



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

№ 3 (95)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

**Леявина Т. А., Корнюшин О. В., Шемилов Р. Р.,
Маслей В. В., Сонин Д. Л., Папаян Г. В.,
Данилов И. Н., Галагудза М. М.**
Применение метода флуоресцентной ангиографии
с использованием индоцианина зеленого:
экспериментальные и клинические исследования

4

**Lelyavina T. A., Korniyushin O. V., Shemilov R. R.,
Masley V. V., Sonin D. L., Papayan G. V.,
Danilov I. N., Galagudza M. M.**
Application of Fluorescence Angiography
Using Indocyanine Green: Experimental
and Clinical Studies

Кононыхин А. А.
Влияние терапии ингибиторами фактора некроза
опухоли альфа и ингибиторами интерлейкина-6
на эндотелиальную дисфункцию у пациентов
с ревматоидным артритом

13

Kononykhin A. A.
Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor
and Interleukin-6 Inhibitor Therapy on Endothelial
Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Данилова Д. А., Гусинский А. В., Шломин В. В.,
Пузdryak П. Д., Жданович К. В., Фионик О. В.,
Арутюнян С. О., Паненкина В. В.**
Выбор оптимальной тактики хирургического лечения
при многоуровневых поражениях артерий нижних
конечностей у пациентов с критической ишемией
в зависимости от уровня периферического сосудистого
сопротивления и состояния глубокой артерии бедра

26

**Danilova D. A., Gusinkiy A. V., Shlomin V. V.,
Puzdryak P. D., Zhdanovich K. V., Fionik O. V.,
Arutyunyan S. O., Panenkina V. V.**
Choosing the Optimal Surgical Treatment Tactics
for Multilevel Arterial Damage of the Lower Extremities
in Patients with Critical Ischemia, Depending
on the Level of Peripheral Vascular Resistance
and the Condition of the Deep Femoral Artery

Скедина М. А., Ковалева А. А., Носовский А. М.
Оценка показателей кровотока в микроциркуляторном
русле у здоровых людей на основе дискриминантного
анализа

37

Skedina M. A., Kovaleva A. A., Nosovsky A. M.
Assessing the Parameters of the Microvascular Bed
in Healthy Individuals Using Discriminant Analysis

Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г.
Ассоциация полиморфных маркеров *A1298C*
гена *MTHFR* с изменениями состояния
микроциркуляторного русла при синдроме
диабетической стопы

45 Troitskaya N. I., Shapovalov K. G.
Association of Polymorphic Markers *A1298C*
of the *MTHFR* Gene with Changes in the State
of the Microcirculatory Bed in Treatment of Diabetic
Foot Syndrome

**Малахова З. Л., Маргарянц Н. Б., Тишков А. В.,
Мурашева А. В., Лазовская О. А., Лукина О. В.,
Власов Т. Д.**

Функциональные пробы в повышении
эффективности ультразвуковой доплерографии
сосудов микроциркуляторного русла в диагностике
эндотелиальной функции при сахарном диабете 2 типа

**50 Malakhova Z. L., Margaryants N. B., Tishkov A. V.,
Murasheva A. V., Lazovskaya O. A., Lukina O. V.,
Vlasov T. D.**

Functional Tests for Improving the Effectiveness
of Ultrasound Dopplerography of Microvascular
Vessels in Diagnosing of Endothelial Function
in Type 2 Diabetes Mellitus

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

**Балеев М. С., Киселева Е. Б., Скипенко О. Г.,
Слепнев С. Ю., Бедерина Е. Л., Сироткина М. А.,
Гладкова Н. Д., Рябков М. Г.**

Морфофункциональное состояние тонкой кишки
в остром периоде спинальной травмы: ранние
нарушения микроциркуляции и пути их коррекции
(экспериментальное исследование)

**57 Baleev M. S., Kiseleva E. B., Skipenko O. G.,
Slepnev S. Yu., Bederina E. L., Sirotkina M. A.,
Gladkova N. D., Ryabkov M. G.**

Morphofunctional State of the Small Intestine
in the Acute Period of Spinal Injury: Early
Microcirculation Disorders and Ways
of their Correction (Experimental Study)

**Хасанов А. Р., Головкин К. П., Гаврилов Е. К.,
Косулин А. В., Бунтовская А. С., Корешова Е. И.,
Глушаков Р. И.**

Регулирование ангиогенеза при ранении артерий
конечности (экспериментальное исследование)

