates ease of implementation and safety in the medium term. The technique demonstrates better geometry of the stented section of neobifurcation; it allows to reduce the risk of thrombosis in the early postoperative period due to complete and optimal adhesion of the stent to the artery.

Key words: bifurcation lesions, coronary arteries, stenting, proximal optimization, kissing dilation, provisional stenting, stent cell post-dilation

For citation: Bazunov A. K., Biryukov A. V., Pelipas A. Yu., Khubulava G. G., Furgal A. A., Annaev M. S. Immediate Results of the Evaluation of the Effectiveness of the Modified Technique for Provisional Stenting of Bifurcation Lesions of Coronary Arteries. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(2):27–34. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-27-34>.

Введение

На протяжении многих лет болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию в структуре общей смертности [1]. Более 45 % летальных случаев, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [2]. Известно, что бифуркационные поражения составляют 15–20 % атеросклеротических поражений коронарного русла [3]. Гидродинамическая природа бифуркационных артерий опосредует их восприимчивость к образованию атеросклеротических бляшек, а большой диапазон вариаций анатомических характеристик бифуркаций требует индивидуального подхода к их хирургическому лечению [4].

Стентирование бифуркационных поражений коронарных артерий – это существенная проблема в области интервенционной кардиологии, которая требует постоянной адаптации к современным техническим достижениям и к потребностям пациентов.

Новые методы лечения должны учитывать морфологические особенности: просветы проксимального и дистального сегментов основной ветви (ОВ), диаметр устья боковой ветви (БВ) и угол ее отхождения, просвет проксимального сегмента боковой ветви, потенциал образования бляшек как в главном сосуде, так и в боковой ветви, а также обеспечивать долгосрочную эффективность и низкий риск рестеноза в отдаленном периоде [3].

В настоящее время разработано множество техник бифуркационного стентирования, каждая из которых имеет свои преимущества и направлена на достижение оптимального результата реваскуляризации [4].

Стратегия provisional-стентирования по-прежнему остается доминирующей техникой для лечения большинства поражений коронарной бифуркации, поскольку систематическое использование более сложных методик не продемонстрировало улучшения клинических результатов [5]. Кроме того, простая

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients

Параметр	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)
Возраст (сред./диапазон лет)	61,1/52–68	60,5/52–69	61,1/54–68
Женский пол	8 (26,6 %)	9 (30 %)	9 (30 %)
Мужской пол	22 (73,3)	21 (70 %)	21 (70 %)
Сахарный диабет	11(36,6 %)	9 (30 %)	8 (26,6 %)
Гипертоническая болезнь	29 (96,6 %)	29 (96,6 %)	29 (96,6 %)
Фибрилляция предсердий	5 (16,6 %)	6 (20 %)	6 (20 %)
Хроническая болезнь почек	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	5 (16,6 %)
Постинфарктный кардиосклероз	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)	7 (23,3 %)
Поражения периферических артерий	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)
Поражение церебральных артерий	4 (15,4 %)	5 (16,6 %)	6 (20 %)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	8 (26,6 %)	6 (2,6 %)	7 (23,3 %)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	3 (10 %)	3 (10 %)	2 (6,6 %)
Сердечная недостаточность (ФК-2)	15 (50 %)	14 (46,6 %)	15 (50 %)
Сердечная недостаточность (ФК-3)	9 (30 %)	10 (33,3 %)	11 (36,6 %)
Сердечная недостаточность (ФК-4)	2 (6,6 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)
Курение	16 (53,3 %)	11 (36,6 %)	12 (40 %)
СКФ мл/мин/1,73м ² (сред.)	66,2	68,4	67,5
ФВ ЛЖ/% (сред.)	61,05	60,7	60,1

Примечание: ФК – функциональный класс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

стратегия provisional-стентирования часто обуславливает сокращение длительности вмешательства [4]. Стратегия provisional-стентирования включает проведение двух проводников в ОВ и БВ с последующим первичным стентированием основной ветви (более труднодоступной), при этом проводник в БВ может служить маркером при ее окклюзии после имплантации стента [6]. Следующим этапом выполняют перезаведение проводника в боковую ветвь посредством минимальных вращательных движений во избежание перекрута проводников. Стентирование боковой ветви при provisional-стентировании может быть реализовано различными методами (Т-стентирование, ТАР-стентирование и др.) [4]. В ряде случаев может потребоваться переход на двухстентовую методику (Crush, Cullote) [7].

Постдилатация проксимального сегмента основного сосуда при стентировании коронарной бифуркации известна как метод проксимальной оптимизации (РОТ). Данная техника восстанавливает фрактальную геометрию коронарной бифуркации и играет важную роль в достижении наилучших клинических результатов без ущерба для боковых ветвей [8]. Рутинное применение в клинической практике проксимальной оптимизации позволяет адекватно расширить стент проксимальнее отхождения боковой ветви, облегчает повторное прохождение боковой ветви и снижает риск

случайного аблюминального проведения проводника [9]. Помимо этого, использование проксимальной оптимизации в качестве последнего шага после дилатации боковой ветви или kissing-дилатации (окончательная проксимальная оптимизация) в настоящее время также широко пропагандируется, несмотря на ограниченные клинические данные [10, 11].

P. Mortier и коллеги предпринимали попытки оптимизировать процедуру provisional-стентирования магистральных сосудов с kissing-дилатацией путем компьютерного моделирования, однако, результат не был подтвержден в ходе экспериментальных или клинических исследований [5]. В научном пространстве предлагаются и другие модификации техники выполнения стентирования бифуркационных поражений, апробированные, как правило, на ограниченной когорте пациентов [12]. Недавно были продемонстрированы преимущества новой стратегии provisional-стентирования, метода репроксимальной оптимизации [13].

Сегодня сохраняется необходимость в подборе простой и эффективной стратегии лечения бифуркационных поражений без применения дополнительных инструментов и с рациональным расходом операционных материалов, поэтому попытки оптимизировать технические аспекты методики стентирования достаточно оправданны.

Ангиографическая характеристика пациентов до включения в исследование

Table 2

Angiographic characteristics of patients before inclusion in the study

Параметр	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)
ПМЖВ/ДВ*	16 (53,3 %)	16 (53,3 %)	16 (53,3 %)
ОА/ВТК*	6 (20 %)	8 (26,6 %)	9 (30 %)
ПКА/ЗМЖВ/ЗБВ*	7 (23,3 %)	6 (20 %)	5 (16,6 %)
Кальциноз	4 (13,3 %)	7 (23,3 %)	7 (23,3 %)
Угол альфа (средн.)	59	62,06	62,8
Длина поражения в ОВ, мм (средн.)	20,5	21,1	20,8
Длина поражения в БВ, мм (средн.)	7,03	6,9	7,5
Процент поражения в ОВ (средн.)	82,1	82,6	82,1
Процент поражения в БВ (средн.)	66,6	66,8	66,6
Средний диаметр ОВ, мм (средн.)	3,1	2,9	3,1
Минимальный диаметр ОВ, мм (средн.)	0,6	0,5	0,6
Средний диаметр БВ, мм (средн.)	2,5	2,5	2,5
Минимальный диаметр БВ, мм (средн.)	0,8	0,8	0,8

Примечание: ПМЖВ/ДВ – передняя межжелудочковая ветвь/диагональная ветвь; ОА/ВТК – огибающая артерия/ветвь тупого края; ПКА/ЗМЖВ/ЗБВ – правая коронарная артерия/задняя межжелудочковая ветвь/заднебоковая ветвь; ОВ – основная ветвь; БВ – боковая ветвь.

Цель исследования – оценить непосредственные результаты хирургического лечения бифуркационных поражений коронарных артерий с использованием модифицированной методики провизионного стентирования.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 90 пациентов, получавших лечение в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в период с 2020 г. по 2023 г. по поводу диагностированного бифуркационного поражения коронарных артерий. Критериями включения также служили: возраст не моложе 18 лет и не старше 80 лет; способность и готовность дать информированное согласие. Все пациенты были разделены методом простой рандомизации на 3 равнозначные группы согласно клинко-демографическим характеристикам и ангиографическим параметрам до операции (табл. 1, 2). Пациентам первой и второй групп было проведено provisional-стентирование по классическим общепринятым методикам – дилатация боковой ветви с проксимальной оптимизацией в первой группе и kissing-дилатация с проксимальной оптимизацией во второй.

В третьей группе была применена модифицированная методика – локальная постдилатация ячейки стента с проксимальной оптимизацией (рис. 1). В ходе вмешательства были произведены последовательное заведение двух проводников в основную и боковую ветви, имплантация стента в основную ветвь и проксимальная оптимизация. Далее выполнено перезаведение проводников (из ОВ в БВ, из БВ в ОВ) и дилатация страты стента в БВ (расположение

баллонного катетера было таким, чтобы дистальная часть баллона не касалась противоположной стенки ОВ, а была спозиционирована в просвете ОВ) (рис. 2).

Сразу после стентирования, интраоперационно, всем пациентам был выполнен ОКТ-контроль. В группах участников провели анализ осложнений в госпитальном периоде – распространенность летальных исходов, перфораций, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), повторных реваскуляризаций, инфаркта миокарда и серьезных неблагоприятных сердечных событий (МАСЕ). Затем в группах сравнивали следующие параметры: стеноз основной и боковой ветвей коронарной артерии по данным оптической когерентной томографии (ОКТ ОВ и БВ, %); диаметр основной ветви (мм); мальпозицию страт стентов (%). Помимо этого, оценивали общий успех, успех в ОВ и БВ, преддилатацию ОВ, переход на 2 стента, а также количество использованных стентов, проводников, баллонных катетеров, контрастного вещества, дозу рентгеновского излучения и нагрузку DAP-Total cGy/cm².

Стентирование проводили с помощью ангиографической установки GE Innova 3100. Для выполнения оптической когерентной томографии использовали систему Abbott OPTIS Mobile. Были применены стенты с лекарственным покрытием второго поколения, а также контрастное вещество – Ультравист 370. При статистической обработке результатов числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

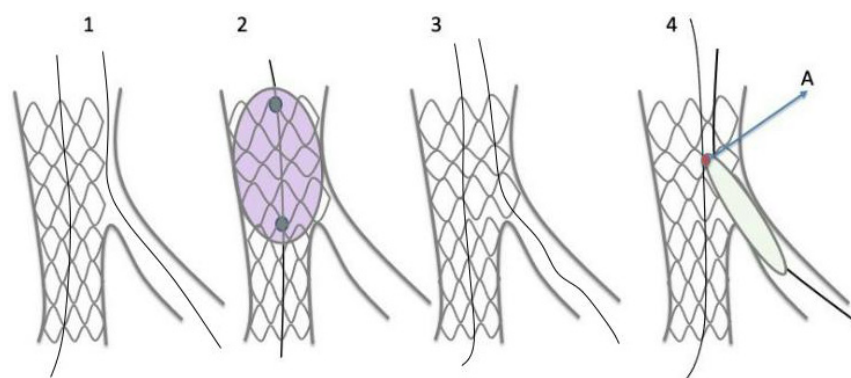


Рис 1. Схема этапов проведения модифицированной методики: 1 – стентирование основной ветви; 2 – POT-дилатация; 3 – перезаведение проводника в боковую ветвь; 4 – дилатация боковой ветви (точка «А» должна располагаться в просвете основной ветви, не касаясь ее стенки и не компрометируя стентированный участок)

Fig. 1. Scheme of stages of the modified provisional stenting technique: 1 – stenting of the main branch; 2 – Proximal Optimization Technique (POT); 3 – side branch wire recrossing; 4 – side branch dilatation (Point «A» should be located in the lumen of the main branch, without touching its wall and without compromising the stented area)

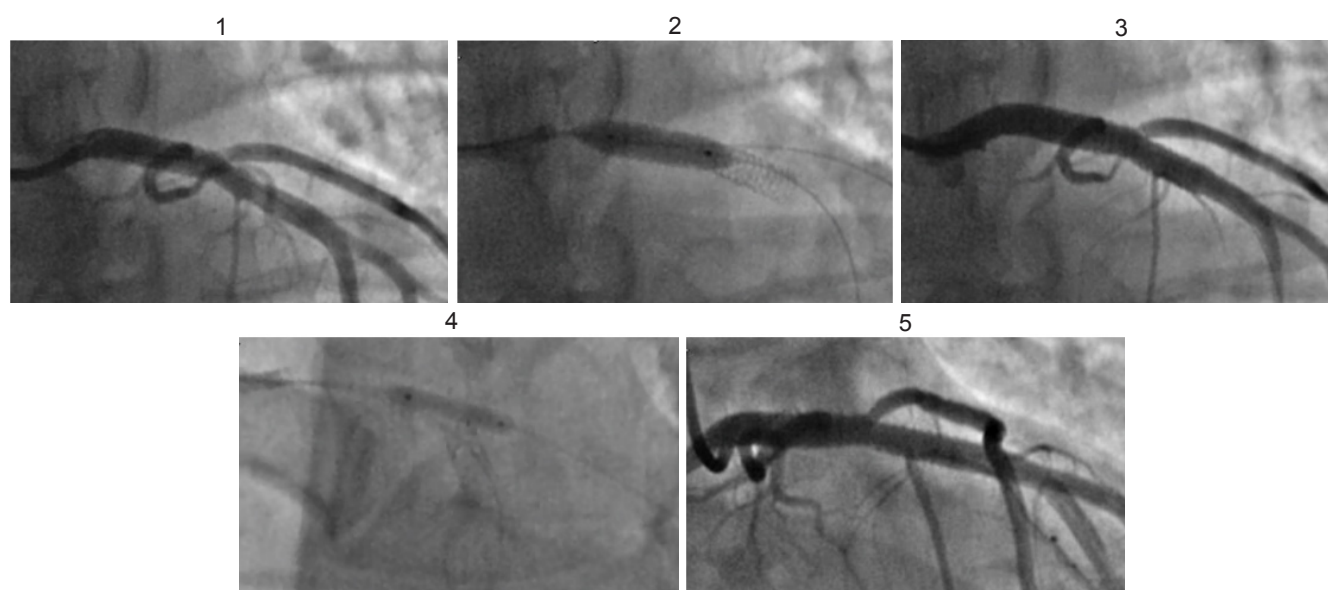


Рис 2. Интраоперационные ангиограммы этапов модифицированной методики провизорного стентирования: 1 – стентирование основной ветви; 2 – POT-дилатация; 3 – перезаведение проводников; 4 – дилатация боковой ветви; 5 – контрольная ангиография

Fig. 2. Intraoperative angiograms of the stages of the modified provisional stenting technique: 1 – stenting of the main branch; 2 – POT; 3 – wire recrossing; 4 – side branch dilatation; 5 – control angiography

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке общего результата, успеха в ОВ и БВ, предилатации ОВ, количества переходов на 2 стента, а также количества стентов, проводников, нагрузки DAP-Total cGy/cm² статистически достоверной разницы между группами не обнаружено. Несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы, в третьей группе зарегистрированы меньшие время и доза рентгеновского излучения, чем в первой и второй группах. Также в третьей группе было использовано меньшее количество эндоваскулярных инструментов и контрастного вещества (табл. 3).

При анализе стационарных осложнений во всех группах не отмечалось летальных исходов, перфораций, острых нарушений мозгового кровообращения. Повторная реваскуляризация никому из участников не понадобилась. Инфаркт миокарда, неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) были отмечены у 3,3 % в каждой группе.

По результатам ОКТ-контроля после операции средние значения стеноза основной ветви составили: в первой группе – 83,1; во второй – 82,3; в третьей – 81,3 (рис. 3). Средние значения стеноза по ОКТ боковой ветви составили: в первой группе – 76,7, во второй – 74,8, в третьей – 76,4 (рис. 3). Среднее значение диаметра основной ветви по ОКТ в первой группе составило 3,2, во второй группе – 3,1, в третьей – 3,2 (рис. 4). Анализ мальпозиции страт стентов показал следующие результаты: 1-я группа – 1,2; 2-я группа – 1,2; 3-я группа – 0,9 (рис. 5). Статистически достоверной разницы между группами по всем параметрам не установлено, однако наблюдается тенденция к уменьшению мальпозиции страт в третьей группе.

Модифицированная методика, использованная в данной работе, соответствует главному принципу бифуркационного стентирования, сформированному European Bifurcation Club (стратегия стентирования должна быть настолько простой, насколько позволяет анатомия) [11].

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов стентирования

Table 3

Comparative analysis of stenting results

Параметр	1-я группа (n=30) (абс.)	2-я группа (n=30) (абс.)	3-я группа (n=30) (абс.)	p	ДИ, %
Успех общий	28	28	28	1	78,7–98,2
Успех в ОВ	30	30	30	1	88,6–100
Успех в БВ	28	28	28	1	78,7–98,2
Переход на 2 стента	2	2	2	1	1,8–21,3
Лучевой доступ	29	28	28	1	78,7–98,2
Бедренный доступ	1	2	2	0,55	0,6–21,3
Брахиальный доступ	–	–	–	–	–
Предилатация ОВ	5	4	5	0,72	5,3–29,7
Количество стентов (сред.)	1,1	1,1	1,1	1	0,6–16,7
Количество проводников (средн.)	2	2	2	1	1,8–21,3
Количество баллонов (средн.)	2	2,1	1,2	0,55	0,6–21,3
Количество контраста (средн.)	210,3	186,7	151,7	1	13 – 83,3
Время скопии	0:08:08	0:09:06	0:06:07	0,37	9,5–47,9
Нагрузка DAP-Total cGy/cm ² (средн.)	4917	3751	3737,7	1	3,5–75,4

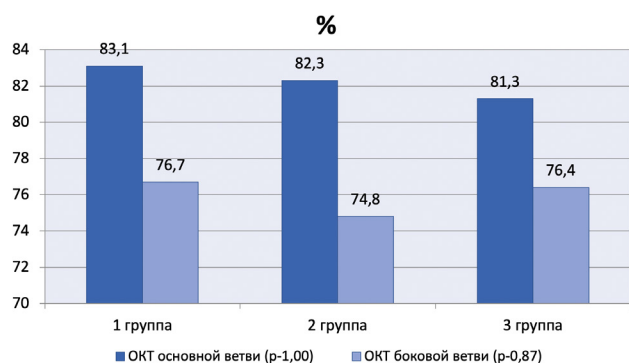


Рис. 3. Степени стеноза основной ветви и боковой ветви после ОКТ-контроля

Fig. 3. Degrees of stenosis of the main and lateral branches after OCT control

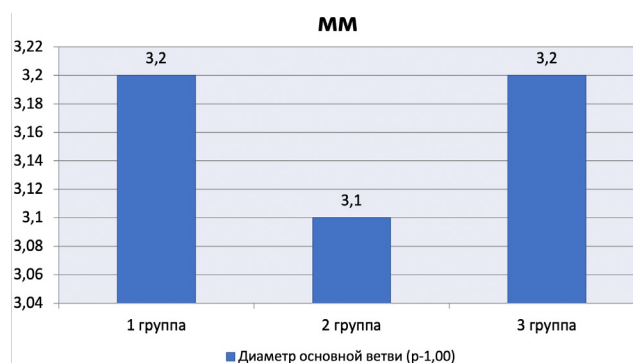


Рис. 4. Диаметр основной ветви после ОКТ-контроля

Fig. 4. Main branch diameter after OCT control

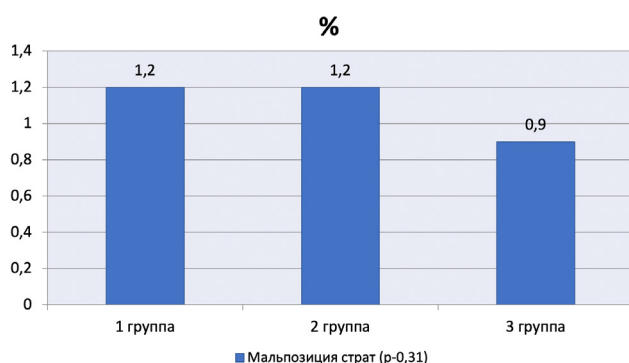


Рис. 5. Мальпозиция страт стентов после хирургического вмешательства

Fig. 5. Malposition of stent struts after surgery

По результатам сравнительного анализа не выявлено статистически достоверных различий в распространенности осложнений в госпитальном периоде, а

также при оценке степени стеноза ОВ и БВ, диаметра ОВ по ОКТ и мальпозиции страт стентов. Однако наблюдается тенденция к уменьшению мальпозиции страт в третьей группе. Схожие результаты были продемонстрированы François Dérimay и соавт. в проспективном мультицентровом исследовании модифицированных методик provisional-стентирования [13]. Авторы утверждают, что применение модифицированной методики provisional-стентирования *in vivo* позволяет восстановить оптимальную геометрию необифуркации с фрактальным отношением 0,72, при этом общая мальпозиция страт уменьшается до 3,2 % [13].

Представленная методика отличается простотой внедрения в клиническую практику: не требуется одномоментного заведения большого количества баллонных катетеров в сосуд, отсутствует необходимость дополнительного применения сторонних доро-

гостоящих и трудно используемых инструментов для выполнения стентирования (гайд-катетеры большого диаметра; гайд-экстензоры; микрокатетеры). Помимо этого, она лишена существенного недостатка двухстендовых методик стентирования – многократного прохождения проводником через страты имплантированных стентов, которое повышает риск выбора неоптимальной ячейки и может негативно влиять на итоговую конфигурацию бифуркации [14]. Учитывая, что ангиографически выбрать оптимальную ячейку не всегда удастся, требуется применение методов внутрисосудистой визуализации, что значительно удорожает операцию. Стоит отметить, что применение двухстендовых методик коррелирует с высоким риском ишемических осложнений в отдаленном периоде и в ряде случаев может потребовать применения пролонгированной двойной антиагрегантной терапии [15].

В процессе исследования было выявлено, что применение модифицированной методики позволяет достичь оптимальных результатов с меньшим количеством эндоваскулярных инструментов (баллонных катетеров) и контрастного вещества. Кроме того, отпадает необходимость в регулярном использовании дополнительных методов внутрисосудистой визуализации, что наряду с уменьшением длительности операции способствует улучшению экономической эффективности данных хирургических вмешательств.

Данная методика стентирования обеспечивает правильную геометрию стентированного участка небифуркации, что позволяет снизить риск тромбоза в раннем послеоперационном периоде за счет полного и оптимального прилегания стента к артерии (что подтверждается данными ОКТ-контроля), однако необходимо проведение дополнительных исследований с целью оценки долгосрочных результатов модифицированной методики provisional-стентирования.

Заключение

Модифицированная методика провизионного стентирования бифуркационных поражений коронарных артерий сопоставима по эффективности и применимости с классическими, общепринятыми методиками provisional-стентирования, а также демонстрирует простоту внедрения и безопасность в среднесрочной перспективе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Jagannathan R, Patel SA, Ali MK, Narayan KMV. Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(7):44. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1161-2>.
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>.

3. Эралиев Т. К., Хелимский Д. А., Бадоян А. Г., Крестьянинов О. В. Бифуркационные поражения коронарного русла: современные техники эндоваскулярного лечения // ПКУК. 2021. №2. С. 38–49. [Eraliev TK, Khelinskii DA, Badoian AG, Krestyaninov OV. Coronary bifurcation lesions: Current techniques for endovascular treatment. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 25(2):38-49. (In Russ)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-2-38-49>.

4. Aedma SK, Naik A, Kanmanthareddy A. Coronary Bifurcation Stenting: Review of Current Techniques and Evidence. *Current cardiology reviews*. 2023;19(1):e060422203185. <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220406113517>.

5. Mortier P, Hikichi Y, Foin N, et al. Provisional stenting of coronary bifurcations: insights into final kissing balloon post-dilation and stent design by computational modeling. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2014;7(3):325–333. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.09.012>.

6. Darremont AR, Mortier P, Louvard Y. Technical aspects of the provisional side branch stenting strategy. *EuroIntervention*. 2015;11:86-90. <https://doi.org/10.4244/EIJV11SVA19>.

7. Chen E, Cai W, Chen LL. Crush versus Culotte stenting techniques for coronary bifurcation lesions: A systematic review and meta-analysis of clinical trials with long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(14):e14865. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014865>.

8. Seth A, Singh VP. Intervention in coronary bifurcation lesions: Staying on top of the proximal optimization technique (POT). *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2020;96(1):40-41. <https://doi.org/10.1002/ccd.29078>.

9. Andreasen LN, Holm NR, Webber B, Ormiston JA. Critical aspects of balloon position during final proximal optimization technique (POT) in coronary bifurcation stenting. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2020;96(1):31-39. <https://doi.org/10.1002/ccd.28801>.

10. Foin N, Secco GG, Ghilencea L, et al. Final proximal post-dilatation is necessary after kissing balloon in bifurcation stenting. *EuroIntervention*. 2011;7(5):597-604. <https://doi.org/10.4244/EIJV7I5A96>.

11. Lassen JF, Burzotta F, Banning AP, et al. Percutaneous coronary intervention for the left main stem and other bifurcation lesions: 12th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2018;13(13):1540-1553. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00622>.

12. Nomura T, Wada N, Ota I, et al. Inflation Pressure in Side Branch during Modified Jailed Balloon Technique Does Not Affect Side Branch Outcomes. *Journal of interventional cardiology*. 2021;8839897. <https://doi.org/10.1155/2021/8839897>.

13. Dérimey F, Finet G, Souteyrand G, et al. Benefit of a new provisional stenting strategy, the re-proximal optimization technique: the rePOT clinical study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;14(3):325-332. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00941>.

14. Sawaya FJ, Lefèvre T, Chevalier B, et al. Contemporary Approach to Coronary Bifurcation Lesion Treatment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(18):1861-78. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.056>.

15. Jang WJ, Ahn SG, Song YB, et al. Benefit of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stent for Coronary Bifurcation Lesions: Results From the Coronary Bifurcation Stenting Registry II. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(7):e005849. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005849>.

Информация об авторах

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

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

Пелипас Алексей Юрьевич – врач-рентгеноэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0002-7404-3313, e-mail: alex1803@inbox.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9242-9941, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

Фургал Алексей Александрович – канд. мед. наук, зав. отделением кардиохирургии и сосудистой хирургии МЦ ДВФУ, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия, ORCID: 0000-0003-2228-9426, e-mail: furgal.aa@dvfu.ru.

Аннаев Мейлис Сердарович – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения кардиохирургии и

сосудистой хирургии МЦ ДВФУ, Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия, ORCID: 0000-0001-9911-3117, e-mail: dr.meylis.card@gmail.com.

Authors information

Bazunov Alexey K. – X-ray Endovascular Surgeon, Department of X-ray Diagnostic and Treatment Methods № 1, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-6011-8073, e-mail: bazunovak@yandex.ru.

Biryukov Alexey V. – Cand. (PhD) of Sci (Med.), Head, Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods № 1, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2872-5663, e-mail: m.l.m@bk.ru.

Pelipas Alexey Yu. – X-ray Endovascular Surgeon, Department of X-ray Diagnostic and Treatment Methods № 1, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0002-7404-3313, e-mail: alex1803@inbox.ru.

Khubulava Gennadii G. – Doctor of Med. Sc., Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Faculty Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9242-9941, e-mail: ggkh07@rambler.ru.

Furgal Aleksey A. – Cand. (PhD) Of Sci (Med.), Head, Department of Cardiac Surgery and Vascular Surgery, Medical Complex, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia, ORCID: 0000-0003-2228-9426, e-mail: furgal.aa@dvfu.ru.

Annaev Meylis S. – Doctor in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Cardiac Surgery and Vascular Surgery, Medical Complex, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia, ORCID: 0000-0001-9911-3117, e-mail: dr.meylis.card@gmail.com.

И. И. НОВИКОВ, В. П. КИЦЫШИН, В. В. САЛУХОВ,
П. В. СУРЖИКОВ

Устойчивость параметров суточной вариабельности сердечного ритма как паттерн функционального состояния немодифицируемых факторов ее формирования

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
E-mail: iinow2000@gmail.com

Статья поступила в редакцию 25.09.24 г.; принята к печати 31.01.25 г.