**66 Khasanov A. R., Golovko K. P., Gavrilov E. K.,
Kosulin A. V., Buntovskaya A. S., Koreshova E. I.,
Glushakov R. I.**

Regulation of Angiogenesis in Limb Arterial Injury
(Experimental Investigation)

Клинический случай

Clinical Case

**Киселева Т. Н., Саакян С. В., Луговкина К. В.,
Мусова Н. Ф., Елисеева Е. К., Макухина В. В.,
Матвеев П. Д.**

Случай одностороннего каротидно-кавернозного
соустья и ипсилатеральной гемангиомы орбиты

**76 Kiseleva T. N., Saakyan S. V., Lugovkina K. V.,
Musova N. F., Eliseeva E. K., Makukhina V. V.,
Matveev P. D.**

A Case of Unilateral Carotid-Cavernous Fistula
and Ipsilateral Hemangioma of the Orbit

**Бибиков В. Ю., Чекмасов Ю. С., Дунаева В. И.,
Фещенко Н. С.**

Клинический случай лечения артериовенозной
мальформации стопы у пациентки молодого возраста

**84 Bibikov V. Yu., Chekmasov Yu. S., Dunaeva V. I.,
Feshchenko N. S.**

Clinical Case of Treatment of Arteriovenous
Malformation of the Foot in a Young Patient

Правила для авторов

89 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, доцент 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 Шляхто 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)

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № 77-9025 от 21.05.2001 г.

Свободная цена

Периодичность – 4 раза в год.

Подписано в печать 25.08.2025 г. Дата выхода в свет 10.10.2025 г. Формат А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 202. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Редакция журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция».

Издатели: РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;

Издательство ООО «СП Минимакс». 197022, Санкт-Петербург, Петроградская наб., д. 34, лит. Б, помеш. 404, 412.

Типография: ООО «СП Минимакс». 197022, Санкт-Петербург, Петроградская наб., д. 34, лит. Б, помеш. 404, 412.

18+

УДК 617.5

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-4-12>

Т. А. ЛЕЛЯВИНА, О. В. КОРНЮШИН, Р. Р. ШЕМИЛОВ,
В. В. МАСЛЕЙ, Д. Л. СОНИН, Г. В. ПАПАЯН,
И. Н. ДАНИЛОВ, М. М. ГАЛАГУДЗА

Применение метода флуоресцентной ангиографии с использованием индоцианина зеленого: экспериментальные и клинические исследования

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

Статья поступила в редакцию 30.03.25 г.; принята к печати 01.08.25 г.

Резюме

В последние годы значительно расширилось использование метода флуоресцентной визуализации в хирургии. Флуоресцентная ангиография – это метод оценки перфузии тканей, который применяют в различных областях медицины. Флуоресцентная ангиография использует сигнал флуоресценции, испускаемый введенными веществами (флуорофорами) после облучения специальными лазерными источниками, обеспечивая врачу визуализацию тканей в режиме реального времени. В данном обзоре рассматриваются наиболее распространенные аспекты клинического применения флуоресценции. Постоянно растущее использование флуоресцентной ангиографии, высокая специфичность и чувствительность метода в ближайшем будущем превратят его в стандарт медицинской помощи.

Ключевые слова: флуоресцентная ангиография, абдоминальная хирургия, заболевания периферических артерий, ишемия, жизнеспособность тканей, индоцианин зеленый, флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне

Для цитирования: Лелявина Т. А., Корнюшин О. В., Шемилор Р. Р., Маслей В. В., Сонин Д. Л., Папаян Г. В., Данилов И. Н., Галагудза М. М. Применение метода флуоресцентной ангиографии с использованием индоцианина зеленого: экспериментальные и клинические исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):4–12. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-4-12>.

UDC 617.5

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-4-12>

T. A. LELYAVINA, O. V. KORNYUSHIN, R. R. SHEMILOV,
V. V. MASLEY, D. L. SONIN, G. V. PAPAYAN,
I. N. DANILOV, M. M. GALAGUDZA

Application of Fluorescence Angiography Using Indocyanine Green: Experimental and Clinical Studies

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Received 30.03.25; accepted 01.08.25

Summary

The use of fluorescence imaging in surgery has significantly expanded in recent years. Fluorescence angiography is a method of assessing tissue perfusion, which is used in various fields of medicine. Fluorescence angiography uses the fluorescence signal emitted by injected substances (fluorophores) after irradiation with special laser sources, providing the doctor with real-time tissue visualization. This review examines the most common aspects of the clinical application of fluorescence. The ever-increasing use of fluorescence angiography, the high specificity and sensitivity of the method, will turn it into a standard of medical care in the near future.

Keywords: fluorescence angiography, abdominal surgery, peripheral artery diseases, ischemia, tissue viability, indocyanine green, fluorescence imaging in the near infrared range

For citation: Lelyavina T. A., Korniyushin O. V., Shemilov R. R., Masley V. V., Sonin D. L., Papayan G. V., Danilov I. N., Galagudza M. M. Application of Fluorescence Angiography Using Indocyanine Green: Experimental and Clinical Studies. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(3):4–12. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-4-12>.

Введение

В клинической практике важной диагностической задачей является раннее выявление ишемического повреждения органов и тканей. Метод флуоресцентной ангиографии (ФАНг) позволяет неинвазивно диагностировать состояние биологических тканей, оценивая относительное содержание в них природных (эндогенных) флуорофоров, которое меняется в процессе жизнедеятельности и при развитии патологических процессов [1–5]. Интенсивность флуоресценции таких внутриклеточных флуорофоров, как NADH, FAD, порфирины, может изменяться при ишемии-реперфузии [1–5].

В клинической практике в большинстве случаев для получения сигнала флуоресценции на операционное поле воздействуют источниками света ближнего инфракрасного диапазона, в то время как в мишень вводят флуоресцентный краситель, который может испускать сигнал флуоресценции после возбуждения специальными лазерными источниками [6–8]. Флуоресценция может быть визуализирована либо непосредственно на операционном поле в ходе открытых хирургических вмешательств, либо зафиксирована специальными камерами и отображена на экране в минимально инвазивных условиях в режиме реального времени [8–10].

Важный аспект использования ICG-флуоресцентной навигации связан с индивидуализированной медициной. В хирургии персонализированный подход основывается на тщательном анализе индивидуальных особенностей анатомии. Современные хирургические технологии позволяют индивидуализировать выполнение операций на основе дооперационного моделирования и интраоперационной навигации. ICG-флуоресцентная технология предоставляет возможности для оценки сосудистой анатомии, кровоснабжения органов и тканей, анатомии лимфатической системы, анатомии билиарного дерева и многих других органов и систем [10].

Флуоресцентная визуализация в ближней инфракрасной области спектра (БИОС) является перспективным методом визуализации тканевой перфузии [7–11]. Данная методика малоинвазивна, с низким риском побочных эффектов [6–13].

В разных исследованиях изучен диагностический потенциал различных красителей для визуализации перфузии тканей [6–16]. Некоторые красители находятся на стадии эксперимента, и возможно пройдет несколько лет, прежде чем они будут доступны для клинического применения.

Флуоресцентная ангиография с использованием флуоресцентных свойств индоцианина зеленого (ИЦЗ) получила широкое распространение в ряде медицинских и хирургических специальностей [15–20]. Индоцианин зеленый является наиболее часто используемым флуорофором в общей хирургии. Это обусловлено избирательным связыванием ИЦЗ с белком плазмы альбумином, его относительно низкой стоимостью и высокой доступностью.

Для визуализации перфузии тканей используют различные флуоресцентные камеры. Измерение тканевой перфузии с помощью инфракрасной томо-

графии осуществляется с помощью камеры, которая измеряет свет в инфракрасном спектре, что позволяет визуализировать специфический внутрисосудистый флуорофор: ИЦЗ. Этот флуорофор локализован в сосудистых компонентах, поэтому его можно использовать для оценки тканевой перфузии.

В данной статье представлен обзор результатов клинического применения флуоресцентной ангиографии.

Наиболее широко флуоресцентная визуализация используется для проверки перфузии культи анастомоза в абдоминальной хирургии.

В хирургии ФАНг – это способ интраоперационной навигации, обеспечивающий хирургу улучшенную визуализацию анатомических структур и лучшее понимание перфузии органа в режиме реального времени [20–25]. Оценка перфузии кишечника требуется с целью определения необходимости и объема резекции, и предотвращения осложнений: синдрома короткой кишки, повторной операции из-за несостоятельности кишечного анастомоза (НКА) или неадекватной резекции кишечника.

Ишемия брыжейки является серьезным и потенциально летальным исходом. Оценка перфузии кишечника в значительной степени зависит от квалификации и опыта хирурга.