Резюме

Введение. В вариабельности сердечного ритма (ВСР) вследствие ритмически протекающих процессов прослеживаются устойчивые циклические колебания, которые к настоящему времени широко регистрируются в технологиях длительного мониторинга сердечного ритма. Представляется интересным, возможно ли применение данных ВСР, полученных методом холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, для оценки немодифицируемого индивидуального состояния сердечной реактивности. **Цель.** Поиск доказательств наличия в стандартных условиях поведения человека устойчивого паттерна вариабельности сердечного ритма на протяжении суток, обусловленного набором стойких рефлексий, индивидуально сформированных в процессе онтогенеза. **Материалы и методы.** В исследование включено 20 практически здоровых лиц мужского пола полужакрытого коллектива в возрасте 18–19 лет, которым проводилось суточное ХМ ЭКГ. Обследуемые были распределены на 2 группы с одинаковой средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) за сутки ($n=10$): группа 1 – лица с высокой ВСР и группа 2 – лица с низкой ВСР. Изучаемые параметры ВСР анализировались двукратно с интервалом между исследованиями 4 года. **Результаты.** При схожих значениях среднего R-R-интервала за сутки разница числовых параметров ВСР между группами сохранялась как в начале, так и в конце исследования. Показатели ВСР (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) были стабильно выше в группе 1 ($p<0,01$). Спектральный анализ выявил значимо более высокие уровни LF и HF у лиц с высокой ВСР ($p<0,01$), тогда как VLF преобладал в группе 2 ($p<0,01$). Внутригрупповые показатели ВСР не продемонстрировали статистически значимых различий с течением времени – SDNN ($p_1=0,06$, $p_2=0,11$), SDANN ($p_1=0,06$, $p_2=0,17$), rMSSD ($p_1=0,06$, $p_2=0,07$) и pNN50 ($p_1=0,14$, $p_2=0,09$), это позволяет выдвинуть предположение о существовании стойких во времени паттернов ВСР. Установлены признаки достоверного снижения общей мощности показателей ВСР ($p<0,05$) у обследованных лиц в генеральной выборке ($n=20$) за исследуемый период (50 месяцев) при отсутствии изменения параметров средних значений ЧСС и индекса LF/HF (1,4–1,5, $p=0,08$), что исключает изменение вегетативного баланса как причину снижения ВСР. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют в пользу существования устойчивого паттерна ВСР наряду со снижением реактивности системы с течением времени из-за изменения функционального состояния сосудистого рецепторного поля.

Ключевые слова: электрокардиограмма, холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, частота сердечных сокращений, вегетативная нервная система

Для цитирования: Новиков И. И., Кицышин В. П., Салухов В. В., Суржиков П. В. Устойчивость параметров суточной вариабельности сердечного ритма как паттерн функционального состояния немодифицируемых факторов ее формирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):35–42. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-35-42>.

I. I. NOVIKOV, V. P. KITSYSHIN, V. V. SALUKHOV,
P. V. SURZHIKOV

Stability of Parameters of Daily Heart Rate Variability as a Pattern of the Functional State of Unmodifiable Factors of its Formation

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: iinow2000@gmail.com

Received 25.09.24; accepted 31.01.25

Summary

Introduction. Heart rate variability (HRV) due to rhythmically occurring processes exhibits stable cyclical fluctuations, which are now widely recorded in long-term heart rate monitoring technologies. It seems interesting whether it is possible to use HRV

data obtained by Holter monitoring (HM) of ECG to assess the non-modifiable individual state of cardiac reactivity. *Aim.* Search for evidence of the presence, under standard conditions of human behavior, of a stable pattern of heart rate variability throughout the day, caused by a set of stable reflections, individually formed during the process of ontogenesis. *Materials and methods.* The study included 20 practically healthy male subjects of a semi-closed group aged 18–19 years, who underwent daily HM ECG. The subjects were divided into 2 groups with the same average heart rate (HR) per day ($n=10$): group 1 – subjects with high HRV and group 2 – subjects with low HRV. The studied HRV parameters were analyzed twice with an interval of 4 years between studies. *Results.* Despite similar 24-hour mean RR interval values between groups, significant differences in HRV parameters persisted both at baseline and study end. HRV indices (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) remained consistently higher in Group 1 ($p<0.01$). Spectral analysis revealed significantly elevated LF and HF components in high-HRV subjects ($p<0.01$), whereas VLF predominance was observed in Group 2 ($p<0.01$). Intragroup HRV parameters showed no statistically significant temporal variations: SDNN ($p_1=0.06$, $p_2=0.11$), SDANN ($p_1=0.06$, $p_2=0.17$), rMSSD ($p_1=0.06$, $p_2=0.07$), and pNN50 ($p_1=0.14$, $p_2=0.09$), suggesting the existence of persistent HRV patterns over time. The general study population ($n=20$) demonstrated significant reduction in total HRV power ($p<0.05$) during the 50-month observation period, while maintaining stable heart rate values and LF/HF ratio (1.4–1.5, $p=0.08$). These findings exclude autonomic balance alterations as the cause of HRV decline. *Conclusions.* The obtained results indicate the existence of a stable HRV pattern along with a decrease in the reactivity of the system over time due to changes in the functional state of the vascular receptor field.

Keywords: electrocardiogram, ECG holter monitoring, heart rate variability, heart rate, autonomic nervous system

For citation: Novikov I. I., Kitsyshin V. P., Salukhov V. V., Surzhikov P. V. Stability of Parameters of Daily Heart Rate Variability as a Pattern of the Functional State of Unmodifiable Factors of its Formation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(2):35–42. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-35-42>.

Введение

На длительность конкретного (мгновенного) R-R-интервала влияет большое количество внутренних и внешних факторов (рис. 1) [1]. Несмотря на это, при сохранении определенной степени энтропии, в вариабельности сердечного ритма (BCP) прослеживаются определенные устойчивые циклические колебания вследствие ритмически протекающих процессов: автономно функционирующих рефлексов, смены режима активности (покой-физическая нагрузка, умственный процесс), чередования приемов пищи, циркадного ритма (сон-бодрствование), в ночное время – смены фаз сна и т. д. [2, 3].

К настоящему времени разработаны и широко используются показатели циклической BCP, указывающие преимущественно на функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС), регулирующей выраженность и характер вариабельности вследствие формирующегося при определенных условиях баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями на сердце [4–6]. Большая часть технологий исследований основана на регистрации BCP в покое, на довольно коротких временных интервалах [7–9]. Крайне редко при трактовке полученных данных ведется речь об оценке состояния периферического звена внутрисистемной рефлексии, базисном и генетически детерминированном механизме автономной регуляции, формирующем устойчивые ритмические колебания длительности R-R-интервалов. Вегетативные рефлекс в виде простых и сложных рефлекторных дуг играют важную роль в формировании афферентного звена регуляции, морфологической основой которого является состояние барорецепторного и механорецепторного полей определенных анатомических зон [10, 11].

Современные технологии длительной, суточной, регистрации динамики сердечного ритма предоставляют обширный массив данных для обработки и анализа в клинической и научной практике. Среди них важной составляющей анализа являются временные и спектральные характеристики BCP, широко применяемые для той же оценки состояния ВНС [12, 13]. Однако подходы к трактовке получаемых результатов

недостаточно стандартизированы, в основном из-за объективных причин. По данным холтеровского мониторингирования (ХМ) в нормальных физиологических диапазонах функционирования человека существует определенная отчетливая закономерность динамики BCP: повышение частоты сердечных сокращений приводит к снижению мощности высокочастотных составляющих и повышению низкочастотных; при очень высоком ритме мощность колебательного спектра резко снижается вплоть до его исчезновения; в горизонтальном положении, в покое, особенно в ночное время сна, отмечается достаточно большое количество вариантов циклической и нециклической изменчивости R-R-интервалов, от ригидного ритма до одновременного появления широкого спектра частот колебаний. В то же время смена поведенческой активности ведет к проявлению широкого спектра нестационарных процессов, затрудняющих интерпретацию, и только при стабилизации состояния формируется определенная спектральная модель вариабельности [14].

Вследствие математического преобразования обрабатываемой выборки R-R-интервалов формируются частотные спектры разной плотности [15, 16]. Высокочастотная составляющая (high frequency – HF) – колебания ЧСС при частоте 0,15–0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне связана по большей части с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма. Низкочастотные колебания 1-го порядка (LF – low frequency) – часть спектра в диапазоне 0,04–0,15 Гц. Они имеют смешанное происхождение, однако преимущественное влияние на мощность в этом диапазоне оказывает барорефлекторная модуляция вегетативных влияний на сердце. Ультранизкочастотные колебания (VLF – very low frequency) – часть спектра в диапазоне частот менее 0,04 Гц, отражающая симпатические и другие гуморальные влияния [17, 18].

Является очевидным, что в результате последовательных этапов онтогенеза у человеческого индивидуума формируется устойчивый паттерн сердечно-сосудистой реактивности, выражающийся, например, в индивидуальной форме изменчивости BCP в ответ

на разнообразные постоянно возникающие раздражители. Физиологически это должно выражаться в проявлении стабильного спектра колебательных частот ВСР на стандартные типы поведения: покой – физическая нагрузка, уровень физической нагрузки, изменения психоэмоционального состояния, реакция на приемы пищи, бодрствование – сон, индивидуальные особенности сна или, например, в зависимости от положения тела лежа, сидя, стоя [19, 20]. Изменения положения тела ведут к стереотипному каскаду рефлекторных действий, стабилизация в той или иной позиции также формирует соответствующую модель циклических реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в целом, и хронотропной функции сердца в частности [21].

Представляется интересным, возможно ли использовать данные ВСР, полученные методом ХМ ЭКГ, для оценки немодифицируемого индивидуального состояния сердечной реактивности.

Цель работы – поиск доказательств наличия в стандартных условиях поведения человека устойчивого паттерна вариабельности сердечного ритма на протяжении суток, обусловленного набором стойких рефлексов, индивидуально сформированных в процессе онтогенеза.

Материалы и методы исследования

В данном проспективном исследовании приняли добровольное участие специально отобранные лица мужского пола ($n=20$) в возрасте 18–19 лет, которым двукратно проводилось суточное ХМ ЭКГ с интервалом между исследованиями 4 года (февраль 2018 года – 1-й этап, апрель 2022 года – 2-й этап).

Специфика условий отбора заключалась в следующем. На предварительном, первом этапе, из 116 обследованных методом ХМ ЭКГ были выбраны лица с крайними по значению параметров показателями суточной ВСР (максимальными и минимальными, высоким уровнем и низким уровнем вариабельности). Затем из этих групп были отобраны лица с одинаковыми значениями среднесуточной ЧСС с целью исключения влияния факторов физиологического сопряжения уровня ЧСС с ВСР. В результате сформировались 2 группы по 10 человек в каждой: группа 1 – лица с высокой ВСР и группа 2 – лица с низкой ВСР, с одинаковой средней ЧСС за сутки соответственно. Обследуемые были разделены на группы по медиане параметров (см. ниже) SDNN ($Me=239,0$) и RMSSD ($Me=60,6$) из генеральной совокупности ($n=20$) на 1-м этапе исследования.

Участники, являясь членами полужакрытого коллектива, на всем протяжении исследования вели практически идентичный режим труда и отдыха: шестичасовые учебные занятия в интервале между 09:00 и 15:00; среднее время сна – 7 (стандартное отклонение (CO) 0,5) часов в сутки; умеренная физическая активность (утренние физические зарядки, занятия по физической подготовке, самостоятельные физические упражнения) в среднем в течение 270 (CO 40) минут в неделю. Одинаковыми были и условия быта – проживание в общежитии гостиничного типа, единообразный сбалансированный трех-



Рис. 1. Различные факторы, влияющие на вариабельность сердечного ритма (адаптировано из: Tiwari R., Kumar R., Malik S., Raj T., Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. Curr Cardiol Rev. 2021)

Fig. 1. Various factors influencing heart rate variability (adapted from: Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. Curr Cardiol Rev. 2021)

разовый рацион питания. Лица, принявшие участие в исследовании, в среднем 1 раз в год переносили острую респираторную вирусную инфекцию легкого течения. Следует отметить, что исследование выполнено в период пандемии COVID-19. Участники проходили ежегодную вакцинацию для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, с формированием иммунитета к нему (по данным определения антител к вирусу SARS-CoV-2: IgM <1,0 Ед/мл; IgG >10,0 Ед/мл).

Антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела, обхват талии, обхват бедер, отношение обхвата талии к обхвату бедер, обхват шеи) и параметры гемодинамики (систолическая и диастолическая функции, определяемые путем ультразвукового исследования сердца, артериальное давление) не демонстрировали статистически значимых различий между группами обследуемых на временном интервале между 1-м и 2-м этапами. По данным медицинских обследований участники исследования были признаны практически здоровыми.

Суточная вариабельность сердечного ритма анализировалась с помощью программно-аппаратного комплекса суточного мониторирования ЭКГ «Валента» (компания «НЕО», Санкт-Петербург, Россия, версия программного обеспечения 1.4.18.84) с использованием 3-канальных носимых регистраторов МН-02-8 для длительной (24-часовой) записи ЭКГ, позволяющих оценивать статистические и частотные показатели ВСР на различных временных промежутках. Принципиально значим режим дня обследуемых, в который велась регистрация ЭКГ: он был сопоставим как у разных обследуемых, так и у одного и того же обследуемого на 1-м и 2-м этапах. Запись ЭКГ начиналась в 15:00 и длилась 24 часа. В течение данного периода

Таблица 1

Сравнительные данные среднесуточных (холтеровское мониторирование, 24 часа) параметров ВСР в группах обследуемых с высокой и низкой вариабельностью сердечного ритма

Table 1

Comparative data on average daily HRV (holter monitoring, 24 hours) parameters in groups of subjects with high and low heart rate variability

Параметр ВСР	Период	Значение параметров, Ме [IQR]		p-критерий значимости различий (U-критерий Манна–Уитни)
		Группа 1	Группа 2	
Mean RR, сутки мс	1-й этап	862,0 [846,0; 883,0]	815,0 [786,0; 841,0]	p=0,06
	2-й этап	851,5 [821,0; 930,0]	840,0 [816,0; 852,0]	p=0,49
SDNN, мс	1-й этап	260,5 [240,3; 265,1]	186,0 [182,3; 189,5]	p<0,01
	2-й этап	217,4 [211,7; 243,2]	160,1 [152,5; 197,8]	p=0,01
SDANN, мс	1-й этап	233,4 [221,6; 252,3]	170,6 [168,2; 176,0]	p<0,01
	2-й этап	212,9 [186,9; 231,3]	147,6 [135,6; 175,1]	p=0,03
rMSSD, мс	1-й этап	77,8 [60,6; 107,7]	40,4 [36,1; 51,9]	p=0,01
	2-й этап	68,7 [60,9; 72,9]	42,2 [34,0; 44,1]	p<0,01
pNN50 %	1-й этап	31,9 [26,6; 43,6]	16,3 [11,9; 21,4]	p<0,01
	2-й этап	31,2 [26,6; 33,3]	16,4 [10,6; 18,4]	p<0,01

были исключены физические нагрузки; приемы пищи осуществлялись в 20:00 (ужин), 08:00 (завтрак) и 14:30 (обед), время сна составляло 8 часов (астрономический временной период с 22:00 до 06:00), рабочий период (учебные занятия) с 09:00 до 14:30.

Для оценки и сравнения суточной ВСР в динамике использовались следующие статистические показатели: RMSSD (квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN), pNN50 % (доля последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс), SDNN (стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R), SDANN (стандартное отклонение средних значений интервалов R-R, рассчитанных по 5-минутным отрезкам в течение всей записи за определенный период времени. Спектральные показатели, отражающие паттерны реактивности ритма, анализировались на временных участках в строго определенном диапазоне ЧСС при стационарных условиях пребывания исследуемых. Выделялись и сравнивались в идентичные периоды суток отрезки длительностью 45–60 мин на частотах ритма сердца 88–90 уд./мин (в утренние часы) и 70–72 уд./мин (в дневные часы). Параметры рассчитывались в условных единицах, отражающих отношение (%) мощности частотного спектра определенной плотности (мсек²) к общей мощности спектра (мсек²). Для высокочастотных колебаний (HF, high frequency) – в границах от 0,15 до 0,4 Гц, низкочастотных колебаний (LF, low frequency) – в границах от 0,04 до 0,15 Гц, ультранизкочастотных колебаний (VLF, very low frequency) – в границах от 0 до 0,04 Гц соответственно. Спектральные показатели ВСР также рассчитывались за сутки, в том числе и показатель общей мощности спектра (TP), мсек².

Числовые параметры сравнивались методами описательной статистики с дальнейшим применением

методов количественного и качественного анализа. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, Inc. США).

Так как данные в большинстве случаев не подчинялись нормальному распределению, для количественной характеристики переменных определялись медиана (Me) и межквартильный размах МКР (Q1; Q3). Для измерения статистической значимости в независимых выборках применялись U-критерий Манна–Уитни (Mann–Withney) и критерий знаков (Sign test). Во всех методах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Критерий Вилкоксона (Wilcoxon) применялся для сравнения количественных признаков в двух связанных выборках.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью соблюдения рабочего условия по необходимости отсутствия различий между параметрами среднесуточных ЧСС в группах был выполнен сравнительный анализ частоты ритма с помощью W-критерия Вилкоксона. Медиана ЧСС в начале исследования в группе 1 составила 68,5 уд./мин при межквартильном размахе от 67 до 70 уд./мин, в конце исследования – 69 (МКР: 65; 72) уд./мин (p=0,68). В группе 2 также не отмечались статистически значимые различия в частоте сердечных сокращений – медианный уровень составил 72 уд./мин, коридор распределения значений интерквартильного интервала был заключен между 70 и 75 уд./мин на 1-м этапе исследования и 70 (МКР: 69; 72) уд./мин на 2-м этапе (p=0,21). Сравнительный анализ значений ЧСС между группами 1 и 2 также не выявил статистически значимых различий (p=0,06 и p=0,54 между обследуемыми с высокой и низкой ВСР на первом и втором этапах диагностики).

Таблица 2

Сравнительные данные об устойчивости параметров суточного мониторингирования сердечного ритма у обследуемых групп

Table 2

Comparative data on the stability of 24-hour heart rate monitoring parameters in the examined groups

Параметр ВСР	Группа обследуемых	Значение показателей, Ме [IQR]		p-критерий значимости различий (p – Wilcoxon matched pair test)
		1-й этап	2-й этап	
Mean RR, мс	Группа 1	862,0 [846,0; 883,0]	851,5 [821,0; 930,0]	p1=0,54
	Группа 2	815,0 [786,0; 841,0]	840,0 [816,0; 852,0]	p2=0,21
SDNN, мс	Группа 1	260,5 [240,3; 265,1]	217,4 [211,8; 243,2]	p1=0,06
	Группа 2	186,0 [182,3; 189,5]	160,1 [152,5; 197,8]	p2=0,11
SDANN, мс	Группа 1	233,4 [221,6; 252,3]	212,9 [186,9; 231,3]	p1=0,06
	Группа 2	170,6 [168,2; 176,0]	147,6 [135,6; 175,1]	p2=0,17
rMSSD, мс	Группа 1	77,8 [60,6; 107,7]	68,7 [60,9; 72,9]	p1=0,06
	Группа 2	40,4 [36,1; 51,9]	42,2 [34,0; 44,1]	p2=0,07
pNN50 %	Группа 1	31,9 [26,6; 43,6]	31,1 [26,6; 33,3]	p1=0,14
	Группа 2	16,3 [11,9; 21,4]	16,4 [10,7; 18,4]	p2=0,09

Наличие значимых различий в группах между основными статистическими показателями ВСР за сутки представлено в табл. 1. При схожих значениях среднего R-R-интервала за сутки (Mean RR) разница числовых параметров ВСР между группами сохранялась как в начале, так и в конце исследования.

При сравнении показателей ВСР за сутки в группе 1 (p_1 -критерий значимости) и группе 2 (p_2 -критерий значимости), после повторного (через 50 месяцев) проведения исследования, оказалось, что параметры SDNN ($p_1=0,06$, $p_2=0,11$), SDANN ($p_1=0,06$, $p_2=0,17$), rMSSD ($p_1=0,06$, $p_2=0,07$) и pNN50 ($p_1=0,14$, $p_2=0,09$) не продемонстрировали статистически значимых различий (табл. 2).

Таким образом, при относительно устойчивых внутригрупповых показателях ВСР, сохраняющих черты повторяемости на протяжении длительного периода (4 года), наблюдаются также устойчивые, межгрупповые отличия в значениях параметров variability ритма. Выявленные особенности позволяют выдвинуть предположение о существовании стойких во времени паттернов ВСР, которые обусловлены не только физиологическим состоянием сердечно-сосудистой системы и систем ее регуляции вследствие влияния факторов внешней и внутренней среды, образа жизни, но и рядом немодифицируемых причин, сформированных в процессе становления организма (онтогенеза).

Анализ динамики состояния общей спектральной мощности (табл. 3) в генеральной совокупности ($n=20$), выполненный методом расчета критерия знаков Вилкоксона (Wilcoxon matched pair test) и теста знаков (Sign test), показал признаки достоверного снижения статистических показателей ВСР у обследованных лиц за исследуемый период (50 месяцев) при отсутствии изменения параметров средних значений ЧСС. Полученные данные подтверждают многочисленные исследования, указывающие

на постепенное снижение ВСР с возрастом [22–27]. Следует лишь отметить, что данный тренд начинает формироваться уже в молодом возрасте, причем без признаков повышения симпатикотонии, которая считается наиболее частой ведущей причиной снижения мощности колебаний. Об отсутствии изменений вегетативного баланса свидетельствовал среднесуточный расчетный индекс LF/HF, показавший оптимальное соотношение парасимпатического и симпатического звеньев ВНС – 1,5 (МКР: 0,9; 1,8) на первом этапе и 1,4 (МКР: 1,0; 1,7) на втором этапе, $p=0,08$. Поскольку речь не идет об изменении баланса в активности ВНС (центральный уровень регуляции), причиной данного достоверного изменения может быть уменьшение реактивности периферического (афферентного или эфферентного) звена регуляции.

В рамках представленной части исследования для изучения данной гипотезы на 2-м этапе был проведен сравнительный анализ (U-критерий Манна–Уитни (Mann–Withney)) спектральных параметров ВСР на определенных стационарных временных участках с фиксированными диапазонами ЧСС.

При медианном значении ЧСС в обеих группах 88–89 уд./мин ($p=0,94$) низкочастотные колебания (LF) у лиц с максимальной выраженностью ВСР находились на уровне 2454 (МКР: 1840; 3067) мсек² в абсолютных значениях и 44,2 (МКР: 38,8; 45,5) % в относительных; в группе лиц с минимальной выраженностью ВСР – 748 (МКР: 561; 935) мсек² и 23,1 (МКР: 22,2; 24,4) % соответственно ($p<0,01$).

При сравнении групп по уровню спектра высокочастотной плотности у лиц с меньшей вариабельностью сердечного ритма определялся статистически значимо более низкий уровень HF ($p=0,02$). В первой группе медианное значение HF составило 1310 мсек² (26,7 % от общей мощности спектра), при межквартильном размахе от 982 до 1637 мсек² (от 20,0 до 29,7 % в относительных единицах измерения).

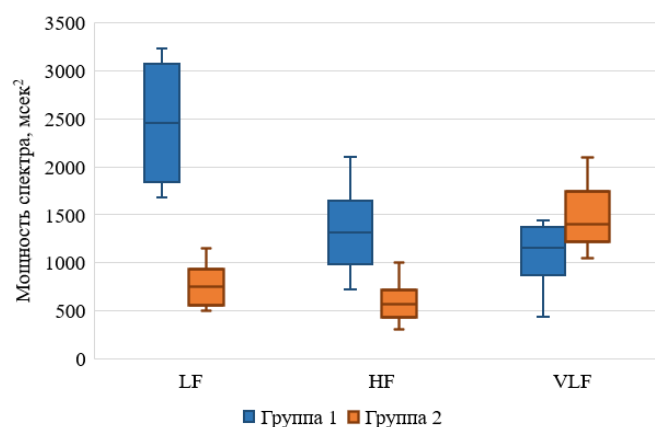
Таблица 3

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма в генеральной совокупности обследуемых лиц (n=20) за исследуемый период

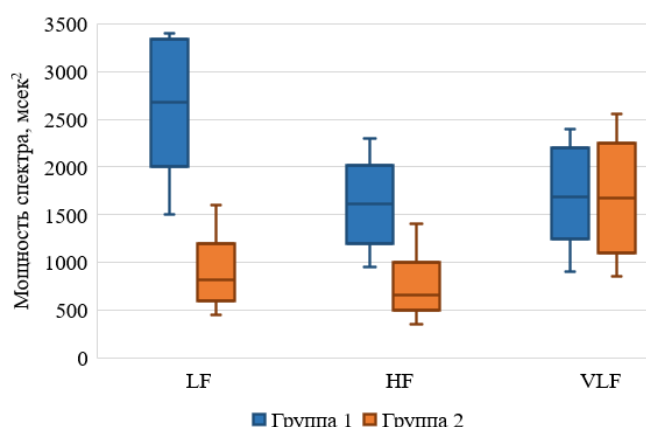
Table 3

Dynamic indicators of heart rate variability in the general population of examined subjects (n=20) over the study period

Параметр ВСР	Период	Значение параметров, Ме [IQR]	p-критерий значимости различий (p_w – Wilcoxon matched pair test; p_s – Sign test)
Mean RR, мс	1-й этап	846,0 [791,0; 875,0]	$p_w=0,25$ $p_s=0,36$
	2-й этап	849,0 [816,0; 898,0]	
SDNN, мс	1-й этап	239,0 [186,0; 261,6]	$p_w=0,01$ $p_s=0,01$
	2-й этап	211,8 [160,0; 236,8]	
SDANN, мс	1-й этап	210,3 [170,6; 239,3]	$p_w=0,02$ $p_s=0,02$
	2-й этап	186,9 [139,8; 223,1]	
rMSSD, мс	1-й этап	60,6 [40,4; 92,5]	$p_w \leq 0,01$ $p_s \leq 0,01$
	2-й этап	51,5 [42,3; 69,3]	
pNN50 %	1-й этап	25,2 [16,3; 33,5]	$p_w=0,04$ $p_s=0,04$
	2-й этап	21,7 [16,5; 31,3]	
TP, мсек ²	1-й этап	28930,0 [26578,0; 29745,0]	$p_w \leq 0,01$ $p_s \leq 0,01$
	2-й этап	26573,0 [23449,0; 29745,0]	
HF, мсек ²	1-й этап	4602,0 [2033,0; 5564,0]	$p_w \leq 0,01$ $p_s \leq 0,01$
	2-й этап	3467,0 [1981,0; 5103,0]	
LF, мсек ²	1-й этап	5640,0 [3398,0; 7103,0]	$p_w \leq 0,01$ $p_s \leq 0,01$
	2-й этап	4501,0 [1579,0; 5147,0]	
VLF, мсек ²	1-й этап	17467,0 [11231,0; 22016]	$p_w \leq 0,01$ $p_s \leq 0,01$
	2-й этап	15481,0 [9147,0; 21305,0]	
LF/HF	1-й этап	1,5 [0,9; 1,8]	$p_w=0,08$ $p_s=0,09$
	2-й этап	1,4 [1,0; 1,7]	



а



б

Рис. 2. Сравнительный анализ спектральных параметров ВСР в группах обследуемых на выделенных участках кардиоинтервалограмм одинаковой длительности и в одни и те же периоды суток. Медианное значение ЧСС: а – 88,5 (МКР: 85; 92) и 89 (МКР: 88; 91), $p=0,944$; б – 70,2 (МКР: 67,6; 73,5) и 71 (МКР: 68,4; 74,3), $p=0,803$ – для групп 1 и 2

Fig. 2. Comparative analysis of spectral parameters of HRV in groups of subjects in the selected areas of carointervalograms of the same duration and during the same periods of the day. Median heart rate: а – 88.5 (IQR: 85; 92) and 89 (IQR: 88; 91), $p=0.944$; б – 70.2 (IQR: 67.6; 73.5) and 71 (IQR: 68.4; 74.3), $p=0.803$ – for groups 1 and 2

Во второй группе медиана HF была равна 570 мсек² (18,9 %) при значениях первого и третьего квартилей, равных соответственно 425 мсек² (8,0 %) и 712 мсек² (24,3 %).