В эксперименте использование ФАНг у 18 свиней (54,2±2,9 кг) с окклюзией боковой ветви брыжеечной артерии для оценки перфузии кишечника после ишемии различной продолжительности показало, что даже небольшие различия в перфузии могут быть надежно определены с помощью ИЦЗ [26].

Обследование кишечника необходимо при всех состояниях, связанных с острой брыжеечной ишемией [1, 15, 16, 20–26]. Острая ишемия кишечника встречается от 0,09 до 0,2 % от всех случаев обращения в отделения неотложной помощи и является опасным для жизни заболеванием, при котором уровень смертности составляет более 60 % [27, 28]. Результаты лечения пациента зависят от своевременности выявления нарушений перфузии и от сроков и объемов вмешательства, направленного на проведение реваскуляризации до того, как разовьется гангрена кишечника [1, 27, 28].

На сегодняшний день диагноз НКА ставят на основании клинических данных: интраоперационная визуальная оценка перистальтических движений и определение пульса брыжейки в ходе операции, на основании цвета тканей, пульсации и характера кровотечения у края резекции. Также НКА может диагностироваться на основании результатов инструментальных исследований: компьютерной томографии (КТ) и/или ангиографии [29, 30]. При этом высока вероятность ошибок и повторного вмешательства вследствие прогрессирования ишемии или НКА. Невозможность адекватной оценки перфузии кишечника вследствие уменьшения поля зрения на фоне растяжения кишки ограничивает возможности применения лапароскопии [31, 32]. В условиях неотложной помощи на фоне нарушений функции одного или нескольких органов повторное вмешательство может ухудшить прогноз здоровья и жизни [33].

ФАНг – диагностический инструмент, который помогает хирургу принять верное решение относительно объема резекции кишечника и/или безопасности анастомоза, сводя к минимуму возможные осложнения [1, 15, 16, 20–26].

Флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого широко используется для оценки перфузии кишечника в онкологической хирургии для предотвращения осложнений, связанных с несостоятельностью анастомоза при операциях на кишечнике [15–20]. ИЦЗ обладает высокой контрастностью – видна только цель, а не фон, и высокой чувствительностью – видны чрезвычайно малые его концентрации. Также ИЦЗ является дешевым и простым в использовании.

Методика флуоресценции ИЦЗ с помощью камеры ближнего инфракрасного диапазона была описана еще в 1970-х годах. С тех пор многими исследователями продемонстрированы ее безопасность и эффективность в различных клинических ситуациях, таких как оценка функции печени, выявление особенностей перфузии кишечника [1, 17–20]. Флуоресцентная ангиография на основе ИЦЗ может помочь определить оптимальный объем резекции и оценить кровоснабжение висцерального анастомоза, как при операциях на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, так и при колоректальной хирургии [1, 15, 16, 20–26].

Колоректальный рак – злокачественная опухоль, распространенность которой растет во всем мире. Одним из наиболее серьезных осложнений колоректальной резекции является несостоятельность кишечного анастомоза [16, 21, 23, 30, 32, 34]. В колоректальной хирургии частота НКА колеблется от 5 % до 7 % [16]. Внедрение в повседневную клиническую практику инструмента, способного обеспечить оптимальную васкуляризацию культи, могло бы снизить этот показатель. Применение ФАНг может предупредить осложнения недостаточной васкуляризации, которые возникают после оперативного вмешательства несмотря на макроскопически удовлетворительный интраоперационный внешний вид тканей [21, 23, 32]. Некоторые исследования II фазы подтвердили доступность, низкую стоимость, высокую чувствительность и специфичность ФАНг, сообщив о более низкой частоте НКА (<3 %), чем ожидалось на основании данных анамнеза [16, 34].

Недостаточная перфузия анастомоза наиболее эффективно выявляется при использовании ФАНг, чем при применении других методов диагностики [16, 21, 23, 30, 32, 34, 35].

В рандомизированном контролируемом исследовании в группе ФАНг показан значительно меньший промежуток времени до появления первых послеоперационных газов (2 против 3 дней, $p = 0,003$) и стула (4 против 4,5 дней, $p = 0,032$), более быстрое восстановление функций кишечника [35]. Продолжительность пребывания в стационаре значительно сократилась в группе ФАНг (–0,77 дней), наблюдалось также значительное снижение краткосрочной заболеваемости – отношение шансов: 0,68, 95 % ДИ 0,49–0,93 [35]. Разница в частоте НКА между группами ФАНг+ и ФАНг– составила 4,2 %.

По результатам 27 исследований, в которых приняли участие 8786 пациентов, показано, что изменения в плане хирургического вмешательства в отношении уровня рассечения и анастомоза, основанные на результатах ФАНг, были выявлены у 331 (9,1 %) из 3614 пациентов [36]. При этом частота повторных резекций была на 2,4 % (95 % ДИ 1,1– 4,3 %) ниже в группах больных ФАНг (95 % ДИ) [36].

Факторами несостоятельности анастомозов, связанными с хирургическим вмешательством на пищевод и желудке, являются неполнота анастомоза, натяжение анастомоза и патология сосудов анастомоза [30, 31, 36–39]. Состояние сосудов в области анастомоза оценивается хирургом в ходе операции по субъективным и крайне ненадежным параметрам, таким как активное кровотечение из края резекции, осязаемая пульсация брыжейки, и обесцвечивание тканей [30, 31, 36–39]. Таким образом, использование флуоресцентной ангиографии в ходе оперативного вмешательства является предпочтительным.

Использование ФАНг с целью интраоперационной оценки тканевой перфузии исследовано при эзофагэктомии и гастрэктомии [40–46]. Несколько ретроспективных исследований показали снижение частоты НКА с 18 % до 3 % при использовании ФАНг [40]. Оценен кровоток с помощью ИЦЗ в привратнике и на большой кривизне желудка, и определена скорость кровотока 1,76 см/с в качестве предельного значения, предсказывающего развитие НКА [40–46].

Те же принципы проверки перфузии с помощью ФАНг применимы в резекции желудка при бариатрической хирургии. Выявление менее васкуляризированной проксимальной области позволило бы провести целенаправленную резекцию и снизить частоту развития несостоятельности анастомоза [47].

ФАНг полезный и относительно недорогой периоперационный инструмент оценки трофики тонкой кишки в ходе неотложных вмешательств после ошибочного прерывания мезоколона и/или брыжеечного отдела тонкой кишки [48].

Применение ФАНг в ходе хирургического лечения рака, поражающего пищеварительный тракт, заключается в эндоскопическом выявлении опухолей, чаще всего – при небольших и несерозных инфильтрирующих раковых заболеваниях [49, 50].

Эффективным применением ФАНг в настоящее время является узловатая навигация при раке пищевода, желудка и толстой кишки [51–52]. Инъекция красителя в околоопухолевые ткани, выполняемая эндоскопически в подслизистую оболочку, позволяет интраоперационно оценивать лимфоток в режиме реального времени. ИЦЗ превосходит как радиоактивные индикаторы, так и другие красители, используемые на сегодняшний день [16, 21, 23, 30, 32, 34, 50, 51]. Чувствительность идентификации метастатических узлов составляет 100 % [16, 21, 50, 51].

Идеальное исследование должно включать: инъекции в опухоль в разное время до операции, вплоть до интраоперационной инъекции, последующее удаление отдельных лимфатических узлов, оценку флуоресценции каждого узла и сравнение окончательных гистологических данных.

В клинической практике проблемы в основном связаны с осуществимостью инъекции. При раке пищевода, желудка и прямой кишки инъекция может быть эндоскопической и интраоперационной [16, 21, 23, 30, 32, 34, 50, 51]. В хирургии печени описано множество возможных применений ФАнг: визуализация опухоли, особенно в лапароскопической хирургии, сегментация сосудов [4, 11, 52–58].

В ретроспективном исследовании F. Belia et al. (2021) проанализировали результаты 100 операций по поводу рака желудка. Была проведена субъективная оценка с последующей оценкой ICG через 60 секунд после инъекции красителя. Это исследование показало, что разрыв в визуализации между двумя временными точками оказался предиктором несостоятельности анастомоза [58].

В хирургии паренхиматозных органов уровень клиренса ИЦЗ используют в качестве маркера функции печени [59–61]. Опубликованы результаты экспериментальных исследований, включающих внутрипортальную и внутрипеченочную инъекции ИЦЗ в артерии, путем катетеризации чревного ствола с целью картирования печени в режиме реального времени [52–57, 62, 63].

ФАнг применяют для обнаружения первичных опухолей печени без капсулы, когда трудно оценить оптимальный объем резекции. При этом в конце хирургического лечения благоприятным прогностическим признаком является полное отсутствие остаточной флуоресценции [64, 65].