В сравниваемых группах отмечались статистически значимые различия в уровне ультранизкочастотных колебаний, значения которых оказались выше в группе 2 ($p<0,01$). Значения медиан VLF в данных

группах находились на уровне 1149 (МКР: 861; 1436) мсек² (27,8 %) и 1397 (МКР: 1047; 1746) мсек² (47,6 %) соответственно.

При значениях ЧСС – 70,2 (МКР: 67,6; 73,5) и 71 (МКР: 68,4; 74,3), $p=0,81$ в группах 1 и 2 соответственно отмечались аналогичные статистически значимые различия в спектральных показателях ВСР (рис. 2).

Выводы

Сохранение на протяжении длительного периода значимых различий между статистическими показателями суточной вариабельности сердечного ритма у здоровых лиц молодого возраста позволяет предположить существование устойчивого паттерна, обусловленного онтогенетически сформировавшимися немодифицируемыми факторами.

Несмотря на короткий временной промежуток между этапами исследования, реактивность системы снижается (отражение этого – значимая динамика статистических и спектральных параметров ВСР), что может быть связано с такими причинами, как изменения в функциональном состоянии сосудистого рецепторного поля, афферентной и эфферентной передачи импульса в рефлекторных дугах регуляции ЧСС и артериального давления.

Заключение

Актуальность проблемы, отраженной в вышеизложенных выводах, наталкивает на дальнейшее проведение исследований с использованием дополнительных методов инструментальной диагностики, таких как сфигмоманометрия, активная ортостатическая и клиностатическая пробы, технологии непрерывного мониторингирования артериального давления.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>.
2. Новиков И. И., Степаненко И. А. Влияние регулярных физических тренировок на вариабельность сердечного ритма у здоровых мужчин молодого возраста // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № S2. С. 310–312. [Novikov I.I., Stepanenko I.A. The effect of regular physical training on heart rate variability in healthy young men. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S2):310-312. (In Russ.)].
3. Степаненко И. А., Салухов В. В., Кицышин В. П., и др. Конституциональные и нейрогуморальные показатели в диагностике преждевременных сердечных сокращений у здоровых лиц старшего подросткового возраста // Медицинский биомедицинский журнал. 2018. Т. 19. С. 705–720. [Stepanenko I.A., Salukhov V.V., Kitsyshin V.P., et al. Constitutional and neurohumoral features in the premature cardiac contractions diagnostics in healthy individuals of later adolescence. *Medline.ru. Russian biomedical journal*. 2018;19:705-720. (In Russ.)].

4. Mejía-Mejía E, Budidha K, Abay TY, et al. Heart Rate Variability (HRV) and Pulse Rate Variability (PRV) for the Assessment of Autonomic Responses. *Front Physiol*. 2020;11:779. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00779>.

5. Stepanenko I, Novikov I, Mihailidou A, et al. The effect of regular physical training on heart rate variability in healthy male volunteers. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(1):369-370. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.260>.

6. Shaffer F, Meehan ZM. An Undergraduate Program with Heart: Thirty Years of Truman HRV Research. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2022;47(4):317–326. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09543-5>.

7. Taoum A, Bisiaux A, Tilquin F, et al. Validity of Ultra-Short-Term HRV Analysis Using PPG-A preliminary Study. *Sensors (Basel)*. 2022;22(20):7995. <https://doi.org/10.3390/s22207995>.

8. Liang D, Wu S, Tang L, et al. Short-Term HRV Analysis Using Nonparametric Sample Entropy for Obstructive Sleep Apnea. *Entropy (Basel)*. 2021;23(3):267. <https://doi.org/10.3390/e23030267>.

9. Ortega E, Bryan CYX, Christine NSC. The Pulse of Singapore: Short-Term HRV Norms. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2024;49(1):55-61. <https://doi.org/10.1007/s10484-023-09603-4>.

10. Ramachandran H, Butlin M, Quinn B, et al. Comparison of frequency-based techniques for assessment of baroreceptor sensitivity and heart rate variability. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017:3985-3988. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037729>.

11. Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT. Assessment of baroreflex sensitivity from spontaneous oscillations of blood pressure and heart rate: proven clinical value? *Physiol Meas*. 2015;36(4):741-753. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/4/741>.

12. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:379-393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>.

13. Кучмин А. Н., Голиус О. А., Шустов С. Б., Кицышин В. П. Частота и характер нарушений сердечного ритма по данным суточного мониторингирования у здоровых военнослужащих молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2010. Т. 331, № 4. С. 13–19. [Kuchmin A.N., Golius O.A., Shustov S.B., Kitsishin V.P. Frequency and nature of cardiac rhythm disturbances according to daily monitoring data in healthy young military personnel. *Military Medical Journal*. 2010;331(S4):13-19. (In Russ.)].

14. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*. 2019;38(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>.

15. Hayano J, Yuda E. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements. *J Physiol Anthropol*. 2021. Nov 30;40(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40101-021-00272-y>.

16. Miki Y, Suzuki Y, Watanabe E, et al. Long-range correlations in amplitude variability of HF and LF components of heart rate variability. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016:6218-6221. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7592149>.

17. Kumar P, Das AK, Halder S. Statistical heart rate variability analysis for healthy person: Influence of gender and body posture. *J Electrocardiol*. 2023;79:81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.03.011>.

18. Saboul D, Pialoux V, Hautier C. The breathing effect of the LF/HF ratio in the heart rate variability measurements of athletes. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(1):282-288. <https://doi.org/10.1080/17461391.2012.691116>.

19. Ma Y, Chang MC, Litrownik D, et al. Day-night patterns in heart rate variability and complexity: differences with age and cardiopulmonary disease. *J Clin Sleep Med*. 2023;19(5):873-882. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10434>.
20. Miyagi T, Yamazato M, Nakamura T, et al. Power spectral analysis of heart rate variability is useful as a screening tool for detecting sympathetic and parasympathetic nervous dysfunctions in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2022;22(1):339. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02872-2>.
21. Abry P, Wendt H, Jaffard S, et al. Methodology for multifractal analysis of heart rate variability: from LF/HF ratio to wavelet leaders. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010:106-109. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626124>.
22. Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007;30(5):374-349. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2007.04.001>.
23. Martinello L, Romão FG, Godoy MF, et al. Study of autonomic modulation by non-linear analysis of heart rate variability in different age groups and analysis of health status, disease and risk of death in dogs. *Pol J Vet Sci*. 2023;26(4):581-590. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.148278>.
24. Geovanini GR, Vasques ER, de Oliveira Alvim R, et al. Age and Sex Differences in Heart Rate Variability and Vagal Specific Patterns - Baependi Heart Study. *Glob Heart*. 2020;15(1):71. <https://doi.org/10.5334/gh.873>.
25. Kumral D, Schaare HL, Beyer F, et al. The age-dependent relationship between resting heart rate variability and functional brain connectivity. *Neuroimage*. 2019;185:521-533. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.027>.
26. Суржигов П. В., Кицышин В. П., Варавин Н. А., Новиков И. И. Функциональная и лабораторная диагностика возрастной ангиопатии // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 4. С. 97. [Surzhikov PV, Kitsishin VP, Varavin NA, Novikov II. Functional and laboratory diagnostics of age-related angiopathy. *Modern problems of science and education*. 2024;4:97. <https://doi.org/10.17513/spno.33573>. (In Russ.)].
27. Parashar R, Amir M, Pakhare A, et al. Age Related Changes in Autonomic Functions. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):CC11-5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16889.7497>.

Информация об авторах

Новиков Илья Игоревич – слушатель ординатуры по специальности «Терапия», Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-7581-5867, SPIN-код: 8213-0277, e-mail: iinow2000@gmail.com.

Кицышин Виктор Петрович – д-р мед. наук, профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н. С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-7797-5952, SPIN-код: 5733-0983, e-mail: viktor.kitsyshin@yandex.ru.

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н. С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Суржигов Павел Владимирович – канд. мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н. С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0001-8413-0069; SPIN-код: 1120-6325; e-mail: vmeda_70@mail.ru.

Authors information

Novikov Ilya I. – Residency Student in the Specialty «Therapy», Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-7581-5867, e-mail: iinow2000@gmail.com.

Kitsyshin Viktor P. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician Molchanov 1st Department and Clinic (Advanced Medical Training Therapy), Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-7797-5952, e-mail: viktor.kitsyshin@yandex.ru.

Salukhov Vladimir V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Academician Molchanov 1st Department and Clinic (Advanced Medical Training Therapy), Military Medical Academy named, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Surzhikov Pavel V., Cand. (PhD) Sc. (Med.), Lecturer, Academician Molchanov 1st Department and Clinic (Advanced Medical Training Therapy), Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0001-8413-0069, e-mail: vmeda_70@mail.ru.

УДК 617.711+616.12-008.331+613.84-053.81
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-43-49

Н. В. КОРНЕЕВА, Е. С. ГАВРИЛОВ

Новый методологический подход в анализе данных биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых пациентов с гипертонической болезнью I и II стадий в зависимости от статуса курения

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия
680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35
E-mail: Gladkova1982@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.11.24 г.; принята к печати 31.01.25 г.

Резюме

Введение. В наших ранних исследованиях было показано негативное действие курения и позитивное отказа от курения на «классические» параметры микроциркуляторного русла (МЦР). В этом новом исследовании среди молодых амбулаторных пациентов решено, помимо «классических» микроциркуляторных (МЦ) параметров, анализируемых ранее, предложить «новые» и проверить их диагностическую значимость, что и составило *цель* данного исследования. *Материалы и методы.* Обследован 171 пациент (20–44 лет) с гипертонической болезнью (ГБ) I/II стадий, наблюдавшийся амбулаторно. Всех разделили на 3 группы: 1-я группа – прекратившие курить (n=55), 2-я группа – курящие (n=66), 3-я группа – никогда не курившие (n=50). Длительность ГБ среди прекративших курить была 3,0 (1,0; 7,0) лет, среди курящих – 3,0 (1,5; 10,0) лет, среди никогда не куривших – 6,5 (2,0; 10,0) лет. МЦ-параметры изучали прямым методом биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы. Оценивали «классические» параметры: средний диаметр артериол, венул, капилляров, артериоло-венулярный коэффициент (АВК), количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы и «новые»: общее количество артериоло-венулярных пар (АВП), количество нормальных и узких АВП и процент АВП с низким АВК. *Результаты.* Общее число АВП в группе курящих было наименьшим (24 пары), среди никогда не куривших – наибольшим (30 пар), в группе прекративших курить – промежуточным (27 пар). Количество узких АВП и процент узких АВП были статистически значимо большими в группе курящих (18 пар и 66,7 % соответственно (p<0,05 в сравнении с некурящими (13 пар и 52,4 % соответственно для количества узких АВП и процента узких АВП) и прекратившими курить (10 пар и 48,6 % соответственно)), между последними значимых различий выявлено не было. *Заключение.* Показана диагностическая значимость «новых» МЦ-параметров: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП, демонстрирующих рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) у больных ГБ независимо от статуса курения, и дополнительное негативное влияние курения на резистивные сосуды.

Ключевые слова: микроциркуляция, микроциркуляторное русло, артериоловенулярный коэффициент, артериоло-венулярные пары, курение, гипертоническая болезнь

Для цитирования: Корнеева Н. В., Гаврилов Е. С. Новый методологический подход в анализе данных биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых пациентов с гипертонической болезнью I и II стадий в зависимости от статуса курения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24 (2):43–49. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-43-49>.

UDC 617.711+616.12-008.331+613.84-053.81
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-43-49

N. V. KORNEEVA, E. S. GAVRILOV

New Methodological Approach in the Analysis of Bulbar Conjunctival Biomicroscopy Data in Young Patients with Hypertension Stages I and II Depending on Smoking Status

Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
35, Murav'yova-Amurskogo str., Khabarovsk, Russia, 680000
E-mail: Gladkova1982@mail.ru

Received 08.11.24; accepted 31.01.25

Summary

Introduction. Our earlier studies have shown the negative effect of smoking and the positive effect of smoking cessation on the «classic» parameters of the microcirculatory bed (MCB). In this new study in young outpatients, we decided, in addition to the «classic» microcirculatory (MC) parameters analyzed earlier, to propose «new» ones and test their diagnostic significance, which was the *purpose* of this study. *Materials and methods.* We examined 171 outpatients (20–44 years old)

with hypertension (HT) stages I/II. All were divided into 3 groups: Group 1 – those who stopped smoking ($n=55$), Group 2 – smokers ($n=66$), Group 3 – never smokers ($n=50$). The duration of HT in those who had stopped smoking was 3.0 (1.0; 7.0) years, in smokers – 3.0 (1.5; 10.0) years, in never smokers – 6.5 (2.0; 10.0) years. MC was studied by direct biomicroscopy of bulbar conjunctival vessels. The following «classic» parameters were assessed: the average diameter of arterioles, venules, capillaries, arteriole-venule ratio (AVR), the number of capillaries per 1 mm² of conjunctival surface, and «new» ones: the total number of arteriole-venule pairs (AVP), the number of normal and narrow AVPs, and the percentage of AVPs with low AVR. *Results.* The total number of AVPs was the lowest in the group of smokers (24 pairs), the highest in those who never smoked (30 pairs), and intermediate in the group of those who quit smoking (27 pairs). The number of narrow AVPs and the percentage of narrow AVPs were statistically significantly higher in the group of smokers (18 pairs and 66.7 %, respectively ($p<0.05$ compared to non-smokers (13 pairs and 52.4 %, respectively, for the number of narrow AVPs and the percentage of narrow AVPs) and those who quit smoking (10 pairs and 48.6 %, respectively)), no significant differences were found between the latter. *Conclusion.* The diagnostic significance of «new» MC parameters is shown: the total number of AVPs, the number of normal and narrow AVPs and the percentage of narrow AVPs demonstrating an increase in total peripheral vascular resistance (TPVR) in patients with HT regardless of smoking status and the additional negative impact of smoking on resistive vessels.

Keywords: microcirculation, microcirculatory bed, arteriole-to-venular ratio, arteriole-venular pairs, smoking, hypertension

For citation: Korneeva N. V., Gavrilov E. S. New Methodological Approach in the Analysis of Bulbar Conjunctival Biomicroscopy Data in Young Patients with Hypertension Stages I and II Depending on Smoking Status. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2025;24 (2):43–49. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-43-49>.

Введение

Изучение влияния прекращения курения на параметры микроциркуляторного русла (МЦР) методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (БМБК) ведется на кафедре факультетской терапии Дальневосточного государственного медицинского университета (ДВГМУ) с 2014 года. За это время осуществлялись поиск и совершенствование методологии анализа первичных данных в зависимости от диагностической гипотезы. В предыдущих наших исследованиях среди пациентов среднего возраста, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) I/II стадий, находившихся на постоянной антигипертензивной терапии, имевших различный статус курения и поступивших в стационар в связи с дестабилизацией АД, было показано негативное влияние курения и позитивное отказа от курения на параметры МЦР бульбарной конъюнктивы [1], что было подтверждено позже в объединенной базе данных из 267 наблюдений с помощью кластерного анализа [2]. В настоящем исследовании интересно было проследить изменения в микроциркуляции (МЦ) среди лиц молодого возраста (по классификации Всемирной организации здравоохранения) с ГБ I/II стадий, наблюдающихся амбулаторно в зависимости от статуса курения, проверить диагностическую значимость МЦ-параметров, анализируемых ранее среди лиц среднего возраста с ГБ, предложить дополнительные БМБК-параметры и проверить их диагностическую значимость.

Цель – проверить диагностическую значимость «классических» и «новых» параметров МЦ у молодых пациентов с ГБ I / II стадий в зависимости от статуса курения.

Материалы и методы исследования

Обследованы пациенты молодого возраста (20–44 лет) с установленным диагнозом ГБ I/II стадий ($n=171$), наблюдавшиеся амбулаторно. Всех, в зависимости от статуса курения, разделили на 3 группы: 1-я группа – прекратившие курить ($n=55$), возраст 35 (26; 38) лет (М:Ж=5,9:1), 2-я группа – курящие ($n=66$), возраст 33,5 (24; 39) лет (М:Ж=5,6:1), 3-я группа – никогда не курившие ($n=50$), возраст 28 (24; 36) лет (М:Ж=5,3:1). Статус курения уточняли из анамнеза. Прекратившими курить считали лиц ранее куривших,

но на момент включения в исследование прекративших курить 1 мес. назад и более. Длительность курения среди прекративших курить составила 8,0 (4,0; 10,0) лет, среди продолжающих курить – 15,0 (6,2; 20,8) лет ($p<0,001$), интенсивность курения, оцененная по индексу пачка/лет, в 1-й группе составила – 3,5 (2,0; 7,4), в сравнении со 2-й группой – 11,0 (3,6; 15,6), ($p<0,001$). Длительность ГБ в группе прекративших курить была 3,0 (1,0; 7,0) лет, в группе курящих – 3,0 (1,5; 10,0) лет, среди никогда не куривших – 6,5 (2,0; 10,0) лет. В группе прекративших курить преобладали пациенты с I стадией ГБ (78 %), в группе курящих I стадия встречалась у 36 % пациентов, среди никогда не куривших – 48 %. Всем пациентам амбулаторно была назначена комбинированная гипотензивная терапия основными классами препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, блокаторы медленных кальциевых каналов и мочегонные), которую регулярно принимали 62 % пациентов 1-й группы, 76 % – 2-й группы и 58 % – 3-й группы ($p=0,092$). АД, измеренное перед проведением БМБК среди прекративших курить, было наименьшим – 130 (126; 149)/86 (80; 92) мм рт. ст., в сравнении с курящими – 142 (131; 151)/83 (76; 94) мм рт. ст. и никогда не курившими – 142 (133; 151)/82 (78; 91) мм рт. ст. Микроциркуляцию изучали на всем протяжении латерального участка бульбарной конъюнктивы каждого глаза от наружного угла глазной щели до лимбальной зоны, используя прямой метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы. БМБК проводили с использованием модифицированной на кафедре факультетской терапии ДВГМУ установки [3], состоящей из щелевой лампы ШЛ-2Б, цифровой видеокамеры, жестко фиксированной к одному из окуляров офтальмологического микроскопа, и персонального компьютера. Подобная модификация позволяет получать высококачественное видеоизображение и микрофотографии с увеличением в 96 крат (оптика щелевой лампы 8 крат и видеокамера 12 крат). Морфометрию микрососудов осуществляли по фотографиям, сохраняя стоп-кадры видеоизображения с помощью предварительно откалиброванной экранной линейки Universal Desktop Ruler (РФ, 2005 год), результаты получали в микрометрах. Метки экранной линейки

Таблица 1

Параметры МЦР бульбарной конъюнктивы пациентов с ГБ I и II стадий в зависимости от статуса курения

Table 1

Parameters of the microcirculation coefficient of the bulbar conjunctiva of patients with hypertension stages I and II depending on smoking status

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=59	Группа 2 (курящие) n=72	Группа 3 (никогда не курившие) n=67	Статистическая значимость «р»
Диаметр венул, мкм	34,85 (32,90; 37,90)	43,09 (37,01; 45,85)	39,35 (34,60; 41,95)	p12<0,001 p13=0,01 p23=0,005
Диаметр артериол, мкм	23,50 (18,60; 25,65)	13,25 (11,72; 15,34)	24,88 (23,35; 25,90)	p12<0,001 p13=0,081 p23<0,001
АВК	0,680 (0,609; 0,720)	0,320 (0,276; 0,360)	0,644 (0,606; 0,713)	p12<0,001 p13=0,85 p23<0,001
Диаметр капилляров, мкм	11,60 (10,30; 12,50)	8,90 (7,78; 10,10)	11,90 (11,20; 12,50)	p12<0,001 p13=0,094 p23<0,001
Число капилляров, ед/мм ²	8,00 (7,33; 10,00)	5,30 (4,05; 6,60)	8,00 (7,25; 9,60)	p12<0,001 p13=0,83 p23<0,001

Примечание: здесь и далее p12 – сравнение группы прекративших курить с курящими; p13 – сравнение группы прекративших курить с некурящими; p23 – сравнение группы курящих и никогда не куривших.

устанавливали на контрастной границе кровотока и белого фона конъюнктивы перпендикулярно ходу сосуда, делая не менее трех измерений диаметра каждого анализируемого сосуда, результатом считали среднее значение трех измерений. Оценивали «классические» МЦ-параметры, которые использовались в фундаментальных работах исследователей, занимающихся изучением МЦ методом биомикроскопии (Л. Т. Малая и др., 1977; Н. И. Волосок и др., 1980 г.; В. С. Волков, 1976; В. И. Козлов и др., 2006), и с 70-х годов XX в. сотрудниками нашей кафедры, показавшие свою информативность [3]: средний диаметр артериол, венул, капилляров, артериоловеноулярное соотношение/коэффициент (АВК), количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы. «Новые» признаки, предложенные и апробированные нами впервые в настоящем исследовании: общее количество артериоловеноулярных пар (АВП), количество нормальных и узких АВП и процент АВП с низким АВК.

В исследование не включали пациентов, имеющих ассоциированные клинические состояния (ишемическую болезнь сердца, аритмии, сахарный диабет, хроническую болезнь почек 3Б и выше стадий), системные заболевания соединительной ткани, онкологию любой локализации и стадии, а также острые и хронические заболевания конъюнктивы и использующих глазные капли, контактные линзы, назальные сосудосуживающие спреи. У всех было получено добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ статистического анализа R версии 4.4.0 (R Core Team (2024) и IMB SPSS версии 20. Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро–Уилка. Так как подавляющее боль-

шинство выборок не являлось нормально распределенным, данные представлены в виде Ме (Q25; Q75), где Ме – медиана, Q25, Q75 – 25 % и 75 % квантили. Количественные показатели в 2 группах сравнивались с помощью критерия U Манна–Уитни. При сравнении 3 и более групп в качестве omnibus-теста использовался критерий Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными тестами Данна (сравнения «все-со-всеми»). При сравнении нескольких групп с одной контрольной группой (сравнения «многие-с-одним») применялся тест Коновера. Различия считали статистически значимыми при «р» менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты БМБК, оценивающие «классические» МЦ-признаки в трех группах наблюдения, представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 показывают значительно больший диаметр венул, меньший диаметр артериол и соответственно наименьший показатель АВК в группе курящих пациентов в сравнении с прекратившими курить и никогда не курившими. Диаметры капилляров и их количество на 1 мм² поверхности конъюнктивы были наименьшими в группе курящих в сравнении с прекратившими курить и никогда не курившими пациентами. Между группами прекративших курить и некурящих не было статистически значимых различий по диаметрам артериол, АВК и количеству капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы.

Результаты сравнения «новых» признаков в трех группах приводим в табл. 2.

Общее число сосудистых пар в группе курящих было наименьшим, среди никогда не куривших – наибольшим, в группе прекративших курить – промежуточным, однако эти различия не достигали степени

Таблица 2

«Новые» МЦ-признаки у пациентов молодого возраста с ГБ I и II стадий в зависимости от статуса курения

Table 2

«New» MC-parameters in young patients with hypertension stages I and II depending on smoking status

Параметр	Группа 1 (прекратившие курить) n=59	Группа 2 (курящие) n=72	Группа 3 (никогда не курившие) n=67	Статистическая значимость p
Общее количество АВП (число)	27,0 (20,5; 35,0)	24,0 (20,0; 31,0)	30,0 (18,5; 34,0)	0,29
Количество нармальных АВП (число)	15,0 (9,5; 19,0)	8,5 (5,0; 11,0)	14,0 (10,0; 18,0)	p12<0,001 p13=0,56 p23<0,001
Количество узких АВП (число)	10,0 (9,0; 17,0)	18,0 (12,0; 21,0)	13,0 (9,5; 19,0)	p12=0,007 p13=0,61 p23=0,029
Процент узких АВП (%)	48,6 (37,6; 55,8)	66,7 (61,2; 75,0)	52,4 (40,8; 59,0)	p12<0,001 p13=0,85 p23<0,001

Примечание: АВП – артериоловеноулярные пары.

статистической значимости ($p=0,29$). Количество узких АВП и процент узких АВП были статистически значимо большими в группе курящих в сравнении с некурящими и прекратившими курить, между последними значимых различий выявлено не было.

Для демонстрации «новых» признаков АВП на рисунке приводим микрофотографию фрагмента МЦР пациента молодого возраста с ГБ.

История применения метода биомикроскопии бульбарной конъюнктивы берет свое начало с 1956 года, когда впервые Bloch показал, что микрососуды конъюнктивы достаточно объективно отражают состояние капиллярного кровотока во всем организме [4]. С тех пор усовершенствовано не только оборудование для визуализации и фиксации биомикроскопического результата, но и отработана методология расшифровки первичного материала и анализа БМБК-данных. «Классические» признаки, подлежащие морфометрическому анализу: диаметры микрососудов, артериоловеноулярное соотношение/коэффициент, количество микрососудов на единицу площади поверхности конъюнктивы и некоторые другие, последний раз претерпевали изменения в 2006 году, когда профессор В. И. Козлов с коллективом соавторов модифицировали применяемую ранее методику (патент РФ № 2269288) [4]. На кафедре факультетской терапии ДВГМУ с 70-х годов XX столетия изучалось воздействие курения на МЦ с использованием набора «классических» МЦ-признаков.

Сейчас вовлечение в патологический процесс МЦР при ГБ не вызывает сомнения, дискуссионным остается лишь вопрос первичности или вторичности изменений на уровне МЦ. Курение вносит дополнительный негативный вклад в изменения на уровне МЦ при ГБ за счет влияния на общие звенья патогенеза. Прекращение курения как действенная мера, показавшая свою эффективность в популяционных исследованиях и поддерживаемая на государственном уровне, позитивно отражается на МЦР прекративших курить пациентов с ГБ среднего возраста, что было показано в предыдущих наших работах [1].

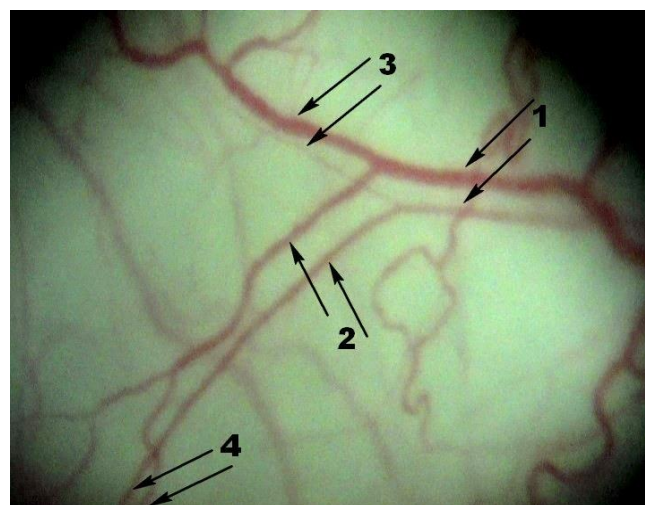
Среди молодых практически здоровых лиц без ГБ негативное влияние курения нивелировалось возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний [2]. В настоящем исследовании было интересно проследить влияние курения и отказа от него среди амбулаторных пациентов молодого возраста с ГБ. Результаты анализа «классических» МЦ-признаков подтвердили закономерности, выявленные на группе пациентов среднего возраста с ГБ I/II стадий, значимого негативного влияния курения и позитивного (при отказе от него) на параметры МЦР [1, 3]. Наши результаты согласуются с данными целого ряда авторов, описывающих изменение МЦ при АГ разными методами, в том числе с использованием калибromетрии сосудов сетчатки, и усугубление этих изменений под влиянием курения [5, 6]. Данные, полученные среди прекративших курить, являются новыми.