Возможности применения ФАнг для определения местоположения и состояния лимфатических узлов представляют большой интерес [66–69]. Лимфаденэктомия должна быть индивидуальной, с учетом предоперационного состояния лимфатических узлов. Однако во многих случаях рутинные методы исследования не позволяют с высокой степенью вероятности различить T1 и T2 [66–69]. С одной стороны, ограничение лимфаденэктомии участками, представляющими реальный интерес, может позволить значительно сэкономить время и уменьшить большинство серьезных послеоперационных осложнений, возникающих вследствие чрезмерного удаления узлов. С другой стороны, к примеру, при патологии прямой кишки распространение лимфаденэктомии на такие области, как запирательные и паховые узлы, которые обычно не удаляются, может снизить частоту рецидива поражений лимфатических узлов [66–69].

При раке кардии и проксимального отдела желудка, образованиях в бассейне правой ободочной артерии, онкологии слепой кишки и восходящей ободочной кишки метастатические узлы лучше визуализируются с помощью ИЦЗ [68, 69]. Используя ФАнг, можно получить дополнительные сведения о лимфатическом распространении опухолей [68, 69].

Исследование с участием 10 пациентов, перенесших лапароскопическую панкреатодуоденэктомию по поводу периапулярного рака, с внутривенной инъекцией ИЦЗ в ходе ретропортальной диссекции жировой ткани, показало преимущество ФАнг в выявлении поражения лимфатических узлов [70–72].

Одним из способов распространения метастазов является перитонеальный карциноматоз [73]. Обнаружение опухоли на ранней стадии, когда она еще слишком мала, может стать прорывом в медицине. ФАнг способен выявить эпителиальные клетки, которых не должно быть на брюшине, содержащей в норме только мезотелиальные клетки. На животных моделях показано, что хирургическая навигационная система, сочетающая оптические молекулярные мишени с молекулярным зондом, связанным с ИЦЗ, способна идентифицировать очаг карциноматоза брюшины размером 1,8 мм и более [73, 74].

Заболевания периферических артерий (ЗПА) широко распространены во всем мире и связаны с атеросклеротическим поражением нижних конечностей [75–78]. При диагностике ЗПА важным инструментом является индекс систолического давления в лодыжечно-плечевом отделе позвоночника. Однако применение этого метода ограничено у пациентов с тяжелым медиальным кальцинозом или перенесенной ампутацией [75]. Кроме того, такие методы диагностики, как измерение давления на пальцах ног, компьютерная томографическая ангиография, цифровая субтракционная ангиография, фокусируются на макрососудистых аспектах кровообращения в нижних конечностях [75–77].

У пациентов с хронической ишемией, угрожающей жизни конечностей, достоверная информация о перфузии тканей имеет первостепенное значение при проведении процедур реваскуляризации. В клинической практике для оценки эффекта от процедур реваскуляризации врачи ориентируются на клиническое состояние стопы, изменения внутрисосудистого давления, данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и гиперспектральной визуализации [75].

У пациентов с ЗПА активно исследуется использование флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне с индоцианином зеленым для измерения тканевой перфузии [75–78]. Так, 101 пациенту была выполнена флуоресцентная ангиография до и после реваскуляризации. Значительное увеличение интенсивности флуоресценции наблюдалось у пациентов, перенесших успешную реваскуляризацию [77, 79–81].

ФАнг в качестве инструмента для объективной оценки влияния реваскуляризации на перфузию тканей может помочь в разработке стратегии лечения и, возможно, прогнозировании благоприятных исходов после реваскуляризации. Для этого необходимо использовать стандартизированный протокол флуоресцентной визуализации с применением стандартных параметров.

В систематическом обзоре нерандомизированных исследований частота несостоятельности при 916 колоректальных резекциях была значительно ниже с использованием ФАнг по сравнению с контролем (3,3 %, [95 % ДИ: 1,97–4,63 %] против 8,5 %, [95 % ДИ: 4,8–12,2 %], $p=0,0055$) [82–96]. На рынке представлено множество систем NIR-камер, сочетающих эту технику с обычным лапароскопическим или роботизированным оборудованием, и несколько

нерандомизированных исследований показали, что FA может снизить скорость несостоятельности анастомозов при хирургии желудочно-кишечного тракта [97].

Количественная флуоресцентная ангиография (Q-ICG) дополнительно изменяет точку резекции, определяемую визуальной оценкой ФАнг и обычной визуальной оценкой перфузии при операциях на желудке и кишечнике [98].

Области применения ФАнг в сосудистой хирургии включают: обследование пациентов с ЗПА, пациентов, находящихся на диализе, прогнозирование заживления ран, анализ микроперфузии после образования артериовенозной фистулы у пациентов, находящихся на диализе, и оценку перфузии при феномене Рейно.