Объективизация патологических процессов на уровне МЦ, выявляемых различными прямыми методами визуализации сосудистого русла, продолжает оставаться актуальной, о чем свидетельствуют публикации последних лет [7–9]. Одним из ключевых патогенетических механизмов повышения АД при ГБ является рост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [10, 11] независимо от статуса курения. Одним из механизмов, влияющих на рост ОПСС, является сужение артериол, которое биомикроскопически на бульбарной конъюнктиве проявляется уменьшением АВК. В норме величина АВК составляет от 0,4 до 0,6–0,62 [4]. В настоящем исследовании величина АВК в среднем по группе некурящих и прекративших курить соответствовала норме, не отражая роста ОПСС при ГБ. Этот феномен мы обсуждали в одном из наших недавних исследований [2]; лишь при курении АВК статистически значимо снижается, что демонстрирует дополнительное негативное влияние курения на течение ГБ. Однако, расшифровывая первичные БМБК-данные, мы заметили, что артериоловеноулярные пары ведут себя по-разному у каждого пациента в разных зонах латерального отдела конъюнктивы, который

подвергался исследованию: часть АВП демонстрировали нормальный АВК, часть – уменьшенный. Такая неоднородность замечена нами у всех пациентов независимо от статуса курения. Кроме того, разные пациенты демонстрировали и разное количество АВП. Эти новые данные требовали объективизации и поиска возможных закономерностей. Нами было предложено в анализ БМБК ввести «новые» параметры: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП. Для этого на всей поверхности латерального участка бульбарной конъюнктивы производился подсчет каждой АВП. За АВП принимали идущие параллельно артериолу и венулу между ветвлениями сосудов. Таким образом, фиксировали новые АВП после каждого ветвления при продолжении параллельности хода артериолы и венулы, т. к. после ветвления соотношения артериолы к венуле могли меняться. В каждой АВП проводили морфометрию с подсчетом АВК. Отдельно отмечали количество АВК, соответствующих норме (от 0,4 и выше), все значения менее 0,4 фиксировали как узкие АВК, далее вычисляли процент узких АВП простой пропорцией.

Анализ «новых» признаков выявил среди курящих пациентов с ГБ меньшее общее количество АВП в сравнении с прекратившими курить и некурящими. Имеющиеся исследования J. S. Smeda et al. (1988 г.), показавшие на модели крыс со спонтанной гипертензией (SHR) различия в строении резистивных микрососудов на стадии, когда АД у них еще не повысилось в сравнении с нормотензивной контрольной группой [12], позволяют задуматься о возможной изначальной предрасположенности к гипертензии за счет исходно меньшего количества резистивных сосудов среди этих пациентов или возникновении этой редукции под влиянием курения. Однако одинаковое количество АВП среди некурящих и прекративших курить может указывать на восстановление этого показателя после прекращения курения среди молодых пациентов с ГБ до уровня никогда не куривших. Имеются исследования, где описана стадийность изменения диаметров резистивных сосудов от функциональных до структурных при АГ как долгосрочный процесс приспособления к повышенному АД [13]. Возможно, в данном случае в группе курящих лиц с ГБ обнаружены функциональные изменения, которые после прекращения курения восстановились до показателя некурящих.

Наиболее интересный, на наш взгляд, параметр, позволивший объективизировать патологический процесс на уровне МЦР во всех группах пациентов с ГБ I/II стадий – это процент узких АВП. Данные табл. 2 показывают, что во всех группах встречались сосудистые пары с уменьшенным АВК. В группе никогда не куривших пациентов с ГБ этот показатель составил 52,4 (40,8; 59,0) %, т. е. наряду с нормальными АВП у некурящих пациентов с ГБ обнаружены узкие АВП, что может влиять на рост ОПСС – один из основных патогенетических механизмов АГ. Однако большинство АВП были нормальными, поэтому показатель АВК, оцененный в общем в подгруппе никогда не куривших пациентов, соответствовал норме. Наши данные со-



Фрагмент МЦР курящего пациента И., 28 лет с ГБ I стадии. Цифрами обозначены артериоловенулярные пары, их четыре. АВП под номерами 1, 2 и 4 имеют нормальный артериоловенулярный коэффициент: № 1 – средний диаметр венулы – 51,3 мкм, артериолы – 32, АВК – 0,62 (норма); № 2 – средний диаметр венулы – 34,7 мкм, артериолы – 25 мкм, АВК – 0,72 (норма); № 4 – средний диаметр венулы – 26,9 мкм, артериолы – 21,8 мкм, АВК – 0,81 (норма); АВП под номером 3 имеет уменьшенный АВК: средний диаметр венулы – 51,3 мкм, артериолы – 14,8 мкм, АВК – 0,29 (меньше нормы)

Segment of the MCB of a smoking patient I., 28 years old, with hypertension stage I. The numbers indicate the arteriole-venular pairs (AVP), there are four of them. AVPs numbered 1, 2 and 4 have a normal arteriole-venular ratio/coefficient (AVR/AVC): № 1 – average diameter of venule – 51.3 μ m, arteriole – 32, AVR – 0.62 (normal); № 2 – average diameter of venule – 34.7 μ m, arteriole – 25 μ m, AVR – 0.72 (normal); № 4 – average diameter of venule – 26.9 μ m, arteriole – 21.8 μ m, AVR – 0.81 (normal), AVP numbered 3 has a reduced AVR: the average diameter of a venule is 51.3 μ m, of arteriole – 14.8 μ m, AVR – 0.29 (less than normal)

гласуются с результатами исследований, выполненных с использованием популярного, разрабатываемого офтальмологами в последние годы, неинвазивного исследования сосудов глаз – биомикроскопии сосудов сетчатки с компьютерной калиброметрией [8]. В отличие от БМБК этот метод позволяет изучать параметры центральных артерий, вены сетчатки и шести их крупных ветвей, лежащих в пределах от 1 до 1,5 PD от диска зрительного нерва [14]. Параметр AVR (артериовенозное соотношение – при калиброметрии сосудов сетчатки является аналогом АВК) при использовании БМБК продемонстрировал среди лиц в возрасте 55–84 года аналогичные высокозначимые статистические закономерности при АГ [14], выявляемые нами среди пациентов молодого и среднего возраста [1]. Однако при калиброметрии сосудов сетчатки показатель AVR (аналог АВК) имеет другие нормативные характеристики: 0,67 и меньше уже свидетельствует о генерализованном сужении сосудов сетчатки [7], тогда как при БМБК норма АВК находится в пределах выше 0,4 [3]. Несмотря на это, разные методы дают объективную картину патологических процессов на уровне МЦ при ГБ среди некурящих лиц. К сожалению, исследования на сопоставимой по возрасту когорте пациентов с ГБ методом калиброметрии пока отсутствуют. Среди курящих пациентов процент узких АВП преобладал (66,7 (61,2; 75,0) %), что отражает дополнительное негативное влияние курения на рост ОПСС, поэтому показатель АВК в подгруппе курящих был ниже нормы,

что также находит отражение в исследованиях сосудов сетчатки [15]. Среди прекративших курить процент узких АВП (48,6 (37,6; 55,8) %) статистически значимо не отличался от никогда не куривших, и показатель АВК в целом в подгруппе соответствовал норме, что может указывать на позитивные последствия отказа от курения на уровне МЦ и является новым в представленном исследовании.

Интерес к процедуре БМБК с поиском новых признаков, объективизирующих патологический процесс на уровне МЦ, при наличии современных автоматизированных методик объясняется неинвазивностью (отсутствием необходимости дополнительного введения лекарственных препаратов перед исследованием, например, для получения мидриаза), простотой и дешевизной аппаратуры для проведения исследования в отличие от, например, калиброметрии, где пока сохраняются технические нюансы и физиологические ограничения преломляющих сред глаза для получения максимально корректных изображений, возможностью визуализации большой площади сосудистого русла (весь латеральный сектор бульбарной конъюнктивы) в отличие от небольшой области вокруг диска зрительного нерва при оценке сосудов сетчатки. Другой современный и перспективный в отношении исследования сосудов переднего отдела глаза метод, появившийся в 2006 году – оптическая когерентная томография в ангиорежиме (ОКТА). Пока он используется офтальмологами для решения чисто офтальмологических задач [16].

Новые признаки, описываемые нами в данной статье, были применены для анализа БМБК-данных среди молодых амбулаторных пациентов с ГБ I/II стадий впервые, что является некоторым ограничением этого пилотного исследования в связи с отсутствием данных о подобных параметрах МЦ среди пациентов среднего возраста с ГБ аналогичных стадий и лиц без гипертонии, имеющих различный статус курения. Еще одним ограничением может являться небольшой процент приверженных к терапии пациентов и в связи с этим недостаточный контроль среди них амбулаторного АД, несмотря на то, что по указанным параметрам различий между группами не было. Интересным остается вопрос сохранения выявленных закономерностей при устранении указанных ограничивающих фактов. Таким образом, данное исследование имеет перспективы в указанных направлениях.

Выводы

1. Параметры МЦ конъюнктивы у прекративших курить пациентов с ГБ I/II стадий молодого возраста не отличаются от таковых у пациентов с ГБ I/II стадий среднего возраста.

2. «Классические» показатели МЦ у прекративших курить: диаметры артериол, капилляров, АВК и количество капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы статистически значимо больше, а диаметры венул статистически значимо меньше в сравнении с продолжающими курить. В группе никогда не куривших пациентов значимых различий не выявлено, что подтверждает позитивную роль отказа

от курения в состоянии МЦ при ГБ без ассоциированных клинических состояний.

3. Показана диагностическая значимость «новых» МЦ-параметров: общее количество АВП, количество нормальных и узких АВП и процент узких АВП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Корнеева Н. В. Влияние отказа от курения на параметры микроциркуляции при артериальной гипертензии // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 3. С. 402–409. [Korneeva NV. Effect of smoking cessation on the parameters of microcirculation in arterial hypertension. *Kazan medical journal*. 2019;100 (3):402-409. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-402>.
2. Корнеева Н. В. Влияние статуса курения на сосудистую проницаемость и микроциркуляцию у молодых здоровых лиц, пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27, № 3. С. 26–31. [Korneeva NV. Influence of smoking status on vascular permeability and microcirculation in healthy young individuals, middle-age patients with arterial hypertension and coronary artery disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27 (3):26-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20242703126>.
3. Корнеева Н. В., Леонов В. П., Жмеренецкий К. В. Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа. Хабаровск, 2020. [Korneeva NV, Leonov VP, Zhmerenetsky KV. *Conjunctival biomicroscopy: methodology of analysis*. Khabarovsk: FESMU publishing; 2020. (In Russ.)].
4. Козлов В. И. Капилляроскопия в клинической практике: монография. М.: Практическая медицина, 2015. 232 с. [Kozlov VI. *Kapilljaroskopija v klinicheskoy praktike: monografija*. M.: *Prakticheskaja medicina*, 2015. 232 s. (In Russ.)].
5. Стрельцова Н. Н., Васильев А. П. Влияние курения на функциональное состояние микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии и клинико-анамнестические данные больных артериальной гипертензией // Лазерная медицина. 2020. Т. 24, № 4. С. 24–31. [Streletsova NN, Vasiliev AP. The influence of smoking on the functional state of microcirculation according to laser doppler flowmetry and clinical anamnestic data of patients with arterial hypertension. *Lazernaya medicina*. 2020;24 (4):24-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2020-24-4-24-31>.
6. Щербак К., Ясеновец М., Барсуков А. Гипертензивная ангиопатия сетчатки как маркер сердечно-сосудистого риска // Врач. 2018. Т. 29, №10. С. 18–21. [Shcherbakova K, Yasenovets M, Barsukov A. Hypertensive angiopathy of the retina as a target organ and a marker of cardiovascular risk. *Vrach*. 2018;29 (10):18-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-05>.
7. Семенова Н. С., Акопян В. С., Филоненко И. В. Возможности калиброметрии сосудов сетчатки у больных артериальной гипертензией // Офтальмология. 2012. Т.9, № 1. С. 58–62. [Semenova NS, Akopyan VS, Filonenko IV. Retinal vessels caliber assessment in patients with arterial hypertension. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9 (1):58-62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-58-62>.
8. Семенова Н. С., Акопян В. С., Родин А. С. Методы калиброметрического анализа сосудов сетчатки. Обзор литературы // Офтальмология. 2012. Т.9, № 1. С.14–17. [Semenova NS, Akopyan VS, Rodin AS. Progress in measurement

of retinal vascular caliber. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9 (1):14-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-14-17>.

9. Степушина О. А. Калиброметрия сосудов сетчатки с применением адаптивной оптики и флюоресцентной ангиографии у пациентов с аномалиями рефракции // *Казанский медицинский журнал*. 2011. Т. 92, №6. С. 865–867. [Stepushina OA. Caliber measurement of retinal blood vessels with the usage of adaptive optics and fluorescence angiography in patients with refractive errors. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011;92 (6):865-867. (In Russ.)].

10. Carey RM. Pathophysiology of primary hypertension. In: *Handbook of physiology: Microcirculation*. Eds.: R. F. Tuma, W. N. Duran, R. Ley. Amsterdam-Tokyo, 2008:794-896. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374530-9.00020-6>.

11. Шкарин В. В., Ложасова М. В. Нарушения микроциркуляции при эссенциальной артериальной гипертензии: клинические и гемодинамические аспекты // *Медицинский альманах*. 2012. Т. 20, № 1. С. 179–183. [Shkarin VV, Lozhakova MV. Narusheniya mikrocirkuljacii pri jessencial'noj arterial'noj gipertenzii: klinicheskie i gemodinamicheskie aspekty. *Medicinskij al'manah*. 2012; (20)1:179-183. (In Russ.)].

12. Smeda JS, Lee RM, Forrest JB. Structural and reactivity alterations of the renal vasculature of spontaneously hypertensive rats prior to and during established hypertension. *Circ. Res*. 1988;63:518-533. <https://doi.org/10.1161/01.res.63.3.518>.

13. Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovascular Research*. 1999;41(1):9-13. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00289-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00289-2).

14. Малютина С. К., Диреев А. О., Мунц И. В., и др. Связь калибра ретинальных сосудов с возрастом и кардиометаболическими заболеваниями в популяции старше 50 лет. *Вестник офтальмологии*. 2022;138 (5):14-21. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213805114> (Malyutina SK, Direev AO, Munz IV, et al. Relationship of retinal vascular caliber with age and cardiometabolic diseases in the population over 50 years of age. *Russian Annals of Ophthalmology*.

Vestnik oftal'mologii. 2022;138 (5):14-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213805114>.

15. Von Hanno T, Bertelsen G, Sjolie A. et al. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromso Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92 (1):40-6. <https://doi.org/10.1111/aos.12102>.

16. Киселева Т. Н., Луговкина К. В., Макухина В. В. ОКТ-ангиография переднего отдела глаза в оценке микроциркуляции при офтальмопатологии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023. Т. 22, № 2. С.11–15. [Kiseleva TN, Lugovkina KV, Makukhina VV. 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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-2-11-15>.

Информация об авторах

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

Гаврилов Егор Сергеевич – ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия, ORCID: 0000-0002-0025-0603, e-mail: egor1995gaw@mail.ru.

Authors information

Korneeva Natalia V. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Faculty and Outpatient Department, Far Eastern Medical University, Khabarovsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9878-180X, e-mail: Gladkova1982@mail.ru.

Gavrilov Egor S. – Assistant, Faculty and Outpatient Department, Far Eastern Medical University, Khabarovsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0025-0603, e-mail: egor1995gaw@mail.ru.

УДК 616.89:616.387:612.33

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-50-57

И. В. АНДРЕЕВА¹, А. А. ВИНОГРАДОВ²,
Л. О. ВОРОНКОВА²

Влияние хронического предаторного стресса на структурную организацию и гидратацию тонкой кишки лабораторной крысы

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
129110, Россия, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2, корп. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия
390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7
E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.08.24 г.; принята к печати 31.01.25 г.

Резюме

Введение. Влияние хронического стресса на пищеварительный тракт является актуальным вопросом физиологии и патологии. **Цель** – изучить особенности гистоструктуры, морфометрии и уровень общей воды в стенке тонкой кишки у крысы Wistar при моделировании хронического предаторного стресса. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г, разделенных на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. У животных экспериментальной группы моделировали хронический предаторный стресс путем воздействия запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней по методике В. Э. Цейликман и др. (2021). Для определения уровня общей воды фрагменты тонкой кишки взвешивали до и после высушивания в термостате до постоянного веса (сухого остатка) при температуре +55 °С. По стандартной методике готовили гистологические препараты. Срезы толщиной 8 и 12 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, проводили морфометрическое исследование кишечных ворсинок и крипт. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. **Результаты.** При воздействии хронического стресса у крыс экспериментальной группы выявлено увеличение толщины кишечных ворсинок в $1,286 \pm 0,026$ раза и поперечного размера крипт в $1,128 \pm 0,268$ раза, что было связано с венозным полнокровием и лимфостазом, которые сопровождались отеком и набуханием слизистой оболочки тонкой кишки с деформацией крипт. Увеличение уровня общей воды в тонкой кишке подтверждало обнаруженные изменения. **Заключение.** В условиях хронического предаторного стресса в тонкой кишке крыс развиваются стресс-индуцированные изменения с морфометрическими и гистоструктурными трансформациями, которые характерны для экссудативной энтеропатии.

Ключевые слова: тонкая кишка, предаторный стресс, крысы Wistar, стресс-индуцированные изменения, экссудативная энтеропатия

Для цитирования: Андреева И. В., Виноградов А. А., Воронкова Л. О. Влияние хронического предаторного стресса на структурную организацию и гидратацию тонкой кишки лабораторной крысы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025; 24(2): 50–57. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-50-57>.

UDC 616.89:616.387:612.33

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-50-57

I. V. ANDREEVA¹, A. A. VINOGRADOV²,
L. O. VORONKOVA²

Effect of Chronic Predatory Stress on the Structural Organization and Hydration of the Small Intestine of Laboratory Rats

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia
61/2, 1, Shhepkina str., Moscow, Russia, 129110

² Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
7, Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026
E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Received 12.08.24; accepted 31.01.25

Summary

Introduction. The effect of chronic stress on the digestive tract is an urgent issue of physiology and pathology. The *aim* is to study the features of histostructure, morphometric characteristics and the level of total water in the wall of the small

intestine in a Wistar rat when modeling chronic predatory stress. *Materials and methods.* The study was conducted on 60 male Wistar rats weighing 220–370 g, divided into control and experimental groups of 30 rats each. In animals of the experimental group, chronic predatory stress was simulated by exposure to the smell of urine of predator (cat) for 10 days according to the method of V. E. Zeilikman et al. (2021). To determine the total water level, fragments of the small intestine were weighed on electronic scales before and after drying in a thermostat to a constant weight (dry residue) at a temperature of +55 °C. Histological preparations were prepared according to the standard procedure. Sections with thickness of 8 and 12 μm were stained with hematoxylin and eosin, and morphometric examination of intestinal villi and crypts was performed. Digital data were processed by methods of variational statistics. *Results.* When exposed to chronic stress, the rats of the experimental group showed an increase in the thickness of intestinal villi by 1.286 ± 0.026 times and the transverse size of the crypts by 1.128 ± 0.268 times, which was associated with venous fullness and lymphostasis, which were accompanied by edema and swelling of the mucous membrane of the small intestine with deformation of the crypts. An increase in the total water level in the small intestine confirmed the detected changes. *Conclusion.* Under conditions of chronic predatory stress, stress-induced changes with morphometric and histostructural transformations develop in the small intestine of rats, which are characteristic of exudative enteropathy.

Keywords: small intestine, predatory stress, Wistar rats, stress-induced changes, exudative enteropathy

For citation: Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Voronkova L. O. Effect of Chronic Predatory Stress on the Structural Organization and Hydration of the Small Intestine of Laboratory Rats. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(2):50–57. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-50-57>.

Введение

В современном обществе стресс относится к одной из наиболее значимых адаптивных реакций организма, которые могут приводить к психосоматическим болезням. Ежедневно человек подвергается одновременному действию стресс-факторов различной природы и интенсивности [1, 2]. Под воздействием стрессорных факторов возникают изменения во всех органах и системах организма человека [3]. Психологический стресс приводит к развитию в пищеварительном тракте хронического воспаления низкой интенсивности и симптомам функциональных желудочно-кишечных расстройств [4]. Поэтому при стрессе тучными клетками высвобождается широкий спектр нейротрансмиттеров и других провоспалительных цитокинов [5–7].

На сегодняшний день нет единого мнения по поводу механизмов возникновения повреждения пищеварительного тракта при стрессовых воздействиях, в связи с этим актуальным является изучение стресс-индуцированных изменений стенки желудка и кишечника на моделях стресса у животных [2]. В эксперименте на крысах было показано, что любые виды стрессорного воздействия вызывают ulcerогенные повреждения, т. е. язвообразование является специфическим признаком развития стресс-реакции, в то же время выраженность ulcerогенеза может являться маркером интенсивности стресса. Наиболее выраженный ulcerогенный эффект оказывает сочетание хронического и острого стрессов [5].

Слизистая оболочка пищеварительного тракта имеет огромную площадь и служит первым барьером для защиты внутренних органов от воздействия внешних факторов [6, 7]. Ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера играют плотные контакты между эпителиальными клетками и микробиота [8]. При нарушении функционирования указанных факторов развивается синдром повышенной кишечной проницаемости или так называемый синдром «дырявого кишечника» [9]. Патологическая проницаемость кишечника приводит к транслокации бактерий и их метаболитов во внутреннюю среду организма, что может вызывать воспалительные изменения в органах-мишенях [10, 11]. Кроме того, это

подвергает иммунную систему слизистой оболочки кишки воздействию пищевых антигенов, полученных из кишечного просвета, и побочных продуктов жизнедеятельности бактерий, что приводит к активации иммунной системы [6, 9]. Повышенная проницаемость слизистой оболочки кишки с активацией иммунной системы являются двумя основными факторами воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника [12] и могут создавать патофизиологическую основу для развития аутоиммунных процессов [10, 11].

Исследование двусторонней биохимической передачи сигналов по оси «кишечник–мозг», частично модулируемой кишечным микробиомом, и ее связей с метаболическими, нейродегенеративными функциональными расстройствами кишечника, а также психическими расстройствами, привело к открытию нескольких путей коммуникации, имеющих отношение к взаимодействию между интерфейсом «хозяин–окружающая среда» и центральной нервной системой [12].

Предшествующее воздействие стрессовых раздражителей является фактором восприимчивости к окислительному повреждению при экспериментальном колите [13].

Данные об изменениях гистоструктуры стенки тонкой кишки под действием хронического стресса разрозненны. На уровне стенки микрососудов возникает увеличение сосудистой проницаемости, вызванное экзоцитозом и дегрануляцией тучных клеток, расположенных в периваскулярной ткани вдоль микрососудов. Во внесосудистом пространстве отмечено увеличение численности тучных клеток с разрушением их мембраны. Сначала полагали, что реакция тучных клеток на чрезвычайное воздействие связана с увеличением секреции гистамина путем экзоцитоза. Позже обнаружена дегрануляция тучных клеток с выбросом в ткань огромного числа (более 35) биологически активных веществ, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости стенки микрососудов, реологических свойств крови и др. Количественное увеличение артериоловеноулярных анастомозов рассматривается как адаптивная реакция микроциркуляторного русла на повреждение [14, 15].

Следствием стеноза прекапиллярного сфинктера в ответ на небольшие дозы катехоламинов в крови в условиях хронического стресса является хроническая гипоксия тканей и органов. В условиях гипоксии происходят изменения в клетке. Поэтому иммунная система воспринимает их как чужеродные и фагоцитирует. Быстрая гибель не достигших зрелости клеток и усиленный рост новых, также вскоре разрушающихся, нередко приводят к малигнизации клеток и опухолевому процессу [12]. Особенности формирования гистологических и морфометрических изменений в стенке тонкой кишки изучены недостаточно полно. Нет данных об уровне общей воды в стенке кишки, который достоверно отражает отек и набухание ткани в условиях воздействия хронического стрессового фактора.

Таким образом, изучение особенностей влияния хронического стресса на гистоструктуру и морфометрические особенности различных отделов желудка и кишечника является важной задачей для понимания локальных и системных механизмов развития стресс-индуцированных реакций пищеварительного тракта.

Цель исследования – изучение изменений гистоструктуры, морфометрии и уровня общей воды в тонкой кишке при моделировании хронического предаторного стресса у крыс.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 220–370 г, взятых из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ветеринарное свидетельство № 19211027545 от 29.05.2023 г.). Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы по 30 крыс в каждой. Возраст крыс соответствовал зрелому (репродуктивному периоду) по возрастной периодизации онтогенеза крыс [16].

При содержании животных руководствовались национальным стандартом Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ № 33044-2014, введен в действие с 01.08.2015 г.), приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Эвтаназию животных осуществляли передозировкой Золетила Virbac (Франция). Исследование одобрено на заседании биоэтической комиссии (№ 25, 2021 г.).

Эксперимент по моделированию хронического предаторного стресса запахом мочи хищника (кошки) в течение 10 дней проводили в виварии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова по методике В. Э. Цейликман и др. (2021) [17].

Уровень общей воды (UOV), как проявление воспалительного ответа в тонкой кишке, определяли по методике Ю. В. Исакова и М. В. Ромасенко [18]. После эвтаназии, проведенной путем передозировки Золетила, у животных контрольной и экспериментальной групп брали участок тонкой кишки на расстоянии 3–4 см

от двенадцатиперстной кишки, что соответствовало уровню тощей кишки у человека. Фрагменты тонкой кишки взвешивали на электронный весы (с точностью 0,01 г) до и после высушивания в термостате до постоянного веса (сухого остатка) при температуре +55 °С. Полученные данные вводили в формулу:

$$VOB = [(B - A) \times 100] / B (\%),$$

где A – вес кусочка после высушивания и B – до высушивания.

Для гистологического и морфометрического исследования у животных контрольной и экспериментальной групп брали участки тонкой кишки. По общепринятой методике выполняли фиксацию, обезжизивание и заливку фрагментов тонкой кишки в парафиновые блоки. Срезы толщиной 8 и 12 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные препараты изучали, описывали и фотодокументировали с помощью цифрового микроскопа DELTA Optical (Китай).

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы StatSoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии AXA-003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли: среднюю арифметическую выборку (M); ошибку средней арифметической выборки ($\pm m$); t -критерий Стьюдента, вероятность ошибки (p) и коэффициент корреляции Пирсона (R). Коэффициент 0,7–0,9 определял высокую, а 0,9–1,0 – весьма высокую корреляционную зависимость выявленных изменений.

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологических исследованиях в выделенном отделе тонкой кишки крыс контрольной группы (КГ) (КГ) определены три оболочки: слизистая с подслизистой основой, мышечная с продольным и циркулярным слоями и серозная оболочка (рис. 1, *a*).

На слизистой оболочке тонкой кишки животных КГ в пределах 1 мм было определено от 13 до 18 ворсинок ($15,5 \pm 1,17$) в основном гребешковой формы. Длина ворсинок была неодинаковой и колебалась в пределах 0,682–0,811 мм ($0,7397 \pm 0,0382$ мм) (рис. 1, *a*).

Ворсинки были покрыты однослойным столбчатым эпителием и бокаловидными клетками. Строма ворсинки образована собственной пластинкой, которая построена рыхлой волокнистой соединительной тканью, содержащей кровеносные и лимфатические сосуды, ретикулярные волокна и миоциты (рис. 1, *б*). Толщина ворсинок составляла 0,059–0,073 (КГ) мм ($0,0676 \pm 0,0047$ мм).

Основание ворсинок формируют трубчатые кишечные железы – кишечные крипты Либержюна (далее – крипты) (рис. 1, *б*). Вокруг одной ворсинки ориентируются 5 и более крипт. Глубина этих крипт была неодинаковой и колебалась от 0,292 мм до 0,335 мм ($0,3133 \pm 0,0107$ мм). Установлено, что глубина крипт зависела от длины ворсинок, которые являлись их основой (рис. 1, *a, б*). Длинные ворсинки формировали крипты меньшей глубины, нежели короткие. В основном глубина крипт была меньше высоты ворсинок в $2,360 \pm 0,043$ раза.

Основание ворсинок формируют трубчатые кишечные железы – крипты Либержюна (далее – крип-

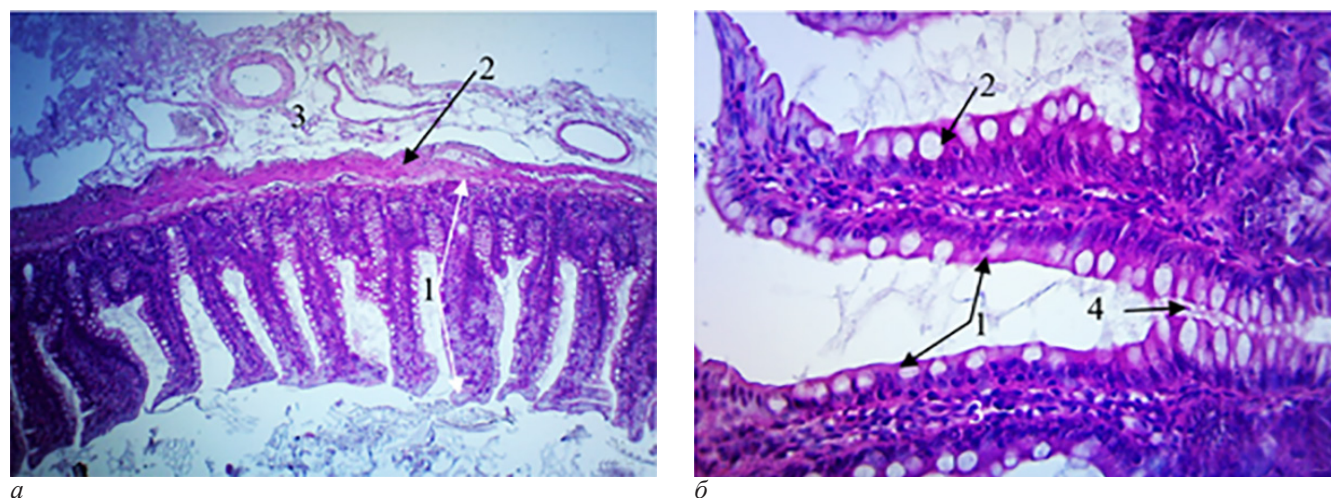


Рис. 1. Фрагменты препаратов тонкой кишки крысы контрольной группы: а – общий вид тонкой кишки: 1) слизистая оболочка с подслизистой основой; 2) мышечная оболочка; 3) серозная оболочка; б – строение ворсинок: 1) столбчатые клетки; 2) бокаловидные клетки; 3) собственная пластинка; 4) крипта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а – $\times 130$; б – $\times 380$

Fig. 1. Fragments of the small intestine preparations of a rat in the control group: а – general view of the small intestine: 1) mucous membrane with submucosal base; 2) muscular membrane; 3) serous membrane; б – structure of the villi: 1) columnar cells; 2) goblet-shaped cells; 3) own plate; 4) crypt. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: а – $\times 130$; б – $\times 380$

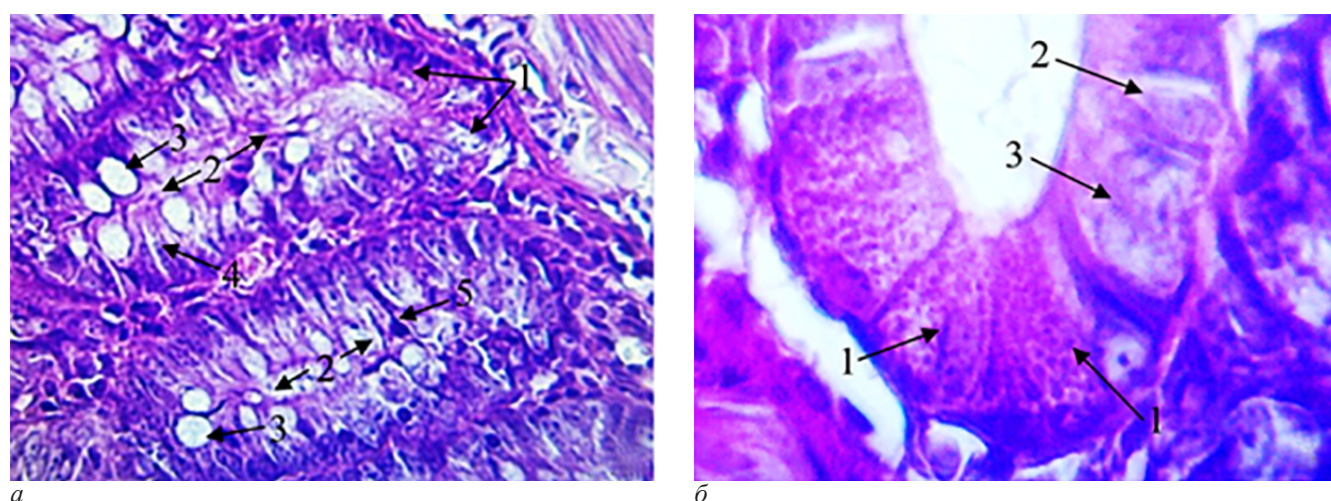


Рис. 2. Фрагменты препаратов тонкой кишки крысы контрольной группы: а – крипта тонкой кишки: 1) дно крипты; 2) полость крипты; 3) бокаловидная клетка; 4) столбчатый эпителиоцит; 5) эндокриоцит; б – дно крипты тонкой кишки: 1) экзокриоциты; 2) эндокриоцит; 3) бокаловидная клетка; 4) полость крипты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а – $\times 130$; б – $\times 960$

Fig. 2. Fragments of the small intestine preparations of a rat in the control group: а – crypt of the small intestine: 1) crypt bottom; 2) crypt cavity; 3) goblet cell; 4) columnar epithelial cell; 5) endocryptocyte; б – the crypt bottom of the small intestine: 1) exocryptocytes; 2) endocryptocyte; 3) goblet cell; 4) crypt cavity. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: а – $\times 130$; б – $\times 960$

ты) (рис. 1, б). Вокруг одной ворсинки ориентируются 5 и более крипт. Глубина этих крипт была неодинаковой и колебалась от 0,292 мм до 0,335 мм ($0,3133 \pm 0,0107$ мм). Установлено, что глубина крипт зависела от длины ворсинок, которые являлись их основой (рис. 1, а, б). Длинные ворсинки формировали крипты меньшей глубины, нежели короткие. В основном глубина крипт была меньше высоты ворсинок в $2,360 \pm 0,043$ раза.

Поперечный размер крипт у основания колебался от 0,035 мм до 0,040 мм ($0,0375 \pm 0,0012$ мм). Толщина стенки крипты, образованной однослойным столбчатым эпителием с бокаловидными клетками, была 0,015–0,021 мм ($0,018 \pm 0,002$ мм). Поперечный размер полости крипты составлял 0–0,003 мм ($0,0013 \pm 0,0007$ мм) (рис. 2, а).

Дно крипт образовано экзокриноцитами (клетки Панета). В апикальной части цитоплазмы этих клеток находятся плотные ацидофильные гранулы.

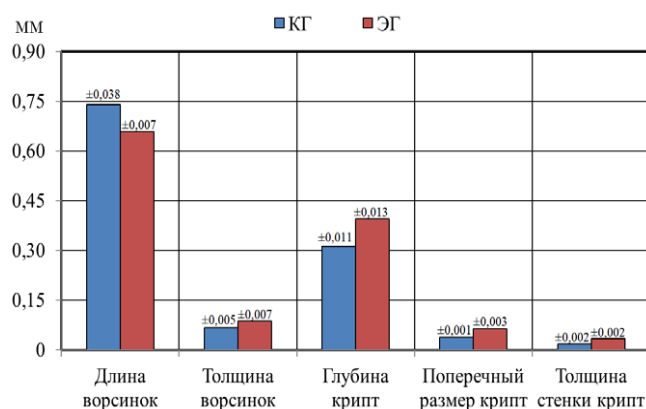


Рис. 3. Сравнительная характеристика линейных размеров ворсинок и крипт тонкой кишки крыс контрольной (КГ) и экспериментальной (ЭГ) групп

Fig. 3. Comparative characteristics of linear sizes of villi and crypts of the small intestine in rats of the control (КГ) and experimental (ЭГ) groups

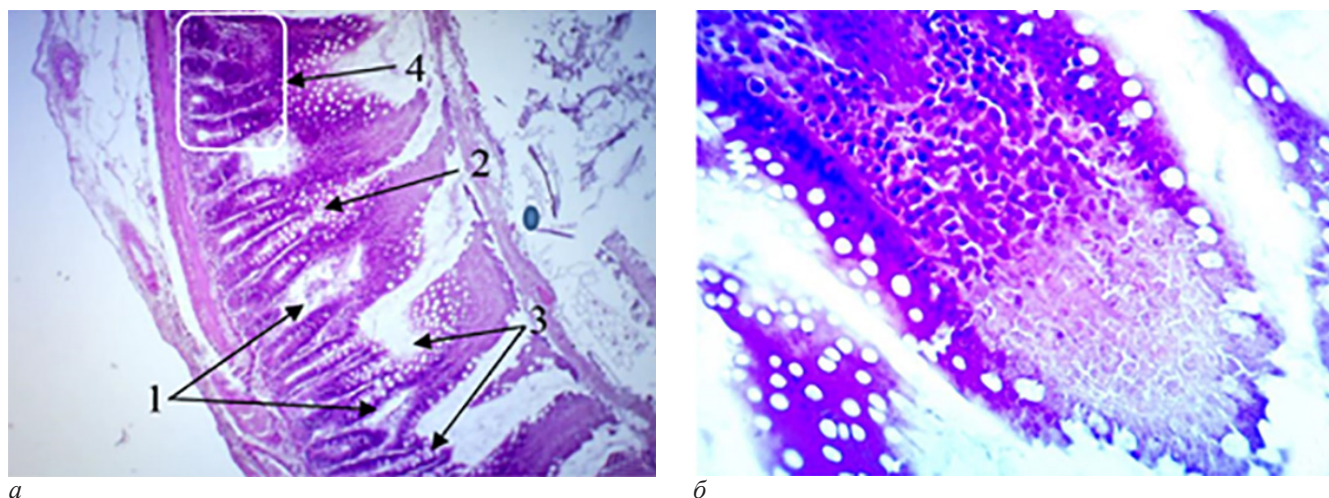


Рис. 4. Фрагменты препаратов тонкой кишки крысы экспериментальной группы: а – 1) укороченные ворсинки утолщены и изменены лимфоплазмочитарной инфильтрацией и расширенными лимфатическими сосудами в виде «лимфатических озер»; 2) полость крипт; 3) участки слизистой с деструкцией ворсинок и крипт; 4) количество крипт вокруг ворсинки; б – в апикальной части ворсинки структура стромы представлена однородной массой с уменьшенным количеством ретикулярных волокон и миоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а – $\times 130$; б – $\times 960$

Fig. 4. Fragments of the small intestine preparations of a rat in the experimental group: а – 1) shortened villi are thickened and changed by lymphoplasmocytic infiltration and dilated lymphatic vessels in the form of «lymphatic lakes»; 2) crypt cavity; 3) mucosal areas with destruction of villi and crypts; 4) number of crypts around the villi; б – in the apical part of the villi, the stroma structure is represented by a homogeneous mass with a reduced number of reticular fibers and myocytes. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: а – $\times 130$; б – $\times 960$

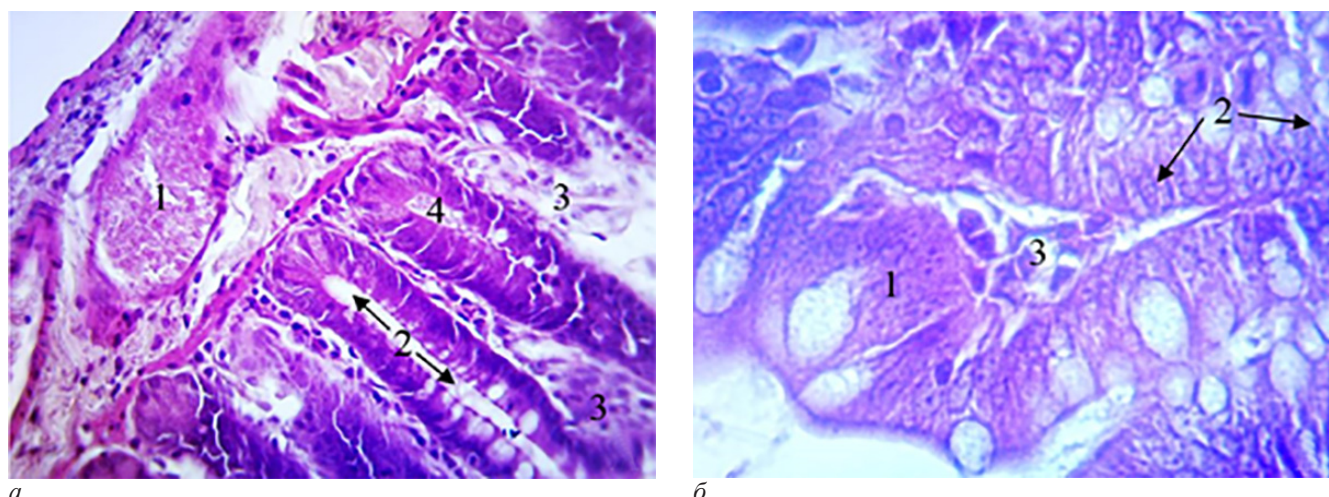


Рис. 5. Фрагменты препаратов тонкой кишки крысы экспериментальной группы: а – 1) венозное полнокровие; 2) полость крипты; 3) лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация; 4) в полости крипты лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация; б – деструкция крипт: 1) отек и набухание клеток Панета с вакуолизацией цитоплазмы; 2) в цитоплазме столбчатых клеток вакуоли ядро не дифференцируется; 3) в полости крипты лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а – $\times 130$; б – $\times 960$

Fig. 5. Fragments of the small intestine preparations of a rat in the experimental group: а – 1) venous fullness; 2) crypt cavity; 3) lymphoid-leukocyte infiltration; 4) lymphoid-leukocyte infiltration in the crypt cavity; б – Destruction of crypts: 1) edema and swelling of Paneth cells with vacuolization of the cytoplasm; 2) vacuoles in the cytoplasm of columnar cells, the nucleus is not differentiated; 3) lymphoid-leukocyte infiltration in the crypt cavity. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification: а – $\times 130$; б – $\times 960$

В стенке крипты определяются столбчатые, бокаловидные клетки и эндокриноциты. Кроме этого, выделяется группа недифференцированных эпителиоцитов (рис. 2, б).

У животных экспериментальной группы (ЭГ) в тонкой кишке количество и дифференцировка оболочек не изменены. Однако установлено, что изменяются их количественно-качественные соотношения в сравнении с показателями, определенными у животных КГ. На 1 мм слизистой оболочки тонкой кишки животных ЭГ было определено от 11 до 14 ворсинок ($12,25 \pm 0,708$), что в $1,265 \pm 0,046$ раза меньше, чем у животных КГ ($R=0,879$, $p=0,027$) (рис. 1, а; рис. 3; рис. 4, а).

Длина ворсинок колебалась в пределах $0,650\text{--}0,668$ мм ($0,658 \pm 0,0065$ мм), что в $1,123 \pm 0,047$ раза

было меньше, чем у животных контрольной группы ($R=0,945$, $p=0,048$) (рис. 1, а; рис. 3; рис. 4, а).

У животных ЭГ однослойный столбчатый эпителий, покрывающий ворсинки, был практически не изменен. Между столбчатыми клетками на ворсинках и в криптах определены многочисленные бокаловидные клетки (рис. 4, а). В апикальной части ворсинок строма теряла свою структуру и была представлена однородной массой с меньшим содержанием ретикулярных волокон и миоцитов (рис. 4, б). В базальной части собственной пластинки ворсинок определена лимфоплазмочитарная инфильтрация со значительным расширением лимфатических сосудов, которые в отдельных случаях приобретали вид «лимфатических озер». Кроме этого, определены участки деструкции

слизистой оболочки с полным или частичным разрушением ворсинок и крипт (рис. 4, а).

Толщина ворсинок составляла $0,075\text{--}0,099$ мм ($0,0870\pm 0,0072$ мм), что в $1,286\pm 0,026$ раза превышала толщину ворсинок, определенную у животных КГ ($R=0,994$, $p=0,035$) (рис. 1, б; рис. 3; рис. 4, б).

Вокруг одной ворсинки в тонкой кишке крыс ЭГ было определено от 8 до 12 крипт (рис. 4, а). Глубина этих крипт колебалась от $0,363$ мм до $0,421$ мм ($0,3947\pm 0,0132$ мм), что в $1,260\pm 0,0106$ раз превышало глубину крипт, определенную у животных КГ ($R=0,966$, $p<0,001$) (рис. 3). Глубина крипт была меньше высоты ворсинок в $1,670\pm 0,041$ раза ($R=-0,728$, $p<0,001$).

У основания крипт тонкой кишки животных ЭГ поперечный размер колебался от $0,058$ мм до $0,074$ мм ($0,0640\pm 0,0029$ мм), что в $1,700\pm 0,0305$ раза было больше, чем поперечный размер крипт тонкой кишки животных КГ ($R=0,931$, $p<0,001$) (рис. 3).

Толщина стенки крипты, образованная однослойным столбчатым эпителием с бокаловидными клетками, была $0,030\text{--}0,038$ мм ($0,034\pm 0,0019$ мм), что в $1,905\pm 0,1023$ раза было больше, чем толщина стенки крипт тонкой кишки животных КГ ($R=0,973$, $p<0,001$) (рис. 3).

Поперечный размер полости большинства крипт составлял $0,018\text{--}0,025$ мм ($0,0207\pm 0,0027$ мм) (рис. 5, а), что в $1,128\pm 0,268$ раза было больше, чем поперечный размер полости крипт тонкой кишки животных КГ ($R=0,836$, $p<0,001$) (рис. 3).

Изменение толщины ворсинок и поперечного размера крипт было связано с венозным полнокровием (рис. 5, а), которое сопровождалось отеком и набуханием клеточных структур слизистой оболочки тонкой кишки с деформацией крипт, и набуханием столбчатых эпителиоцитов, клеток Панета, эндокриоцитов и бокаловидных клеток. В полости дна крипт – инфильтрация лимфоцитами и плазмощитами (рис. 5, б).

Отек и набухание слизистой оболочки тонкой кишки являются следствием увеличения УОВ из-за воспалительного ответа. В тонкой кишке животных КГ УОВ колебался от $68,12\%$ до $71,42\%$ ($69,84\pm 0,722\%$), а у животных ЭГ – от $73,66\%$ до $74,76\%$ ($74,22\pm 0,290\%$), что в $1,063\pm 0,007$ раза было больше контрольного показателя ($R=0,972$, $p<0,001$).

В процессе исследования установлено, что тонкая кишка крысы, как у человека, имеет три оболочки: слизистую с подслизистой основой, мышечную с продольным и циркулярным слоями и серозную. Однако, в отличие от человека, слизистая оболочка тонкой кишки крысы не имеет керкринговых складок. Поэтому количество кишечных ворсинок у крыс КГ меньше, чем у человека, и составляет 13–18 ворсинок в пределах 1 мм. При сравнении с известными данными гистологического строения эпителия ворсинок и крипт тонкой кишки человека, у крысы нами не было обнаружено отличий [19].

Установлено, что стресс-индуцированные изменения в тонкой кишке животных ЭГ проявляются морфометрическими и гистоструктурными признаками. В сравнении с морфометрическими показателями, определенными у животных КГ, у животных ЭГ установлено уменьшение количества ворсин до

11–14 на 1 мм слизистой тонкой кишки, что можно объяснить увеличением толщины ворсинок на $0,019\pm 0,026$ мм. Определено уменьшение длины ворсинок на $0,082\pm 0,032$ мм с увеличением глубины крипт на $0,194\pm 0,046$ мм. Высота ворсинки у животных КГ была больше глубины крипт в $2,36\pm 0,043$ раза, а у животных ЭГ – в $1,67\pm 0,041$ раза. В норме высота ворсинок в 2 раза больше глубины крипт [20]. Кроме этого, у животных ЭГ увеличивались поперечный размер крипт на $0,026\pm 0,002$ мм и толщина стенки – на $0,016\pm 0,0004$ мм.

Гистологические стресс-индуцированные изменения в тонкой кишке животных ЭГ характеризовались признаками отека и набухания слизистой оболочки, которые связаны с венозным полнокровием и лимфостазом. Лимфостаз в сосудах ворсинок сопровождается выраженным отеком и набуханием с увеличением линейных объемных размеров. Уровень общей воды подтверждал указанные особенности.

Выявленные стресс-индуцированные изменения в тонкой кишке крысы соответствуют проявлению экссудативной энтеропатии, гистологическими признаками которой служат ворсинки, заполненные лимфой [21]. Кроме этого, уменьшение высоты ворсинок является признаком атрофии, а увеличение глубины крипт – гиперплазии. Эти проявления также характерны для целиакии как следствие аутоиммунного заболевания тонкой кишки [22]. При этом целиакия сопровождается развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с синдромом мальабсорбции и определяется у людей, перенесших стрессовые жизненные события [23, 24].

Заключение

В условиях хронического предаторного стресса в тонкой кишке крыс развиваются стресс-индуцированные изменения с характерными морфометрическими и гистоструктурными трансформациями, которые характерны для экссудативной энтеропатии и целиакии. Однако подтверждение или опровержение аутоиммунного генеза указанных изменений при предаторном стрессе требует целенаправленных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета № 25 Рязанского государственного медицинского университета от 12.02.2021 г. / Approval № 25 dated 12.02.2021 for the experimental and clinical study was obtained from the regional ethical committee of the Ryazan State Medical University.

Литература / References

1. Ding Y, Wang K, Xu C, et al. Intestinal Claudin-7 deficiency impacts the intestinal microbiota in mice with colitis.

BMC Gastroenterology. 2022;22:24. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02100-8>.

2. Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Бирюкова Е. А., и др. Ульцерогенез крыс при моделировании стресса разной интенсивности // Сетевой электронный журнал «Орбита» (theorbital.ru). 2019;1(4). [Ravaeva MYu, Chuyan EN, Biryukova EA, et al. Ulcerogenesis of the rats in modeling of different intensity stress (theorbital.ru). 2019;1(4). (In Russ.)].

3. Судаков К. В., Умрюхин П. Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 112 с. [Sudakov KV, Umryukhin PE. Systemic basis of emotional stress. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 112 p. (In Russ.)].

4. Lauffer A., Vanuytsel T., Vanormelingen C., et al. Subacute stress and chronic stress interact to decrease intestinal barrier function in rats. *Stress*. 2016;19(2):225-34. <https://doi.org/10.3109/10253890.2016.1154527>.

5. Dragoş D, Tănăsescu MD. The effect of stress on the defense systems. *J Med Life*. 2010;3(1):10-8. PMID: 20302192. PMID: PMC3019042.

6. Ковалева А. Л., Полуэктова Е. А., Шифрин О. С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. №30. С. 52–59. [Kovaleva AL, Poluectova EA, Shifrin OS. Intestinal barrier, intestinal penetration, nonspecific inflammation and their role in formation of functional diseases of gastro-intestinal tractus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30:52-59. (In Russ.)].

7. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Bruno G, et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015; 19(6):1068-1076.

8. Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(5):5153-5160.

9. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol*. 2017;8:598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00598>.

10. Abdelhamid L, Luo XM. Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases. *Nutrients*. 2018;10(8):1016.

11. Костоглод Т. В., Кролевец Т. С., Ливзан М. А. Новый взгляд на патогенез и возможности лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний с позиций роли интестиального барьера и синдрома повышенной кишечной проницаемости // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17, №4. С. 82–88. [Kostoglod TV, Krolevets TS, Livzan MA. New view onto pathogenesis and possibilities of management and prophylactics of autoimmune diseases with position of role of intestinal barrier and abundant intestinal penetration. *Effectiva Pharmacotherapy*. 2021;17(4):82-88. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-4-82-88>.

12. Chakaroun RM, Massier L, Gut PK. Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. <https://doi.org/10.3390/nu12041082>.

13. Colón AL, Madrigal JL, Menchén LA, et al. Stress increases susceptibility to oxidative/nitrosative mucosal damage in an experimental model of colitis in rats. *Dig Dis Sci*. 2004;49(10):1713-21. <https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000043391.64073.e4>.

14. Ардасеннов А. А., Хугаева В. К., Александров П. Н. Микроциркуляторное русло кожи в условиях воспаления и коррекции методом лимфостимуляции. М.: Научный мир, 2004. 147 с. [Ardasenov AA, Khugaeva VK, Alexandrov PN. Microcirculatory bed of the skin in conditions of inflammation and correction by lymphostimulation. M.: Scientific world, 2004. 147 p. (In Russ.)].

15. Стрельцова Н. Н., Васильев А. П. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с артериальной гипертензией и при ее сочетании с гиперхолестеринемией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022. Т. 21, №4. С. 16–24. [Streltsova NN, Vasiliev AP. Functional state of skin microvascular bed according to laser doppler flowmetry in patients with arterial hypertension combined with hypercholesterolemia. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):16-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-16-24>.

16. Беляков В. И., Инюшкина Е. М., Громова Д. С., Инюшкин А. Н. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения. Самара: Изд-во Самарского ун-та, 2021. 92 с. [Belyakov VI, Inyushkina EM, Gromova DS, Inyushkin A. Laboratory rats: maintenance, breeding and bioethical aspects of use in experiments on the physiology of behavior. Samara: Samar Publishing House, 2021. 96 p. (In Russ.)].

17. Цейликман В. Э., Лапшин М. С., Комелькова М. В., и др. Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс. Российский патент 2021 года А61В5/16 G09B23/28 G01N33/68 G01N33/74. [Tseilikman VE, Lapshin MS, Komelkova MV, et al. A method for modeling post-traumatic stress disorder in laboratory rats. А61В5/16 G09B23/28 G01N33/68 G01N33/74. (In Russ.)]. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2746901C1> (дата обращения: 20.05.2025).

18. Исаков Ю. В., Ромасенко М. В. Влияние гипербарической оксигенации на содержание общей воды в мозговой ткани при экспериментальном травматическом отеке мозга // Журн. вопр. нейрохир. 1986. № 1. С. 25–27. [Isakov YuV, Romasenko MV. The effect of hyperbaric oxygenation on the total water content in brain tissue in experimental traumatic brain edema. *Journal of the Neurosurgery*. 1986;1:25-27. (In Russ.)].

19. Гуцин Я. А., Мужикян А. А., Шедько В. В., и др. Сравнительная морфология нижнего отдела желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных и человека // Международный вестник ветеринарии. 2018. №2. С. 136–149. [Gushchin YaA, Muzhikyan AA, Shedko VV, et al. Comparative morphology of the lower gastrointestinal tract of experimental animals and humans. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2018;2:136-149. (In Russ.)].

20. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol*. 2002;55(5):393-394. <https://doi.org/doi:10.1136/jcp.55.5.393>.

21. Стаценко И. Ю., Свириденко О. Ю., Мязин Р. Г., и др. Первичная экссудативная энтеропатия: клиническое наблюдение // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2, №2. С. 88–93. [Statsenko IYu, Sviridenko OYu, Myazin RG, et al. Primary exudative enteropathy: a clinical observation. *The South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):88-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-88-93>.

22. Горзун Ю. В., Портянко А. С. Клинико-морфологическая диагностика целиакии // Медицинские новости. 2007. №10. С. 31–35. [Gorgun YuV, Portyanko AS. Clinical and morphological diagnosis of celiac disease. *Medical News*. 2007;10:31-35. (In Russ.)].

23. Ciacci C, Siniscalchi M, Buccì C, et al. Life events and the onset of celiac disease from a patient's perspective. *Nutrients*. 2013;5(9):3388-98. <https://doi.org/10.3390/nu5093388>.

24. Anderson J. Stressful Life Events and Celiac. URL: <http://verywellhealth.com/can-stress-trigger-celiac-disease-3973237> (дата обращения: 20.05.2025).

Информация об авторах

Андреева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6946-3036, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Виноградов Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, г. Рязань, Россия, ORCID: 0000-0003-0441-7121, e-mail: alexanvin@yandex.ru.

Воронкова Лилия Олеговна – соискатель кафедры нормальной физиологии с курсом психофизиологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, г. Рязань, Россия, ORCID: 0009-0000-1777-107X, e-mail: doc.liliav@gmail.com.

Authors information

Andreeva Irina V. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Ultrasound and Functional Diagnostics, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0001-6946-3036, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Vinogradov Alexander A. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, ORCID: 0000-0003-0441-7121, e-mail: alexanvin@yandex.ru.

Voronkova Liliya O. – postgraduate Student, Department of Normal Physiology with the course of Psychophysiology, Ryazan, Russia, ORCID: 0009-0000-1777-107X, e-mail: doc.liliav@gmail.com.