Применение ФАнг на основе индоцианина зеленого при лапароскопической рукавной резекции желудка продемонстрировало статистически значимое снижение количества кровотечений по линии наложения швов, сокращение среднего времени операции и сокращение средней продолжительности пребывания в больнице, тем не менее, не отмечено снижения частоты послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза или кровотечения [100].

Обсуждение

ФАнг демонстрирует большой потенциал в качестве диагностического инструмента в желудочно-кишечной, пластической, сосудистой и нейрохирургии. Флуоресцентная визуализация используется в качестве метода визуализации по различным показаниям, включая визуализацию опухолей, идентификацию жизненно важных структур и оценку тканевой перфузии [1–7, 16, 17, 21].

Флуоресцентная визуализация в спектре 700–900 нм обладает преимуществом высокой проникающей способности в ткани, что позволяет четко визуализировать флуорофор [6–20]. Использование БИОС-визуализации в качестве метода оценки тканевой перфузии было изучено в различных областях хирургии [7–13, 82–97]. БИОС-визуализация применяется в эндокринологии в ходе хирургических вмешательств, помогая сохранить важные структуры, к примеру, парашитовидные железы.

Использование БИОС-визуализации позволяет в режиме реального времени оценить состояние трансплантата. Кроме того, данная визуализация применяется в нейрохирургии, в нефрологии, а также в хирургии желудочно-кишечного тракта для оценки перфузии анастомоза после резекции кишечника.

У пациентов с заболеваниями периферических артерий ФАнг используют для оценки регионарной перфузии тканей. Области применения ФАнг при заболеваниях периферических артерий включают: диагностику, измерение эффекта процедур реваскуляризации и оценку жизнеспособности тканей после ампутации.

Ограничением методики является: 1) глубина проникновения флуоресценции составляет 5–6 мм; 2) после инъекции флуорофора в ткани окружающие крупные артерии и вены становятся флуоресцентными, создавая фоновое поле флуоресценции, которое ухудшает визуализацию; 3) после введения флуоро-

фора в кишечнике наблюдается фоновое окрашивание, которое может ухудшить показатели перфузии культи, оцениваемые в ходе наложения анастомоза; 4) повторные интраоперационные ангиографии для визуализации основных сосудистых структур невозможны [1, 15, 16, 20–26].

Существует большое разнообразие методов расчета параметров перфузии. Однако качественная и, следовательно, субъективная интерпретация интенсивности флуоресценции приводит к различным хирургическим результатам и затрудняет сравнение между исследованиями. Количественная оценка перфузии должна быть направлена на описание изменения интенсивности флуоресценции с течением времени в интересующей области. Хотя преимущества надежного количественного анализа очевидны, на стабильность измеряемой интенсивности флуоресценции влияют несколько факторов. Эти факторы связаны либо с пациентом, либо с системой камеры [1–3, 99]. Факторы, связанные с пациентом, включают: тип кожи, отек, наличие язв и т. д. [1–5].

Изменение свойств тканей может привести к изменению энергии возбуждения и квантового выхода, что влияет на измеряемую интенсивность флуоресценции. Кроме того, конфигурация камеры влияет на измеряемую интенсивность несколькими способами, включая расстояние и угол наклона к целевой области, распределение освещенности по полю зрения и оптические настройки, включающие время экспозиции и коэффициент усиления [99].

Количественная оценка показателей ФАнг и выбор оптимальных параметров перфузии не до конца изучены, что ставит под угрозу надежность и обоснованность метода, его дальнейшее применение.

Исследования, включенные в этот обзор, неоднородны по дизайну, методологии, выбранным параметрам перфузии и конечным точкам. Неоднородность выбранных параметров перфузии и значительные различия в значимости исходов подчеркивают необходимость стандартизации метода флуоресцентной визуализации.

Необходима стандартизация методики ФАнг перед внедрением в клиническую практику [99, 100].