УДК 616.714-002.4-073.75-085(075.8)

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-58-63

А. А. БАБКОВА, Е. В. ЕВСЕЕВА, И. О. ЩЕКОТУРОВ,
Н. С. СЕРОВА

Лучевая диагностика остеонекроза челюстно-лицевой области у пациента с лимфомой Беркитта и риноцеребральным мукормикозом после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

E-mail: evseeva_e_v@staff.sechenov.ru

Статья поступила в редакцию 06.10.24 г.; принята к печати 31.01.25 г.

Резюме

Введение. Все чаще появляются сообщения о неблагоприятном влиянии вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) на костную систему, в особенности челюстно-лицевой области. **Цель** – продемонстрировать возможности комплексной лучевой диагностики методами мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), показать особенности лучевой семиотики остеонекроза челюстно-лицевой области у пациента с риноцеребральным мукормикозом, развившимся после перенесенной коронавирусной инфекции, на фоне лимфомы Беркитта. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение пациента К., 41 года, обратившегося с жалобами на наличие дефекта в области верхней челюсти после перенесенной коронавирусной инфекции, на фоне которой развился риноцеребральный мукормикоз. Из анамнеза известно, что в 2020 г. пациенту диагностировали лимфому Беркитта, в 2021 г. проведена резекция верхней челюсти с одномоментной пластикой местными тканями. Проведено комплексное клиничко-лучевое обследование для оценки активности основного заболевания и динамики состояния пациента на различных этапах лечения. После повторного оперативного вмешательства в марте 2022 г. с целью оценки состояния лицевого скелета пациенту была проведена МСКТ. **Результаты.** По данным комплексного обследования поставлен окончательный диагноз, описана лучевая семиотика остеонекроза челюстно-лицевой области у пациента с лимфомой Беркитта, сочетанной с риноцеребральным мукормикозом, развившимся на фоне коронавирусной инфекции. Наиболее информативным методом диагностики остеонекроза костей лицевого скелета является МСКТ челюстно-лицевой области, дающая исчерпывающую информацию о локализации и распространенности поражения, тем самым определяя дальнейшую тактику лечения пациента с учетом выявленных изменений. **Заключение.** В литературе все чаще делается вывод о положительной причинно-следственной связи между перенесенным COVID-19 и развитием остеонекрозов челюстно-лицевой области. В представленном наблюдении МСКТ применялась для диагностики остеонекроза челюстно-лицевой области, развившегося на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, а ПЭТ/КТ – для оценки распространенности остеонекрозов челюстно-лицевой области и активности лимфомы Беркитта.

Ключевые слова: остеонекроз, челюстно-лицевая область, коронавирусная инфекция, COVID-19, МСКТ, ПЭТ/КТ, лимфома Беркитта, риноцеребральный мукормикоз

Для цитирования: Бабкова А. А., Евсеева Е. В., Щекотуров И. О., Серова Н. С. Лучевая диагностика остеонекроза челюстно-лицевой области у пациента с лимфомой Беркитта и риноцеребральным мукормикозом после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):58–63. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-58-63>.

UDC 616.714-002.4-073.75-085(075.8)

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-58-63

A. A. BABKOVA, E. V. EVSEEVA, I. O. SHCHEKOTUROV,
N. S. SEROVA

Radiology of the Maxillofacial Osteomyelitis in a Patient with Burkitt's Lymphoma and Rhinocerebral Mucormycosis as a Complication of Coronavirus Infection (COVID-19)

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: evseeva_e_v@staff.sechenov.ru

Received 06.10.24; accepted 31.01.25

Summary

Introduction. There are increasing reports of adverse effects of the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) on the bone system, especially in the maxillofacial region. **Purpose.** To demonstrate the possibilities of complex radiology diagnostics by multispiral

computed tomography (MSCT) and positron emission computed tomography (PET/CT) methods, to show the peculiarities of radial semiotics of the maxillofacial osteomyelitis in a patient with rhinocerebral mucormycosis developed after coronavirus infection on the background of Burkitt's lymphoma. *Materials and methods.* The article presents a clinical case of patient K., 41 y.o., with complaints of a defect in the region of the upper jaw after coronavirus infection, on the background of which rhinocerebral mucormycosis developed. From the patient's history, it is known that the patient was diagnosed with Burkitt's lymphoma in 2020, and the upper jaw was resected in 2021 with simultaneous plasty with local tissues. A comprehensive clinical and radiological examination was performed to assess the activity of the underlying disease and the dynamics of the patient's condition at various stages of treatment. After repeated surgery in March 2022, the patient underwent MSCT in order to assess the condition of the facial skeleton. *Results.* Based on a comprehensive examination data, the final diagnosis was made, and the radiation semiotics of osteonecrosis of the maxillofacial region in a patient with Burkitt's lymphoma combined with rhinocerebral mucormycosis that developed against the background of coronavirus infection was described. The most informative method for diagnosing osteonecrosis of the bones of the facial skeleton is MSCT of the maxillofacial region, which provides comprehensive information on the localization and prevalence of the lesion, which determines further treatment tactics for the patient, taking into account the identified changes. *Conclusion.* The literature increasingly concludes that there is a positive causal relationship between COVID-19 and the development of osteonecrosis of the maxillofacial region. In the presented clinical case, MSCT was used to diagnose osteonecrosis of the maxillofacial region, which developed against the background of a coronavirus infection, and PET/CT was used to assess the prevalence of osteonecrosis of the maxillofacial region and the activity of Burkitt's lymphoma.

Keywords: osteonecrosis, maxillofacial area, coronavirus infection, COVID-19, MSCT, PET/CT, Burkitt's lymphoma, rhinocerebral mucormycosis

For citation: Babkova A. A., Evseeva E. V., Shchekoturov I. O., Serova N. S. Radiology of the Maxillofacial Osteomyelitis in a Patient with Burkitt's Lymphoma and Rhinocerebral Mucormycosis as a Complication of Coronavirus Infection (COVID-19). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2025;24(2):58–63. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-58-63>.

Введение

Влияние вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) на человеческий организм может быть непредсказуемо и все еще исследуется. Несмотря на то, что большинство осложнений связывают с дыхательной системой, в литературе все чаще появляются сообщения о неблагоприятном влиянии вируса на костную систему, в особенности челюстно-лицевой области [1, 2].

Одним из серьезных последствий перенесенной пневмонии COVID-19 все чаще является оппортунистическая грибковая инфекция челюстно-лицевой области: мукормикоз, кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, пневмоцистоз и другие [3–7]. Среди них кандидоз является наиболее частым грибковым поражением орофациальной области. Присоединение вторичной инфекции вызывает поражение различных органов и прогрессирует вплоть до развития сепсиса.

В последнее время в клинической практике выявляются множественные случаи развития у пациентов остеомиелита челюстно-лицевой области, связанные с мукормикозом после перенесенной коронавирусной инфекции. Эти процессы могут быть обусловлены различными патогенетическими механизмами, включая реакции на терапевтические методы лечения основного заболевания, чрезмерное применение определенных лекарственных средств – глюкокортикостероидов, антиревматических препаратов, ингибиторов интерлейкина-6, антибиотиков и других. Условно-патогенные грибы, в том числе мукормикоз, проникают в артерии, что приводит к развитию тромбоза и дальнейшему нарушению нормального кровоснабжения мягких и твердых тканей пораженной области, в дальнейшем вызывая развитие остеонекрозов, особенно часто у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в том числе после коронавирусной инфекции [8–10].

Материалы и методы исследования

Пациент К., 41 год, в марте 2022 года обратился за консультацией в отделение реконструктивно-пластической хирургии УКБ № 1 Сеченовского Универ-

ситета в связи с жалобами на наличие обширного дефекта в области верхней челюсти, вышеуказанные жалобы появились 2 месяца назад. Известно, что в ноябре 2021 года пациент был госпитализирован с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием), внебольничная пневмония средней степени тяжести, КТ-2».

Из анамнеза пациента известно, что в 2020 году после комплексного обследования ему диагностировали лимфому Беркитта, 4в с поражением желудка с инвазией в висцеральную брюшину, печень, диафрагму слева, мезоколон. С 2021 года начато специфическое лечение – химиотерапия. Весной 2021 года пациент впервые пожаловался на гнойные выделения из носа, а в июле 2021 г. в биоптате хрящевых структур носа был обнаружен несептированный мицелий, характерный для грибов порядка Mucorales. После комплексного обследования был выставлен диагноз «риноцеребральный мукормикоз».

Для оценки активности основного заболевания, а также оценки состояния лицевого скелета и динамики состояния пациента на различных этапах лечения проводилась ПЭТ/КТ.

Исследование ПЭТ/КТ выполнялось на 16-срезовом аппарате Discovery PET/CT 610 (General Electric Company, Бостон, Массачусетс, США). Параметры данных КТ-исследований: время вращения гентри – 0,8 с, напряжение на трубке – 120 кВ, сила тока – 120 мА. Изображения получали в аксиальной плоскости, толщина среза – 1,25 мм, скорость введения йодсодержащего контрастного препарата (Омнипак-350) – 2,5 мл/с. Сканирование выполняли в венозную фазу через 40 секунд после введения контрастного препарата.

В августе 2021 г. пациенту была проведена резекция верхней челюсти с одномоментной пластикой местными тканями. После оперативного вмешательства в марте 2022 г. пациенту была проведена МСКТ лицевого скелета для оценки состояния костей челюстно-лицевой области.

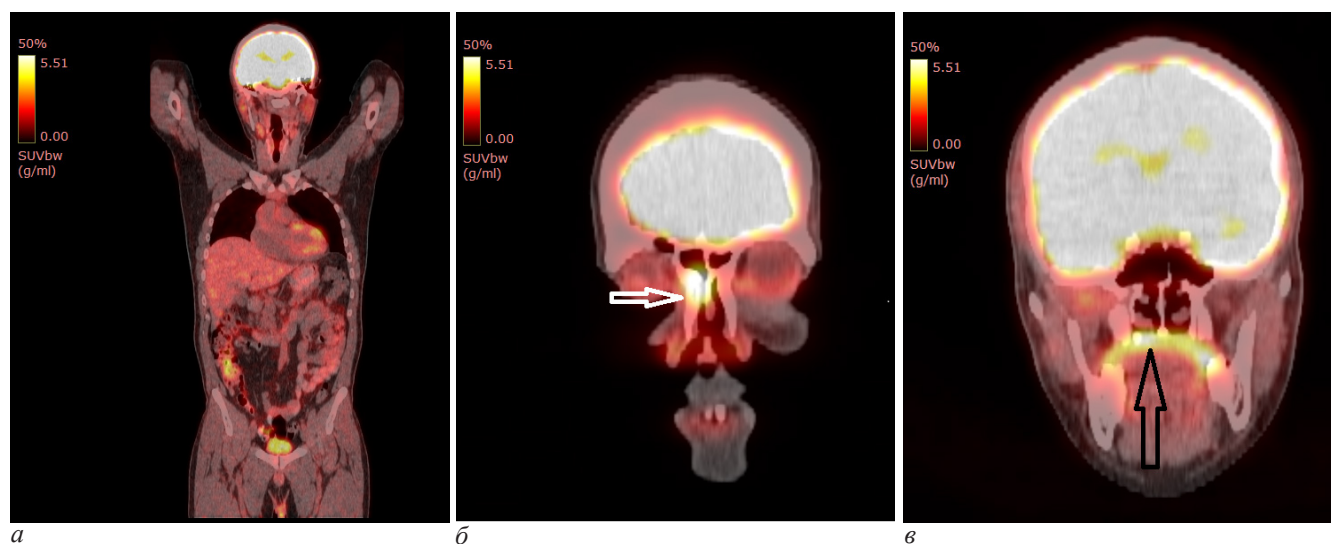


Рис. 1. ПЭТ/КТ, корональная плоскость: а – все тело; б, в – череп. Отмечаются участки гиперфиксации 18F-ФДГ в правой крыло-небной ямке и верхнем носовом ходе справа (стрелка)

Fig. 1. PET/CT scan, coronal plane: а – whole body; б, в – skull. There are areas of 18F-FDG hyperfixation in the right wing-palatine fossa and the upper nasal passage on the right (arrow)

МСКТ выполнялась на мультиспиральном компьютерном томографе Toshiba Aquillion One 640 (Canon, Japan). Пациента укладывали на деку стола томографа в положении лежа на спине. Голову предварительно освобождали от всех съемных металлических элементов и ровно укладывали на подголовник. Взгляд пациента просили фиксировать центрально. Использовали лазерные метки для точного определения области сканирования. Для разметки области исследования выполняли топограмму. Томографирование начинали от верхней точки черепа до верхних отделов шеи. Томографирование лицевого скелета проводили в аксиальной плоскости с толщиной среза 0,5 мм с применением реконструкции в костном и мягкотканном режимах.

КТ-изображения в аксиальной плоскости дополняли мультипланарными реконструкциями в корональной и сагиттальной плоскостях, а также построением 3D-моделей.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ПЭТ-КТ определялось интенсивное повышенное накопление 18F-ФДГ: субтотально в правой крыло-небной ямке в диффузно инфильтрированных мягких тканях, в передненижних отделах клеток решетчатой кости с распространением на прилежащие отделы верхнего носового хода справа и прилежащую подкожно-жировую клетчатку метаболическими размерами 12×11×21 мм, а также с фрагментарной деструкцией костных структур (рис. 1).

Получены данные о наличии воспалительного процесса – выраженного в инфильтрированных мягких тканях и костях с их фрагментарной деструкцией указанных отделов лицевого черепа.

Сохранялись воспалительные изменения в мягких тканях на уровне передних отделов решетчатой кости и утолщенной слизистой единичной ячейки решетчатой кости справа, резидуальной активности в мягких тканях правой крыло-небной ямки. Участки деструкции костей лицевого черепа, преимущественно костей носа и решетчатой кости.

Получены данные о наличии воспалительного процесса – выраженного в инфильтрированных мягких тканях и костях (с их фрагментарной деструкцией) указанных отделов черепа.

По результатам МСКТ лицевого скелета: в передних отделах нижних стенок лобных синусов, с переходом на носовые кости и передние клетки решетчатого лабиринта, преимущественно справа, визуализируется дефект костных тканей с четкими, неровными контурами, примерными размерами 11,5×7,5×10 мм, заполненный содержимым с включением фрагментов костной плотности (до 0,3 мм); прилежащие отделы носовой перегородки и сохранных клеток решетчатого лабиринта разволокнены, утолщены.

В носовой перегородке определяется дефект, размерами до 27×17 мм (состояние после хирургического лечения).

Верхнечелюстные синусы воздушны, соустья свободны. В нижних отделах обоих верхнечелюстных синусов отмечается пристеночное утолщение слизистой оболочки; содержимое, толщина слоя – до 7 мм.

Нижний отдел медиальной и передней стенок, нижняя стенка правого верхнечелюстного синуса, нижний отдел передней стенки и нижняя стенка левого верхнечелюстного синуса, частично соустья не прослеживаются. Альвеолярный отросток и небный отросток верхней челюсти справа и слева представлены костными фрагментами (состояние после резекции).

Таким образом, по результатам компьютерной томографии определяется состояние после резекции костей средней зоны лица, костно-деструктивные изменения носовых костей и передних клеток решетчатого лабиринта справа (рис. 2).

Так как отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с тяжелыми иммуносупрессивными состояниями, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, необходимо своевременно и точно диагностировать различные формы инвазивных грибковых инфекций.

Такие методы лучевой диагностики, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, играют

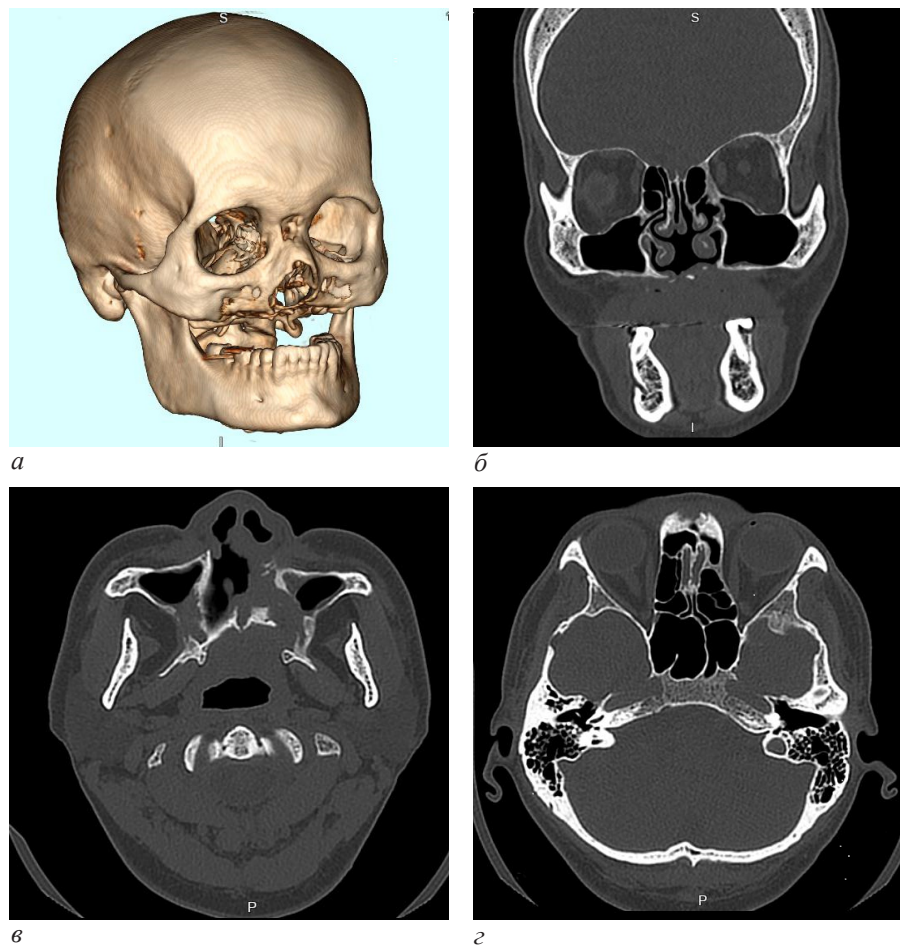


Рис. 2. МСКТ черепа: *а* – 3D-реконструкция; *б* – корональная плоскость; *в, г* – аксиальная плоскость. В нижних отделах верхнечелюстных синусов с обеих сторон отмечается пристеночное утолщение слизистой оболочки. Состояние после резекции костей средней зоны лица, костно-деструктивные изменения носовых костей и передних клеток решетчатого лабиринта справа

Fig. 2. MSCT of the skull: *a* – 3D reconstruction; *б* – coronal plane, *в, г* – axial plane. In the lower sections of the maxillary sinuses on both sides, there is a parietal thickening of the mucous membrane. The condition after bone resection of the middle zone of the face, bone-destructive changes in the nasal bones and anterior cells of the lattice labyrinth on the right

важную роль в раннем выявлении инвазивных микозов, что позволяет начать своевременное лечение. Патогномоничных КТ-признаков риноцеребральной формы мукормикоза не существует, однако в совокупности с данными анамнеза и клиническими проявлениями патологического процесса с высокой степенью вероятности можно заподозрить данное заболевание [11].

В связи с тем, что инфекция распространяется через клиновидно-небное отверстие, в инфекционный процесс вовлекается крыло-небная ямка, отмечается облитерация жировой клетчатки вокруг внутренней верхнечелюстной артерии. На компьютерных томограммах поражение передней периаантральной и ретроантральной жировой клетчатки и крыло-небной ямки визуализируется как уплотнение ретроантральной жировой клетчатки, включение пузырьков воздуха по ходу внутренней верхнечелюстной артерии. Патологический процесс может распространяться на орбиту, характеризуясь односторонним поражением, отеком ретробульбарной клетчатки, экзофтальмом, утолщением и деформацией хода медиальной прямой глазодвигательной мышцы (распространение инфекции из клеток решетчатой кости через медиальную стенку орбиты). Указанные изменения могут сопровождаться формированием

абсцессов в структуре ретробульбарной клетчатки с компрессией зрительного нерва [12–14]. Течение мукормикоза часто сопровождается остеонекрозом костей черепа в виде обширного двустороннего поражения небной кости, альвеолярного отростка верхней челюсти, клиновидной кости, скуловых костей, а также глазничной части и чешуи лобной кости. Поражение костных структур определило МСКТ как метод выбора для диагностики данного патологического процесса. На КТ-изображениях визуализируется деструкция костной ткани пораженных костей с формированием крупных секвестров кортикальной пластинки и губчатого вещества, а также инфильтрация мягких тканей с формированием свищевых ходов. Использование КТ, а также радионуклидных методов диагностики дает возможность точно оценить объем и степень распространения патологического процесса, характер деструктивных изменений в костных структурах, определить участок для взятия биопсийного материала, спланировать объем оперативного вмешательства, а также оценить эффективность проводимого лечения [11].

По данным зарубежных авторов [15, 16], остеомиелит основания черепа редко встречается при

риноцеребральном мукормикозе, даже при наличии глубокого поражения шеи, и регистрируется в хронической фазе инфекции. Остеонекроз костей черепа не включен в известные схемы оценки прогрессирования и распространенности данной патологии (S.G. Honavar [17], U. Wali et al. [18]), что, вероятно, выделяет его как осложнение данного заболевания. В исследовании 43 пациентов с подтвержденным риноцеребральным мукормикозом, проведенном J. Therakathu et al. [19], было установлено, что наиболее часто поражались клетки решетчатой кости (37,86 %); у большинства больных (34,79 %) наблюдалось вовлечение нескольких синусов. Одностороннее поражение встречалось чаще (79,1 %), чем двустороннее (20,9 %). По данным S. K. Kavya et al. [20], поражение клеток решетчатой кости было отмечено в 100 % случаев, верхнечелюстных синусов – в 100 %, лобных – в 12,5 %, клиновидного – в 7,5 %.

На примере представленного клинического наблюдения продемонстрированы возможности мультиспиральной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, а также описаны особенности лучевой семиотики остеонекроза челюстно-лицевой области у пациента с риноцеребральным мукормикозом, развившимся после перенесенной коронавирусной инфекции, на фоне лимфомы Беркитта.

Лучевые методы диагностики входят в обязательный стандарт обследования челюстно-лицевой области для оценки ее состояния и выявления различных заболеваний, а также для динамического контроля за отдельными этапами лечения [9–12]. МСКТ с последующими 3D- и мультипланарными реконструкциями проводится для уточнения локализации патологических изменений костных структур, определения их распространенности, уточнения состояния окружающих мягких тканей, наличия сопутствующих осложнений, а также после проводимого лечения для оценки его эффективности [13].

Для уточнения характера и распространенности патологического процесса как можно раньше должна быть проведена компьютерная томография, которая является высокоинформативным методом исследования. МСКТ необходима и для дальнейшего динамического контроля, так как патологические процессы могут принимать хроническое течение.

Заключение

В международной и отечественной литературе все чаще делается вывод о положительной причинно-следственной связи между перенесенным COVID-19 и развитием остеонекрозов челюстно-лицевой области. В представленном клиническом случае компьютерная томография применялась для диагностики остеонекроза челюстно-лицевой области, развившегося на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, а ПЭТ/КТ – для оценки распространенности остеонекрозов челюстно-лицевой области и активности лимфомы Беркитта.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Терновой С. К., Серова Н. С., Беляев А. С., Беляева К. А. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов // REJR. 2020. Т. 10, №1. С. 8–15. [Ternovoy SK, Serova NS, Belyaev AS, Belyaeva KA. COVID-19: first results of radiology in response to a new challenge. REJR.2020;10(1):8-15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15>.
2. Фомин В. В., Терновой С. К., Серова Н. С. Рекомендации по лучевой диагностике у пациентов с COVID-19 (опыт Сеченовского Университета) // REJR. 2020. Т. 10, №2. С. 8–13. [Fomin VV, Ternovoy SK, Serova NS. Radiological guidelines in patients with COVID-19 (Sechenov University experience). REJR. 2020;10(2):8-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-8-13>.
3. Suresh A, Joshi A, Desai AK, et al. COVID-19-associated fungal osteomyelitis of jaws and sinuses: An experience-driven management protocol. Med Mycol. 2022 Feb 2;60(2):myab082. <https://doi.org/10.1093/mmy/myab082>. PMID: 35076069. PMCID: PMC8822410.
4. Kvolik Pavić A, Zubčić V. Osteomyelitis of the Jaw in COVID-19 Patients: A Rare Condition With a High Risk for Severe Complications. Front Surg. 2022 Jul 1;9:867088. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.867088>. PMID: 35846973. PMCID: PMC9283791.
5. Пшеничникова Е. С., Бабкова А. А., Серова Н. С., и др. Лучевая диагностика актиномикоза у пациента с радионекрозом нижней челюсти (многолетнее наблюдение) // REJR. 2022. Т. 12, №1. С. 135–140. [Pshenichnikova ES, Babkova AA, Serova NS, et al. Radiology of actinomycosis in a patient with radionecrosis of the mandible (long-term follow-up). REJR.2022;12(1):135-140. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-135-140>.
6. Slavkova N, Nedevska M. Aseptic osteonecrosis of the maxilla after severe COVID-19 infection and its treatment. Radiol Case Rep. 2022 Jul 2;17(9):3228-3232. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.06.009>. PMID: 35801131. PMCID: PMC9250319.
7. Arshad W, Mahmood Kamal M, et al. Case of maxillary actinomycotic osteomyelitis, a rare post COVID complication-case report. Ann Med Surg (Lond). 2022 Aug;80:104242. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104242>. PMID: 35936558. PMCID: PMC9339092.
8. Бабкова А. А., Курешова Д. Н., Серова Н. С., и др. Комплексная лучевая диагностика остеонекрозов у дезоморфинзависимых пациентов // REJR. 2015. Т. 5, №4. С. 13–23. [Babkova AA, Kureshova DN, Serova NS, et al. Complex radiological diagnosis of osteonecrosis in desomorphine dependence patients. REJR.2015;5(4):13-23. (In Russ.)].
9. Загорский В. А. Основы стоматологии. 3-е изд., доп. М.: БИНОМ, 2017. 408 с. [Zagorsky VA. Fundamentals of dentistry. 3rd edition, supplemented. Moscow: BINOM, 2017. 408 p. (In Russ.)].
10. Аржанцев А. П. Рентгенология в стоматологии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 302 с. [Arzhantsev AP. Radiology in dentistry: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 302 p. (In Russ.)].
11. Габдулганиева И. С., Мунирова Н. Р., Зарипова А. Р., Анисимов В. И. Риноцеребральный мукормикоз у пациентов с сахарным диабетом после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): данные рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2022.

T. 103, №4–6. С. 36–51. [Gabdulganieva IS, Munirova NR, Zaripova AR, Anisimov VI. Rhinocerebral mucormycosis in patients with diabetes mellitus after a new coronavirus infection (COVID-19): CT and MRI patterns data. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022;103(4-6):36-51. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-36-51>.

12. Клемин В. А., Оборнев Л. Е., Оборнев А. Л., и др. Лучевая диагностика в стоматологии. М.: Человек, 2020. 72 с. [Klemin VA, Obornev LE, Obornev AL, et al. *Radiation diagnostics in dentistry*. Moscow: Man, 2020. 72 p. (In Russ.)].

13. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202e7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.

14. Исмаилова М. Х., Юнусова Л. Р., Хайдарова Г. Б., Абдуллаева Л. Ш. Мультимодальная визуализация осложнений челюстно-лицевой области у пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. 2023. Т. 16, прил. 2. С. 19–23. [Ismailova MKh, Yunusova LR, Khaydarova GB, Abdullayeva LSh. *Multimodal imaging of maxillofacial complications in post-COVID-19 patients with diabetes mellitus*. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(Suppl.2):19-23. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(suppl.2\).19-23](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).19-23). (In Russ.)].

15. Sahu ES, Sahu A, Ghodgaonkar P, et al. COVID-19-associated rhino-orbital- cerebral mixed mycoses with intracranial fungal granuloma - an aggressively managed rare entity. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(9):2537-9. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1598_21.

16. Sreshta K, Dave TV, Varma DR, et al. Magnetic resonance imaging in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(7):1915-27. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1439_21.

17. Honavar SG. Code mucor: guidelines for the diagnosis, staging and management of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in the setting of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1361-5. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1165_21.

18. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino-orbital mucormycosis: an update. *J Infect Public Health*. 2012;5(2):116-26. <http://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.01.003>.

19. Therakathu J, Prabhu S, Irodi A, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: a study of 43 patients. *Egyptian J Radiol Nucl Med*. 2018;49(2):447-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejrnmm.2018.01.001>.

20. Kaushik KS, Ananthasivan R, Acharya UV, et al. Spectrum of intracranial complications of rhino-orbito-cerebral mucormycosis – resurgence in the era of COVID-19 pandemic: a pictorial essay. *Emerg Radiol*. 2021;28(6):1097-106. <http://doi.org/10.1007/s10140-021-01987-2>.

Информация об авторах

Бабкова Анна Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-4857-8621, eLibrary SPIN: 5390-7191, e-mail: babkova_a_a@staff.sechenov.ru.

Евсеева Елена Владимировна – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-5417-6613, eLibrary SPIN: 7676-9878, e-mail: evseeva_e_v@staff.sechenov.ru.

Шекотуров Игорь Олегович – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-2167-8908, eLibrary SPIN: 6885-6834, e-mail: shchekoturov_i_o@staff.sechenov.ru.

Серова Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2975-4431, eLibrary SPIN: 4632-3235, e-mail: dr.serova@yandex.ru.

Authors information

Babkova Anna A. – Cand. (PhD) Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Radiology and Radiation Therapy, I. M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-4857-8621, eLibrary SPIN: 5390-7191, e-mail: babkova_a_a@staff.sechenov.ru.

Evseeva Elena V. – Assistant, Department of Radiology and Radiation Therapy, I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-5417-6613, eLibrary SPIN: 7676-9878, e-mail: evseeva_e_v@staff.sechenov.ru.

Shchekoturov Igor O. – Cand. (PhD) Sci. (Medicine), Assistant, Department of Radiology and Radiation Therapy, I. M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-2167-8908, eLibrary SPIN: 6885-6834, e-mail: shchekoturov_i_o@staff.sechenov.ru.

Serova Natalia S. – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Radiology and Radiation Therapy, I. M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-2975-4431, eLibrary SPIN: 4632-3235, e-mail: dr.serova@yandex.ru.

УДК 611.134.3

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-64-68

А. С. МОШКИН, Л. В. МОШКИНА

Особенности ультразвуковой картины артерий верхней конечности при редком варианте их строения

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Орел, Россия

302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

E-mail: as.moshkin@internet.ru

Статья поступила в редакцию 08.12.24 г.; принята к печати 28.02.25 г.

Резюме

Введение. Значительное количество публикаций, посвященных анатомической вариации магистральных артерий плеча, используют результаты патологоанатомических наблюдений или данные ретроспективного анализа. Описание редких вариантов развития магистральных артерий является актуальной задачей, позволяющей разрабатывать и совершенствовать методы хирургического лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов. **Цель** – представить подробное описание выявленного варианта развития артерий правой верхней конечности; провести сравнение особенностей гемодинамики со второй конечностью пациента и результатами, полученными при обследовании контрольной группы. **Материалы и методы.** Приводится описание клинического случая нетипичного варианта развития артерий верхней конечности. Данные доплерографии сравнивались с результатами обследования пятидесяти относительно здоровых пациентов обоих полов в возрасте от 32 до 85 лет. Проведен статистический анализ с использованием IBM SPSS Statistics 20. **Результаты.** У женщины 46 лет диагностировано разделение подмышечной артерии в области верхней трети плеча на два артериальных ствола. Их диаметр был 2,3 мм, они проходили в медиальной межмышечной борозде плеча и в дальнейшем самостоятельно продолжались в лучевую и локтевую артерии. При оценке кровоснабжения ладонных дуг определяются признаки магистрального артериального кровотока, при проведении пробы Аллена отмечена доминирующая роль локтевой артерии в кровоснабжении кисти. **Обсуждение.** Полученные результаты у пациентки с необычным вариантом развития артерий верхней конечности позволяют говорить о тенденции к повышению индексов резистивности и пиковой скорости кровотока в сравнении с данными контрольной группы. В целом проведенное исследование признаков значимых гемодинамических изменений не выявило. **Выводы.** Полученные результаты позволяют говорить о тенденции к повышению индексов резистивности и пиковой скорости кровотока. Представленный случай указывает, что своевременное выявление гемодинамических нарушений позволяет активно использовать методы обходного шунтирования для восстановления или улучшения развившихся изменений кровоснабжения, выбирать оптимальный уровень для проведения реконструктивного вмешательства.

Ключевые слова: ультразвуковая доплерография, артерии верхних конечностей

Для цитирования: Мошкин А. С., Мошкина Л. В. Особенности ультразвуковой картины артерий верхней конечности при редком варианте их строения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):64–68. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-64-68>.

UDC 611.134.3

DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-64-68

A. S. MOSHKIN, L. V. MOSHKINA

Comparing the Results of Dopplerography of the Arteries of the Upper Extremities in a Rare Variant of Vascular Development

Oryol State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia

95, Komsomolskaya str., Orel, Russia, 302026,

E-mail: as.moshkin@internet.ru

Received 08.12.24; accepted 28.02.25

Summary

Introduction. A significant number of publications devoted to anatomical variation of the main arteries of the shoulder use the results of pathoanatomical observations or retrospective analysis data. The description of rare variants of the development of the main arteries is an urgent task that allows to develop and improve surgical treatment methods taking into account the individual characteristics of patients. **Aim.** to provide a detailed description of the identified variant of the development of the arteries of the right upper limb. To compare the hemodynamic features with the patient's second limb and the results obtained during the examination of the control group. **Materials and methods.** A clinical case of an unusual variant of the development of the arteries of the upper limb is described. The Dopplerography data were compared with the results of an examination of 50 relatively healthy patients of both sexes aged 32 to 85 years. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20. **Results.** A 46-year-old woman was diagnosed with a split of the axillary artery in the upper third of the shoulder into two arterial trunks. Their diameter was 2.3 mm, they passed through the medial intermuscular groove of the shoulder and then continued independently into the radial and ulnar arteries. When assessing the blood supply to the palmar arches, signs of

arterial blood flow are determined. During the Allen test, the dominant role of the ulnar artery in the blood supply to the hand was noted. *Discussion.* The results obtained in the female patient with an unusual variant of the development of the arteries of the upper extremity suggest a tendency to increase the resistance indices and peak blood flow velocity in comparison with the data of the control group. In general, the study revealed no signs of significant hemodynamic changes. *Conclusions.* The results obtained suggest a tendency towards an increase in resistance indices and peak blood flow velocity. The presented case indicates that timely detection of hemodynamic disorders allows to actively use bypass surgery methods to restore or improve the developed changes in blood supply, and to choose the optimal level for reconstructive intervention.

Key words: *ultrasound dopplerography, arteries of the upper extremities*

For citation: Moshkin A. S., Moshkina L. V. Comparing the Results of Dopplerography of the Arteries of the Upper Extremities in a Rare Variant of Vascular Development. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2025;24(2):64–68. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-64-68>.

Введение

В современной медицинской практике важную роль в уточнении индивидуальных вариантов взаимного отношения сосудов [1, 2] и кровоснабжения конечностей отводится ультразвуковой доплерографии, что особенно важно на амбулаторном этапе диагностики [3–5].

Визуализация брахиоцефальных артерий является одним из этапов при определении распространенности и выраженности атеросклеротических изменений при обследовании пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [4–10]. Значительное количество публикаций, посвященных анатомической вариации магистральных артерий плеча, используют результаты патологоанатомических наблюдений или данные ретроспективного анализа [11–17]. В свою очередь оценка вариантов кровоснабжения свободной части верхних конечностей с определением типа формирования ладонных дуг является ответственным этапом при планировании хирургических вмешательств, в частности коронарного шунтирования [18–20].

Цель – представить подробное описание выявленного варианта развития артерий правой верхней конечности. Провести сравнение особенностей гемодинамики со второй конечностью пациента и результатами, полученными при обследовании контрольной группы.

Материалы и методы исследования

В наблюдении приводится описание клинического случая нетипичного варианта развития артерий правой верхней конечности, выявленного в амбулаторных условиях у женщины 46 лет с использованием ультразвукового диагностического аппарата Samsung SonoAceR7.

Данные доплерографии сравнивались с результатами обследования пятидесяти пациентов обоего пола в возрасте от 32 до 85 лет (средний возраст 51 год). Обследование выполнялось в амбулаторных условиях на ультразвуковых аппаратах Samsung SonoAce R7 и Aloka SSD 3500 с использованием мультиточечных линейных датчиков с рабочими частотами 5–8 МГц в В-режиме с применением цветового картирования кровотока. При обследовании проводился анализ скоростных показателей кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии при коррекции угла инсонации во время процедуры.

Регистрация результатов исследований выполнялась в Программе анализа медицинских диагностических изображений (Мошкин А. С., 2012) с после-

дующим объединением и обработкой в электронных таблицах Microsoft Excel 2007. Для группы участников определяли среднее и ошибку среднего ($M \pm m$), первый и третий квартили распределения [Q1–Q3]. Статистическая оценка достоверности результатов среди участников осуществлялась с использованием IBM SPSS Statistics 20.

Результаты исследования и их обсуждение

При профилактическом обследовании у женщины 46 лет на уровне верхней трети плеча справа отмечено, что подмышечная артерия разделяется на два артериальных ствола диаметром 2,3 мм. Они проходят в медиальной межмышечной борозде плеча и в дальнейшем самостоятельно продолжают в лучевую и локтевую артерии.

На уровне верхней трети плеча от артериального ствола, продолжающегося в лучевую артерию, отходит глубокая артерия плеча, огибающая снаружи сосуд, формирующий локтевую артерию. Определяется отхождение общей межкостной артерии от медиальной стенки локтевой артерии на уровне верхней трети предплечья. При оценке кровоснабжения ладонных дуг определяются признаки магистрального артериального кровотока, при проведении пробы Аллена отмечена доминирующая роль локтевой артерии в кровоснабжении кисти.

При обследовании левой верхней конечности у пациентки определяется типичный анатомический вариант развития сосудов с доминирующей ролью лучевой артерии при формировании ладонных дуг.

Подключичные артерии имели симметричный диаметр – 4,5 мм, пиковую систолическую скорость справа до 48,15 см/сек, слева – до 49,32 см/сек, P_i (справа 3,26, слева 2,09), R_i (справа – 1,37, слева – 1,14). Диаметр подмышечных артерий справа – до 4,1 мм, слева – до 3,5 мм. Пиковая систолическая скорость на уровне подмышечной артерии справа – 61,07 см/сек, слева – 53,79 см/сек. Индексы гемодинамики на обеих верхних конечностях P_i (справа – 3,0, слева – 3,3), R_i (справа – 1,38, слева – 1,34).

На уровне плеча справа в проекции сосудистого пучка определяются два артериальных ствола диаметром 2,3 мм с пиковой систолической скоростью кровотока до 54,17 см/сек, гемодинамическими индексами P_i 4,31, R_i 1,17. Диаметр плечевой артерии слева составлял 2,9 мм, а пиковая систолическая скорость достигала 56,42 см/сек, индексы гемодинамики – P_i 2,74, R_i 1,19.

Локтевая артерия справа на уровне дистальной трети предплечья имела диаметр 1,5 мм с пиковой

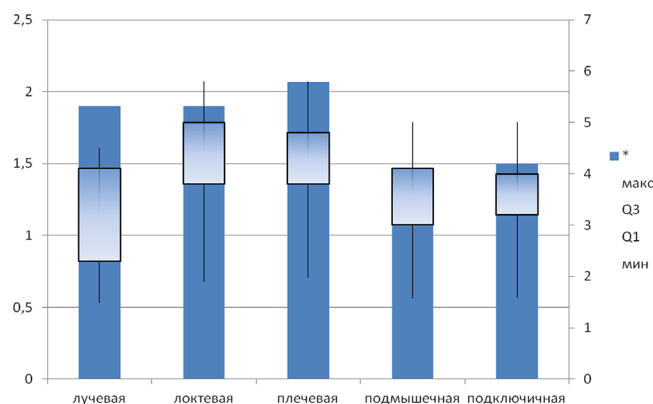


Рис. 1. Диаграмма оцениваемых значений диаметра сосудов верхних конечностей справа среди участников наблюдения.

* – данные описываемого клинического случая

Fig. 1. Diagram of the estimated values of the right upper extremity vessel diameter among the participants in the observation.

* – data from the described clinical case

систолической скоростью до 58,45 см/сек, индексы гемодинамики – PI 2,57, RI 0,85. Диаметр локтевой артерии слева на уровне дистальной трети предплечья – 1,3 мм, с пиковой систолической скоростью до 23,23 см/сек, гемодинамическими индексами – PI 3,6, RI 1,0.

Лучевая артерия в области дистальной трети предплечья справа имела диаметр 1,9 мм, с пиковой систолической скоростью до 40,47 см/сек, индексы гемодинамики – PI 3,81, RI 1,0. Слева лучевая артерия на уровне дистальной трети предплечья была диаметром 1,7 мм с пиковой систолической скоростью до 68,46 см/сек, гемодинамическими индексами PI 2,38, RI 1,13.

Таким образом, у пациентки при варианте развития сосудов справа определялись несколько больший диаметр лучевой и локтевой артерии, меньшая разница величины пиковой систолической скорости кровотока на уровне дистальных магистральных артерий. При этом с обеих сторон определялась большая пиковая скорость кровотока на уровне артерии, играющей доминирующую роль в формировании ладонных дуг.

Для оценки клинической значимости данного варианта развития магистральных сосудов нами проведено сравнение с результатом обследования относительно здоровых пациентов из группы контроля.

В контрольной группе средний диаметр лучевой и локтевой артерий был схож. Для лучевой артерии диаметр был 1,77±0,3 мм [1,5–1,9], для локтевой – 1,78±0,2 мм [1,6–1,9] (рис. 1).

Показатели средней пиковой скорости кровотока для лучевой артерии составили 31,16±13 см/сек [18,3–43,8], для локтевой – 34,45±16,7 см/сек [25,8–50,9] (рис. 2).

Показатели гемодинамического сопротивления (Pi, Ri) были немного выше для лучевой артерии. На уровне лучевой артерии средние показатели Pi – 2,8±1,0 [1,9–3,5], Ri – 0,91±0,2 [0,7–1,1], для локтевой Pi – 2,39±0,9 [1,6–3,0], Ri – 0,87±0,2 [0,7–1,0].

При выполнении пробы Аллена было выявлено, что в 50 % случаев регистрировалось преимущественное кровоснабжение ладонных дуг из бассейна

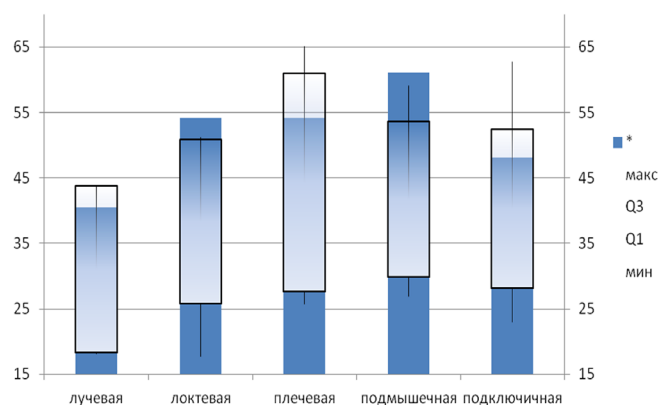


Рис. 2. Диаграмма значений пиковой скорости кровотока на уровне сосудов верхних конечностей справа среди участников наблюдения. * – данные описываемого клинического случая

Fig. 2. Diagram of the values of peak blood flow velocity at the level of the right upper extremity vessels among the participants in the observation. * – data from the described clinical case

локтевых артерий, в 18 % – из лучевых. В 32 % при проведении пробы не регистрировалось значительного изменения показателей кровотока.

Для объективной оценки симметричности исходных показателей кровоснабжения верхних конечностей проводился сравнительный анализ диаметра сосудов и показателей кровотока на уровне подключичных, подмышечных и плечевых артерий (рис. 1, 2).

В результате наблюдения в контрольной группе была отмечена малая разница между диаметрами сосудов и показателями кровотока на уровне ведущих артериальных магистралей. В частности, диаметр подключичной артерии составлял в среднем 5,4±0,5 мм с обеих сторон с распределением Q1–Q3 [5,0–5,8]. Оценка диаметра артерий на уровне подмышечной артерии справа – 4,6±0,6 мм [4,1–4,9], слева – 4,4±0,5 мм [4,0–4,7]. Показатели диаметра плечевой артерии справа – 3,5±0,3 мм [3,3–3,7], слева – 3,4±0,4 мм [3,1–3,8].

На уровне подключичной артерии справа – 42,9±19,9 см/сек [28,1–52,5], слева – 46,5±18 см/сек [29,9–57,4]. Индексы гемодинамики на уровне подключичных артерий (справа – 3,1±0,6, слева – 4,0±1,3), Ri – 1,2±0,1 [1,1–1,3] без различий для обеих сторон. Для подмышечной артерии справа – 43,0±16,1 см/сек [29,9–53,6], слева – 45,4±21,5 см/сек [27,9–68]. Индексы гемодинамики на уровне подмышечных артерий Pi (справа – 3,9±0,9, слева – 3,4±1,2), Ri – 1,1±0,1 [1,0–1,2] без различий величин с обеих сторон.

Оценка пиковой скорости кровотока на уровне плечевой артерии справа – 45,4±19,7 см/сек [27,7–61], слева – 42,8±18 см/сек [24–52,3]. Индексы гемодинамики на уровне плечевых артерий находились в диапазоне Pi 3,1±0,8 [2,3–3,6], при этом показатели не различались с обеих сторон, величина Ri 1,0±0,2 [0,9–1,2] была практически одинаковой с обеих сторон.

Полученные результаты у пациентки с необычным вариантом развития артерий верхней конечности позволяют говорить о тенденции к повышению индексов резистивности и пиковой скорости кровотока в сравнении с данными группы сравнения. В целом проведенное исследование признаков значимых гемодинамических изменений не выявило.

Анатомическая изменчивость магистральных артерий оказывает существенное влияние на особенности кровоснабжения головного мозга [6, 8]. Изменчивость магистральных артерий верхних конечностей наиболее актуальна при планировании хирургических вмешательств и профилактики их осложнений [11, 20]. Актуальность вопроса систематизации данных об анатомической вариации магистральных артерий шеи находит отражение в обзорных работах [11–13]. Наиболее детальное описание случаев анатомической вариации магистральных сосудов приводится в исследованиях, основанных на результатах патологоанатомических наблюдений [15, 16, 21].

Клинические исследования, основанные на лучевых методах исследования, служат обоснованием для поиска методов выбора оптимального способа оперативных вмешательств [1, 7, 9]. Преимуществами ультразвуковой визуализации в сочетании с доплерографией является оценка морфологической изменчивости и функционального состояния изучаемых артерий [3–5].

Несмотря на отсутствие значимых изменений в показателях гемодинамики, представленный вариант анатомического развития способен оказывать существенное влияние на резервы коллатерального кровообращения.

Одной из значимых клинических особенностей данного варианта развития сосудов является возможность для планирования изъятия участка артерий свободной верхней конечности на уровне плеча с формированием дистального межартериального анастомоза. В таком случае хирургический доступ в проекции медиальной биципитальной борозды может оказаться технически более удобным в связи с прохождением сосудов в составе сосудистого пучка, не прикрытого мышцами. Такой доступ определенно имеет технические и эстетические преимущества. В клинической диагностике окклюзия одной из артерий на уровне плеча при схожем варианте строения способна привести к ошибке в дифференциальной диагностике с тромбозом плечевой вены. При ранениях или перевязке внешне удвоенной плечевой артерии в случаях недооценки возможностей развития сосудов вероятно развитие более значимых гемодинамических нарушений на уровне предплечья и кисти. В таком случае своевременное выявление гемодинамических нарушений позволяет активно использовать методы обходного шунтирования для восстановления или улучшения развившихся изменений кровоснабжения, выбирать оптимальный уровень для проведения реконструктивного вмешательства.

Выводы

При описанном нами варианте анатомического строения артерий было отмечено слабое повышение показателей индексов гемодинамики в пределах допустимых значений. Представленный случай указывает, что своевременное выявление гемодинамических нарушений позволяет активно использовать методы обходного шунтирования для восстановления или улучшения развившихся изменений кровоснабжения, выбирать оптимальный уровень для проведения реконструктивного вмешательства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have 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 в тех случаях, когда оно необходимо. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 25 от 16 ноября 2022 г.). Подробная информация содержится в Правилах для авторов. / The authors confirm that the rights of the people participated in the study were respected, and that informed consent was obtained where necessary. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Turgenev Orel State University (Protocol № 25, November 16, 2022). Author Guidelines contain the detailed information.

Литература / References

1. Капланоглу Н., Бетон О. Оценка анатомии и вариаций поверхностной ладонной дуги и артерий верхних конечностей с помощью КТ-ангиографии // *Хирургия. Рентген. Анатомия*. 2017. Т. 39, №4. С. 419–426. [Kaplanoglu N, Beton O. Evaluation of anatomy and variations of superficial palmar arch and upper extremity arteries with CT angiography. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(4):419-426. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s00276-016-1750-6>.
2. Мошкин А. С., Халилов М. А., Шмелева С. В., и др. Организация персонифицированного лечения заболеваний сонных артерий с учетом анализа вариантов бифуркации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021. Т. 4, №29. С. 951–956. [Moshkin AS, Khalilov MA, Shmeleva SV, et al. The organization or personified treatment of diseases of coronary arteries considering analysis of bifurcation modifications. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2021;29(4):951-956. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-4-951-956>.
3. Mollberg NM, Wise SR, Banipal S, et al. Color-flow duplex screening for upper extremity proximity injuries: a low-yield strategy for therapeutic intervention. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(5):594-8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.10.006>.
4. Jamison JP, Campbell A, Devlin C, Johnson CD. Brachial artery blood flow by vascular ultrasound in education. *Adv Physiol Educ*. 2022;1;46(3):498-506. <https://doi.org/10.1152/advan.00157.2021>.
5. Minxia L, Yuehong L, Jiaxuan L, et al. Association between brachial artery peak systolic velocity and ipsilateral radio-cephalic arteriovenous fistula maturation. *Int J Artif Organs*. 2023. Jan;46(1):3-8. <https://doi.org/10.1177/03913988221140424>.
6. Мошкин А. С., Халилов М. А., Николенко В. Н., Мошкина Л. В. Влияние взаимного положения экстракраниальных артерий на церебральную гемодинамику // *Анатомия в XXI веке – традиция и современность: материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 120-летию профессора М. Г. Привеса и 125-летию кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета*

мета имени академика И. П. Павлова. Санкт-Петербург, 16–18 мая 2024 года. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2024. С. 161–163. [Moshkin AS, Khalilov MA, Nikolenko VN, Moshkina LV. Influence of the mutual position of extracranial arteries on cerebral hemodynamics. *Anatomy in the XXI century - tradition and modernity: materials of the All-Russian Scientific Conference dedicated to the 120th anniversary of Professor M.G. Prives and the 125th anniversary of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov*. St. Petersburg, May 16–18, 2024. Voronezh: Publishing and Printing Center “Scientific Book”, 2024:161–163. (In Russ.)].

7. Kaplanoglu H, Dinc E. Diameters and Flow Characteristics of Forearm Arteries in the Preoperative Period Using Doppler Ultrasonography in Healthy Individuals, *Iran Journal of Radiology*. 2018; 15(2):e12904. <https://doi.org/10.5812/iranjradiol.12904>.

8. Николенько В. Н., Мошкин А. С., Халилов М. А., и др. Оценка гемодинамических показателей на основе результатов ультразвуковой доплерографии при различных вариантах положения сосудов в области бифуркации общих сонных артерий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024. Т. 23, №2. С. 15–23. [Nikolenko VN, Moshkin AS, Khalilov MA, et al. Assessment of hemodynamic parameters based on the results of ultrasound Dopplerography in different variants of the position of vessels in the area of bifurcation of the common carotid arteries. 2024;23(2):15–23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-15-23>.

9. Lentz CM, Zogaj D, Wessel HK, et al. Brachial and Axillary Artery Vascular Access for Endovascular Interventions. *Ann Vasc Surg*. 2022;81:292–299. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.09.052>.

10. Carr JMJR, Hoiland RL, Caldwell HG, et al. Internal carotid and brachial artery shear-dependent vasodilator function in young healthy humans. *J Physiol*. 2020;598(23):5333–5350. <https://doi.org/10.1113/JP280369>.

11. Javaid Q. Anatomical insight into the variable terminal branching pattern of brachial artery: A narrative review. *J Pak Med Assoc*. 2023;73(2):352–356. <https://doi.org/10.47391/JPMA.6563>.

12. Przybycień W, Zarzecki M, Musiał A, et al. Anatomy of the deep brachial artery - general overview (cadaveric study) - discussion on terminology. *Folia Med Cracov*. 2021;61(3):85–93. <https://doi.org/10.24425/fmc.2021.138953>.

13. Przybycień W, Bonczar M, Ostrowski P, et al. The deep brachial artery-A meta-analysis of its origin and diameter with a review of the literature. *Clin Anat*. 2022;35(7):838–846. <https://doi.org/10.1002/ca.23853>.

14. Glin M, Zielinska N, Ruzik K, et al. Morphological variations of the brachial artery and their clinical significance: a systematic review. *Surg Radiol Anat*. 2023;45(9):1125–1134. <https://doi.org/10.1007/s00276-023-03198-5>.

15. Jangir K, Singh BR, Nair N, Badge A. An Unusual High Bifurcation of the Brachial Artery: A Cadaveric Case Report. *Cureus*. 2024;16(3):e55681. <https://doi.org/10.7759/cureus.55681>.

16. DeCarlo B, MacPherson E, Williams A, et al. Unilateral identification of a rare superficial brachioulnar radial artery

contributing to the superficial palmar arch and brachial artery continuing as the interosseous artery: a case report. *Surg Radiol Anat*. 2024 Apr;46(4):495–500. <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03332-x>.

17. Konarik M, Knize J, Baca V, Kachlik D. Superficial brachioradial artery (radial artery originating from the axillary artery): a case-report and its embryological background. *Folia Morphol (Warsz)*. 2009; 68(3):174–8.

18. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019. Т.16, №1. С. 6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.

19. Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П., и др. Современные тенденции в коронарной хирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21, №3. С. 34–44. [Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, et al. Modern trends in coronary surgery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(3S):34–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44>.

20. Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Меркулов Е. В., и др. Оклюзия лучевой артерии после интервенционных процедур, выполненных трансрадиальным доступом. Предикторы, пути сокращения частоты осложнения // Сибирский медицинский журнал. 2018. Т. 33, №3. С. 9–16. [Ognerubov DV, Provatorov SI, Merkulov EV, et al. Radial artery occlusion after interventional procedures performed through the radial access. Predictors, strategy to reduce frequency. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(3):9–16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-9-16>.

21. Przybycień W, Bonczar M, Ostrowski P, et al. Bilateral absence of the deep brachial artery. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;82(4):948–952. <https://doi.org/10.5603/FM.a2023.0026>.

Информация об авторах

Мошкин Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орел, Россия, ORCID: 0000-0003-2085-0718, e-mail: as.moshkin@internet.ru.

Мошкина Любовь Викторовна – ассистент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орел, Россия, ORCID: 0009-0008-1328-1880, e-mail: moshkina.l@internet.ru.

Authors information

Moshkin Andrey S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, I. S. Turgenev Oryol State University, Orel, Russia, ORCID: 0000-0003-2085-0718, e-mail: as.moshkin@internet.ru.

Moshkina Lyubov V. – Assistant, Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, I.S. Turgenev Oryol State University, Orel, Russia, ORCID: 0009-0008-1328-1880, e-mail: moshkina.l@internet.ru.

УДК 616.153.915:611-018.74]-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75

М. В. ЧЕРНОРУЦКИЙ, Н. Е. ЩЕГЛОВА, О. В. ВОЛКОВА

Роль гиперлипидемии в развитии дисфункции эндотелия

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Россия

170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

E-mail: natali.sh45@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.10.24 г.; принята к печати 31.01.25 г.

Резюме

Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия занимает продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины), а также цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), подавляющих синтез оксида азота (NO), что ведет к нарушению процессов вазорелаксации. К настоящему времени накоплено достаточно данных о том, что развитие эндотелиальной дисфункции, обусловленное в том числе количественным и качественным нарушением липидного гомеостаза, имеет важнейшее значение в прогрессировании системной сосудистой патологии. Воздействие на сосудистую стенку окисленных липопротеинов низкой плотности (оксид-ЛПНП) инициирует развитие эндотелиальной недостаточности и формирование атеросклеротической бляшки. Оксид-ЛПНП также опосредуют вазоконстрикцию коронарных сосудов путем уменьшения eNOS, ингибирования NO и увеличения продукции эндотелина. Развитие гиперлипидемии инициирует пролиферативный ответ эндотелиальных клеток с последующим изменением их функциональной активности и экспрессией белков «провоспалительного эндотелиального фенотипа», играющих важную роль в регуляции локального воспалительного процесса. При этом гиперэкспрессия молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина является решающим этапом в повышении адгезивной активности моноцитов и их миграции в сосудистую стенку. Важным звеном формирования эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии, по данным многих авторов, является изменение количества и активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и, как следствие, нарушение продукции NO эндотелием.

Ключевые слова: гиперлипидемия, эндотелий, дисфункция, вазоконстрикторы, липопротеины, эндотелиальная синтаза оксида азота, окисленные липопротеины, дисфункциональные липопротеины

Для цитирования: Черноруцкий М. В., Щеглова Н. Е., Волкова О. В. Роль гиперлипидемии в развитии дисфункции эндотелия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):69–75. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75>.

UDC 616.153.915:611-018.74]-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75

M. V. CHERNORUCKIY, N. E. SHCHEGLOVA, O. V. VOLKOVA

Role of Hyperlipidemia in the Development of Endothelial Dysfunction

Tver State Medical University, Tver, Russia

4, Sovetskaya str., Tver, Russia, 170100

E-mail: natali.sh45@mail.ru

Received 08.10.24; accepted 31.01.25

Summary

The production of powerful vasoconstrictors (endoperoxides, endothelins) and cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) that suppress nitric oxide (NO) synthesis play a key role in the development of endothelial dysfunction, which leads to disruption of vasorelaxation processes. To date, sufficient data have been accumulated showing that the development of endothelial dysfunction, caused, in particular, by quantitative and qualitative disruption of lipid homeostasis, is of paramount importance in the progression of systemic vascular pathology. The effect of oxidized low-density lipoproteins (oxy-LDL) on the vascular wall initiates the development of endothelial insufficiency and the formation of an atherosclerotic plaque. Oxy-LDL also mediates vasoconstriction of coronary vessels by reducing eNOS, inhibiting NO and increasing endothelin production. The development of hyperlipidemia initiates a proliferative response of endothelial cells with subsequent changes in their functional activity and expression of proteins of the “proinflammatory endothelial phenotype” that play an important role in regulating the local inflammatory process. At the same time, hyperexpression of cell adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin is a decisive step in increasing the adhesive activity of monocytes and their migration into the vascular wall. An important link in the formation of endothelial dysfunction in hyperlipidemia, according to many authors, is a change in the amount and activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and, as a consequence, a violation of NO production by the endothelium.

Keywords: hyperlipidemia, endothelium, dysfunction, vasoconstrictors, lipoproteins, endothelial nitric oxide synthase, oxidized lipoproteins, dysfunctional lipoproteins

For citation: Chernoruckiy M. V., Shcheglova N. E., Volkova O. V. Role of Hyperlipidemia in the Development of Endothelial Dysfunction of hyperlipidemia in the development of endothelial dysfunction. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(2):69–75. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-69-75>.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы уже на протяжении многих лет продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран. В настоящее время ведущая роль в развитии сердечно-сосудистой патологии отводится эндотелиальной дисфункции, которая инициирует развитие атеросклероза. Причем дисфункция эндотелия как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [1]. Исследования последних лет существенно изменили представления о роли эндотелия в целом. Эндотелий сосудов состоит из монослоя эндотелиальных клеток и представляет собой активную метаболическую систему, выполняющую множество функций, ключевыми из которых являются участие в воспалительных и иммунных процессах, включая адгезию лейкоцитов, регуляция проницаемости и сосудистого тонуса, стимуляция процессов ангиогенеза, а также координация и регуляция взаимодействий тромбоцитов и других компонентов гемостаза [1, 2]. Сосудистый эндотелий, вследствие своего уникального положения на границе между циркулирующей кровью и тканями, отличается особенной уязвимостью при действии разнообразных патогенных факторов, находящихся в системном и местном кровотоке. Именно эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ, свободными радикалами, тяжелыми металлами и лекарственными препаратами, которые вызывают повреждение внутренней выстилки сосудов [3]. Эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности Е-селектин, синтезируют интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), а также фактор активации тромбоцитов (PAF). При длительной стимуляции эндотелиоцитов происходят рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, приводящие к нарушению реактивности, истощению, структурным перестройкам и необратимому повреждению эндотелиальных клеток [4]. Таким образом, сосудистый эндотелий рассматривают не просто как механический барьер, но и как главного участника различных патологических процессов, включая атерогенез, как за счет повышенной проницаемости для молекул плазмы, так и за счет усиления адгезии и внутристеночной миграции моноцитов [5].

В настоящее время не существует единого определения дисфункции эндотелия. Первоначально эндотелиальной дисфункцией было принято называть нарушения образования или биодоступности оксида азота (NO) эндотелиального происхождения и связанные с ними неблагоприятные изменения реактивности сосудов [5]. Сегодня представления об эндотелиальной дисфункции расширились и характеризуются нарушением нормальных физиологических функций эндотелия, развитием воспаления с последующей адгезией и трансмиграцией лейкоцитов через стенку сосуда вследствие повышенной проницаемости, изменением метаболизма эндотелиальных клеток, развитием окислительного стресса, расщеплением

эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повреждением и апоптозом клеток, старением и эндотелиально-мезенхимальным переходом. Таким образом, можно сделать вывод, что эндотелиальная дисфункция представляет собой совокупность перечисленных дисфункциональных расстройств, однако важно отметить, что одним из ведущих звеньев патогенеза эндотелиальной дисфункции является нарушение вазодилатации [6].

Этиологические факторы эндотелиальной дисфункции

Отсутствие четких критериев диагностики, многообразие факторов риска и маркеров повреждения эндотелия затрудняют решение вопросов диагностики и лечения эндотелиальной недостаточности. Выделяют несколько этиологических факторов, вызывающих развитие эндотелиальной дисфункции: окислительный стресс (перекиси водорода, митохондриальные активные формы кислорода (АФК), супероксид анион), воспаление (действие провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)), липидные факторы (окисленные липопротеины низкой плотности (окси-ЛПНП), лизофосфатидилхолин, дисфункциональные липопротеины высокой плотности (ЛПВП), окисленный фосфатидилхолин), а также другие факторы риска, связанные с развитием эндотелиальной дисфункции (прием некоторых лекарственных препаратов (доксорубин), старение, облучение, психо-эмоциональный стресс) [7]. Основные этиологические факторы развития эндотелиальной дисфункции представлены на рис. 1.

Согласно данным литературы, важным пусковым фактором развития эндотелиальной недостаточности значится окислительный стресс, который приводит к гиперпродукции эндопероксидов, эндотелинов, цитокинов, таких как TNF- α , подавляет синтез оксида азота (NO), что, в свою очередь, сопровождается выработкой факторов воспаления, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, нарушениями в системе гемостаза и в результате приводит к ремоделированию сосудистой стенки. При этом важно отметить, что дисфункция эндотелия развивается часто в условиях нарушения различных компонентов липидного метаболизма [8–11].

В связи с этим целью данной лекции явилось обобщение накопленных доказательств о роли гиперлипидемии в развитии эндотелиальной дисфункции, оценка взаимодействий эндотелиальных клеток с различными компонентами липидного обмена и механизмов липидоповреждения эндотелия.

Влияние компонентов липидного обмена на сосудистую стенку

Роль ЛПНП и окисленных ЛПНП. Многочисленные международные эпидемиологические и экспериментальные исследования, например, Фремингемское исследование, CARE (Cholesterol And Recurrent Events), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), изменили понимание взаимосвязи между нару-



Рис. 1. Этиологические факторы развития эндотелиальной дисфункции: ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β (бета), ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, окисленные ЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности, дисфункциональные ЛПВП – дисфункциональные липопротеины высокой плотности

Fig. 1. Etiological factors of endothelial dysfunction: IL-1 β – interleukin-1 β (beta), IL-6 – interleukin-6, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, oxy-LDL – oxidized low-density lipoproteins, dysfunctional HDL – dysfunctional high-density lipoproteins

шениями липидного обмена и атеросклерозом. Классические экспериментальные работы Н. Н. Аничкова доказали, что нарушения липидного обмена являются одним из ключевых звеньев атерогенеза. В дальнейшем по мере развития биохимии липидов данная формула была модифицирована в утверждение, что атеросклероз не может развиваться без атерогенной гиперлипидемии. В частности, наиболее атерогенными признаны ЛПНП, содержащие аполипопротеин В-100, проникающие и накапливающиеся в стенках сосудов [12, 13]. Именно повышенное содержание в плазме ЛПНП отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают окси-ЛПНП, которые, как полагают, играют ключевую роль в образовании, прогрессировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Основным механизмом образования данных липопротеинов является избыточное перекисное окисление липидов, входящих в состав данной атерогенной фракции. Общеизвестно, что высокий уровень окси-ЛПНП оказывает значительное влияние на эндотелиальные клетки и клетки иммунной системы [14, 15]. При повышении уровня окси-ЛПНП в плазме крови они способны накапливаться в эндотелии и внутренней оболочке кровеносных сосудов, вызывая, таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции [16]. Помимо нарушений функций эндотелия, вызванных накоплением липидов в стенке артерий, окси-ЛПНП, способны стимулировать экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы сосудисто-клеточной адгезии-1 (VCAM-1) [15], что в свою очередь способствует адгезии и миграции иммунных клеток, особенно моноцитов, в стенку артерий, способствуя формированию и развитию атероскле-

ротической бляшки. В работах D. Steinberg, S. Tsimikas, M. Kaplan показано, что окси-ЛПНП оказывают антагонистическое воздействие на иммунные клетки: с одной стороны, это активизирующее действие на макрофаги и Т-клетки, с другой – это угнетение функций клеток, которые принимают участие в разрешении воспаления и восстановлении поврежденных тканей, что в свою очередь также приводит к образованию атеросклеротических бляшек [17–19]. Кроме того, под действием окси-ЛПНП инактивируется эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) [14], что также приводит к развитию эндотелиальной дисфункции с последующим развитием атеросклероза. Таким образом, показано воздействие окси-ЛПНП на сосудистую стенку с инициацией эндотелиальной недостаточности и формированием атеросклеротической бляшки. Следует отметить, что неокси-ЛПНП также вносят определенный вклад в развитие дисфункции эндотелия и развитие атеросклероза, однако их эффекты выражены незначительно в отличие от окси-ЛПНП [20].

Роль ЛПВП. Показано, что ЛПВП обладают различными противоатеросклеротическими эффектами и благотворно влияют на функцию эндотелия, а именно: активируют eNOS, осуществляют транспорт избытка холестерина из эндотелиальных клеток и макрофагов в печень и желчь для выведения, ингибируют инактивацию NO и уменьшают уровень окси-ЛПНП за счет снижения уровня активных форм кислорода, снижают экспрессию молекул клеточной адгезии и хемокинов, уменьшают воспаление [21–25].

Однако, несмотря на перечисленные антиатерогенные свойства, опосредованные функционированием ЛПВП в организме человека, в последнее время

появляется все больше данных о том, что свойства ЛПВП могут изменяться при различных патологических состояниях, характеризующихся системным воспалением и окислительным стрессом, с формированием так называемых дисфункциональных ЛПВП. Так, в работах многих зарубежных авторов показано, что сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания могут влиять на функциональность ЛПВП, превращая нормальные ЛПВП в дисфункциональные с измененным липидным и белковым составом. Такие ЛПВП теряют свои антиатерогенные свойства и становятся проатерогенными, способствуя развитию эндотелиальной недостаточности и прогрессированию атеросклероза [26–31].

Роль эндотелиальной синтазы и оксида азота

Важным звеном эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии, по данным многих авторов, на начальных стадиях атерогенеза является изменение количества и активности eNOS и, как следствие, нарушение продукции NO эндотелием [32–34].

Из всех известных эндогенных вазодилататоров NO является самым мощным. Он синтезируется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы [35, 36]. NO является не только важным регулятором сосудистого тонуса, но и предотвращает пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Эти функции сопряжены с действием простаглицина, который ослабляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, ингибирует окисление ЛПНП, блокирует миграцию моноцитов, активирует тканевый активатор плазминогена, обладает вазорелаксирующей и антиоксидантной активностью, являясь, таким образом, основным антиатеросклеротическим агентом [37].

NO-синтаза находится в кавеолах (колбообразные образования клеточных мембран) [35]. Интересно, что открытие того, что eNOS разделена на кавеолы, создало новую основу для понимания молекулярных механизмов, посредством которых воздействие высокого уровня холестерина ЛПНП может изменить выработку NO [38]. Структура кавеол поддерживается несколькими белками, важными для их формирования и стабилизации. Среди наиболее значимых – структурный белок кавеолин-1 и адапторный белок кавин-1. Их экспрессия тесно взаимосвязана. Кавин-1 необходим для стабилизации кавеолина-1 и его фиксации к цитоскелету. Помимо своей структурной роли, кавеолин-1 – важный регулятор ряда молекулярных процессов. Так, кавеолин-1 является ключом к образованию кавеол, поскольку его потеря приводит к отсутствию кавеол, и наоборот, экспрессия кавеолина-1 в клетках, лишенных кавеол, вызывает их образование [38].

Кроме того, белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO [35].

Еще в 1999 г. Feron et al. в своем исследовании предоставили биохимические и функциональные до-

казательства того, что высокие уровни холестерина ЛПНП способствуют его ингибирующему воздействию на eNOS и тем самым снижают выработку NO в эндотелиальных клетках за счет увеличения количества структурного белка кавеолина [38]. Так, в эксперименте *in vitro* воздействие высоких концентраций холестерина ЛПНП на культуры эндотелиальных клеток постоянно приводило к усилению экспрессии кавеолина. При этом нарушение высвобождения NO эндотелиальными клетками происходит при отсутствии каких-либо изменений в количестве eNOS и, следовательно, может быть одним из ранних событий среди проатерогенных процессов, индуцированных гиперлипидемией [39].

Далее в других работах также были представлены данные о том, что окси-ЛПНП способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению образования NO эндотелием [35].

Активация моноцитов при эндотелиальном повреждении

В условиях гиперлипидемии изменяются функциональные возможности моноцитов в виде повышения адгезивной и пролиферативной активности клеток, с последующим непосредственным участием моноцитов в механизмах развития атеросклеротических поражений. Именно окси-ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенистые клетки. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества – факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, которые способствуют эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а, следовательно, развитию атеросклероза. Кроме того, окси-ЛПНП индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [35].

В настоящее время доказано, что адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия является наиболее ранним этапом воспаления, характерного, в частности, для атеросклеротического повреждения сосудистой стенки [3]. Циркулирующие моноциты в условиях гиперлипидемии подвергаются активации за счет повышения активности молекул интегринов на своей поверхности, которые являются основными детерминирующими факторами селективной инвазии сосудистой стенки при формировании атеросклеротической бляшки [40].

Интересна роль VCAM-1, которая обуславливает селективную адгезию мононуклеаров и лимфоцитов к эндотелию за счет экспрессии на их мембранах гетеродимерного интегринового рецептора подсемейства $\beta 1$ -интегринов (VLA-4). Отмечено, что гиперэкспрессия VCAM-1 локализуется в наиболее восприимчивых к атерогенезу областях сосудистой стенки, кроме того, VCAM-1 обнаруживается в циркулирующей плазме и коррелирует с выраженностью атеросклероза. Также отмечено повышение экспрессии ICAM-1 и E-селектина, которые отра-

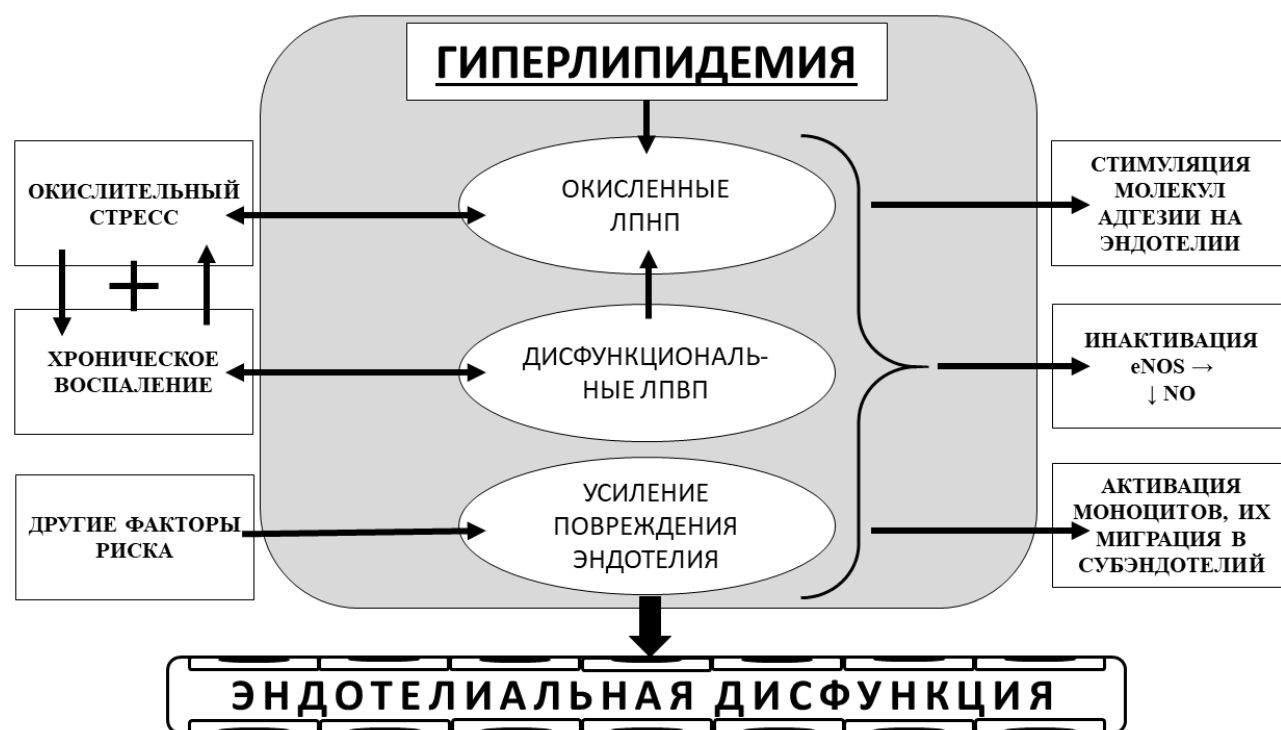


Рис. 2. Основные механизмы эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии

Fig. 2. Main mechanisms of endothelial dysfunction in hyperlipidemia

жают высокий адгезионный потенциал эндотелия в атерогенезе [41].

Основные механизмы эндотелиальной дисфункции при гиперлипидемии, представленные в настоящей лекции, показаны на рис. 2.

Таким образом, окислительный стресс в условиях нарушения липидного обмена приводит к формированию окси-ЛПНП, а также дисфункциональных ЛПВП. В свою очередь, измененные липиды, с одной стороны, способствуют провоспалительному эффекту с активацией эндотелиальных клеток и моноцитов, а с другой – приводят к снижению биодоступности оксида азота со снижением его физиологических эффектов. Указанные процессы усугубляются при наличии других повреждающих эндотелий факторов.

Заключение

К настоящему времени накоплено достаточно данных о том, что развитие эндотелиальной дисфункции на самых ранних этапах обусловлено рядом неблагоприятных факторов, таких как количественные и качественные нарушения липидного гомеостаза, эндотелиопатия, дисбаланс вазоактивных молекул и изменение гемореологии. Развитие гиперлипидемии инициирует пролиферативный ответ эндотелиальных клеток с последующим изменением их функциональной активности и экспрессией белков «провоспалительного эндотелиального фенотипа», играющих важную роль в регуляции локального воспалительного процесса. Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия принадлежит продукции мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины), а также цитокинов, в том числе TNF- α , которые подавляют синтез NO. При этом гиперэкспрессия молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина является решающим этапом

в повышении адгезивной активности моноцитов и их миграции в сосудистую стенку. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов данных взаимодействий сможет позволить в перспективе, как разработать специальные методы оценки функции эндотелия у пациентов с дислипидемией, так и будет способствовать созданию новых терапевтических средств, направленных на профилактику и лечение эндотелиальной дисфункции, вызванной дислипидемией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154–159. [Pizov AV, Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. Medical Council. 2019;(6):154-159. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.
2. Юпатов Е. Ю., Курманбаев Т. Е., Тимошкова Ю. Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы // РМЖ. 2022. № 3. С. 20–23. [Yupatov EYu, Kurmanbaev TE, Timoshkova YuL. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). RMJ. 2022;3:20-23. (In Russ.)].
3. Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Russian Clinical Labora-

- tory Diagnostics. 2019;64(1):34-41. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-34-41>.
4. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. (In Russ.)). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>].
 5. Kotlyarov S. Diversity of Lipid Function in Atherogenesis: A Focus on Endothelial Mechanobiology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11545. <https://doi.org/10.3390/ijms222111545>.
 6. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res*. 2018;67(5):391-405. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1129-8>.
 7. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>.
 8. Дунаевская С. С., Винник Ю. С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, №1. С. 108–118. [Dunaevskaya SS, Vinnik YuS. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108-118. (In Russ.)). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-108-118>].
 9. Захарьян Е. А., Агеева Е. С., Шрамко Ю. И., и др. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11, №4S. С. 194–207. [Zakharyan EA, Ageeva ES, Shramko YuI, et al. A modern view on the diagnostic role of endothelial dysfunction biomarkers and the possibilities of its correction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):194-207. (In Russ.)). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207>].
 10. Стрюкова Е. В., Рагино Ю. И., Максимов В. Н. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию // Атеросклероз. 2017. Т. 13, № 1. С. 49–56. [Stryukova EV, Ragino YuI, Maksimov VN. Biochemical markers of endothelial dysfunction and hemostasis in atherosclerosis and the genes responsible for their regulation. *Atherosclerosis*. 2017;13(1):49-56. (In Russ.)).
 11. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73(3):411-8. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1102>.
 12. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1966-72. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.16.1966>.
 13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
 14. Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, et al. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3294. <https://doi.org/10.3390/ijms20133294>.
 15. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:199-205; discussion 205-6. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03941.x>.
 16. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
 17. Steinberg D. Arterial metabolism of lipoproteins in relation to atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;598:125-35. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb42284.x>.
 18. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8(1):55-61. <https://doi.org/10.1007/s11883-006-0065-1>.
 19. Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(8):777-87. <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.118>.
 20. Parthasarathy S, Fong LG, Quinn MT, Steinberg D. Oxidative modification of LDL: comparison between cell-mediated and copper-mediated modification. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl E:83-7. https://doi.org/10.1093/eurheartj/11.suppl_e.83. PMID: 2121485.
 21. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*. 2001;7(7):853-7. <https://doi.org/10.1038/89986>.
 22. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res*. 2000;41(9):1481-94. PMID: 10974056.
 23. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3227-43. <https://doi.org/10.1194/jlr.R037762>.
 24. Brewer HB Jr, Remaley AT, Neufeld EB, et al. Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(10):1755-60. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000142804.27420.5b>.
 25. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*. 2009;119(8):1135-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721>.
 26. Femlak M, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, Rysz J. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0594-3>.
 27. Wong NKP, Nicholls SJ, Tan JTM, Bursill CA. The Role of High-Density Lipoproteins in Diabetes and Its Vascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1680. <https://doi.org/10.3390/ijms19061680>.
 28. Genua I, Ramos A, Caimari F, et al. Effects of Bariatric Surgery on HDL Cholesterol. *Obes Surg*. 2020;30(5):1793-1798. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04385-8>.
 29. Piché ME, Tardif I, Auclair A, Poirier P. Effects of bariatric surgery on lipid-lipoprotein profile. *Metabolism*. 2021;115:154441. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154441>.
 30. Chiesa ST, Charakida M. High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):207-219. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-06846-w>.
 31. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis - Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015;151:101-13. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.003>.
 32. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths

and the facts. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:714653. <https://doi.org/10.1155/2013/714653>.

33. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152786. <https://doi.org/10.1155/2013/152786>.

34. Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(16):2859-72. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1194-z>.

35. Фатенков О. В., Симерзин В. В., Гаглоева И. В., и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза // *Наука и инновации в медицине.* 2018. Т. 3, № 3. С. 39–46. [Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, et al. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine.* 2018;3(3):39-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46>.

36. Самолюк М. О., Григорьева Н. Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Кардиология.* 2019. Т. 59, № 3S. С. 4–9. [Samolyuk MO, Grigorieva NYu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya.* 2019;59(3S):4-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>.

37. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2018. № 4. С. 8–17. [Radaykina O. G., Vlasov A. P., Myshkina N.A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2018;4:8-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2018.32.22685>.

38. Feron O, Dessy C, Moniotte S, et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1999;103(6):897-905. <https://doi.org/10.1172/JCI4829>.

39. Fancher IS, Levitan I. Membrane Cholesterol Interactions with Proteins in Hypercholesterolemia-Induced Endothelial Dysfunction. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(9):535-541. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01127-w>.

40. Давыдова Е. В., Зурочка А. В., Зурочка В. А., Альтман Д. Ш. Роль нарушений липидного обмена в механизмах иммунной дисрегуляции и дисфункции эндотелия при

ранних формах хронической цереброваскулярной недостаточности // *Медицинская иммунология.* 2019. Т. 21, №6. С. 1043–1054. [Davydova EV, Zurochka AV, Zurochka VA, Altman DS. Role of lipid metabolic disturbances for the mechanisms of immune dysregulation and endothelial dysfunction in early forms of chronic cerebrovascular insufficiency. *Medical Immunology.* 2019;21(6):1043-1054. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1043-1054>.

41. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2019. Т.18, №2. С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial Dysfunction: from the Particular to the General. Return to the «Old Paradigm»? *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(2):19-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>.

Информация об авторах

Черноруцкий Михаил Витальевич – ассистент кафедры патологической физиологии, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия, ORCID: 0000-0002-6928-7623, e-mail: michail1911@mail.ru.

Шеглова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия, ORCID: 0000-0003-0304-4212, e-mail: natali.sh45@mail.ru.

Волкова Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь, Россия, ORCID: 0009-0008-8435-184X, e-mail: o-volkova64@yandex.ru.

Authors information

Chernoruckiy Michail V. – Assistant, Department of Pathological physiology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0002-6928-7623, e-mail: michail1911@mail.ru.

Shcheglova Natalia E. – Candidate of medical sciences (PhD), Department of Pathological physiology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0000-0003-0304-4212, e-mail: natali.sh45@mail.ru.

Volkova Olga V. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Department of Pathological physiology, Tver State Medical University, Tver, Russia, ORCID: 0009-0008-8435-184X, e-mail: o-volkova64@yandex.ru.

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России, 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:

УДК (Универсальная десятичная классификация). Приводится в левом верхнем углу первой страницы рукописи. Автор выбирает УДК в соответствии с тематикой статьи.

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 Ф. И. О. 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.* Ф. И. О необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как и в статьях, ранее опубликованных в зарубежных журналах; 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 подрисуночной 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 подрисуночной 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 подрисуночную 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:

Jiang R-S, Zhang L, Yang H., et al. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48(7):996-1006. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13502>.

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. Т. 1, № 1. С. 5–9. [Korotkevich AA, Kokov AN. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;1(1):5-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/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 языках (Ф. И. О., 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 Ф. И. О. 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 неэксклюзивного 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**
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор **С. Н. Тульцева**
Ответственный секретарь – канд. биол. наук **В. А. Пугач**

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – А. И. Овчарова

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:

The UDC (Universal decimal classification). The UDC number is given in the upper left-hand corner on the first page of the article. The author chooses UDC in accordance with the topic of the article.

- *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., et al. 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. <https://doi.org/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
Scientific Editor – S. N. Tultseva
Executive Secretary – V. A. Pugach

Layout designer – A. A. Chirkova
Corrector – A. I. Ovcharova

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022