Заключение

Флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым является безопасным и эффективным инструментом для оценки перфузии органов и тканей в плановых и экстренных ситуациях. Прежде чем рассматривать ФАнг в качестве «золотого стандарта» количественной оценки перфузии, необходимо выполнить стандартизацию методики, для чего целесообразно проведение рандомизированных клинических исследований с унифицированным протоколом. Для интраоперационной оценки перфузии полых органов желудочно-кишечного тракта необходимо создание систем и программного обеспечения, учитывающих особенность медицинской методики. Постоянно растущее использование ангиографии с индоцианином, потенциально высокая специфичность и чувствительность метода смогут в ближайшем будущем превратить его в стандарт медицинской помощи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financing

Разработка нового устройства для интраоперационной флуоресцентной визуализации перфузии полых органов желудочно-кишечного тракта, номер ЕГИСУ 125031904093-9. / This review was supported by the State Program under the title «Development of a new device for intraoperative fluorescent visualization of the gastrointestinal tract hollow organs perfusion», number in the Unified State R&D Record System: 125031904093-9.

Литература / References

1. Stewart HL, Birch DJ. *Fluorescence Guided Surgery*. Methods Appl Fluoresc. 2021;26;9(4).
2. Morales-Conde S, Licardie E, Alarcón I, Balla A. Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2022;100(9):534-554.
3. Cassinotti E, Al-Taher M, Antoniou SA. European Association for Endoscopic Surgery (EAES) consensus on Indocyanine Green (ICG) fluorescence-guided surgery. *Surg Endosc*. 2023;37(3):1629-1648.
4. Potharazu AV, Gangemi A. Indocyanine green (ICG) fluorescence in robotic hepatobiliary surgery: A systematic review. *Int J Med Robot*. 2023;19(1):e2485.
5. Wang LG, Gibbs SL. Improving precision surgery: A review of current intraoperative nerve tissue fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol*. 2023;76:102361.
6. Veccia A, Antonelli A, Hampton LJ. Near infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green in Robot-assisted Partial Nephrectomy: Pooled Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):505-512.
7. Li H, Kim Y, Jung H, Hyun JY, Shin I. Near-infrared (NIR) fluorescence-emitting small organic molecules for cancer imaging and therapy. *Chem Soc Rev*. 2022;51(21):8957-9008.
8. Kitagawa H, Yokota K, Marui A. Near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green to assess the blood supply of the reconstructed gastric conduit to reduce anastomotic leakage after esophagectomy: a literature review. *Surg Today*. 2023;53(4):399-408.
9. Cacciamani GE, Shakir A, Tafuri A. Best practices in near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green (NIRF/ICG)-guided robotic urologic surgery: a systematic review-based expert consensus. *World J Urol*. 2020;38(4):883-896.
10. ICG-флуоресцентная навигация в абдоминальной хирургии: учеб.-метод. пособие / под ред. В. А. Кащенко. СПб., 2022. 84 с. [ICG-fluorescent navigation in abdominal surgery: textbook / ed. by VA Kashchenko. St. Petersburg, 2022. 84 p. (In Russ.)].
11. Chen Q, Zhou R, Weng J, Lai Y. Extrahepatic biliary tract visualization using near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green: optimization of dose and dosing time. *Surg Endosc*. 2021;35(10):5573-5582.
12. Esposito C, Borgogni R, Autorino G. Applications of Indocyanine Green-Guided Near-Infrared Fluorescence Imaging in Pediatric Minimally Invasive Surgery Urology: A Narrative Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32(12):1280-1287.
13. Van Den Hoven P, Verduijn PS, Van Capelle L. Quantification of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in free flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(6):1820-1825.
14. Van Den Hoven P, Tange F, Van Der Valk J. Normalization of Time-Intensity Curves for Quantification of Foot Perfusion Using Near-Infrared Fluorescence Imaging With Indocyanine Green. *J Endovasc Ther*. 2023;30(3):364-371.
15. Sutton PA, van Dam MA, Cahill RA. Fluorescence-guided surgery: comprehensive review. *BJS Open*. 2023;7(3):zrad049.
16. Yeung TM. Fluorescence imaging in colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2021;35(9):4956-4963.
17. Turner SR, Molena DR. The Role of Intraoperative Fluorescence Imaging During Esophagectomy. *Thorac Surg Clin*. 2018;28(4):567-571.
18. Daskalaki D, Aguilera F, Patton K, Giulianotti PC. Fluorescence in robotic surgery. *J Surg Oncol*. 2015;112(3):250-256.
19. Bjurlin MA, McClintock TR, Stifelman MD. Near-infrared fluorescence imaging with intraoperative administration of indocyanine green for robotic partial nephrectomy. *Curr Urol Rep*. 2015;16(4):20.
20. Van Den Hoven P, Van Den Berg SD, Van Der Valk JP. Assessment of Tissue Viability Following Amputation Surgery Using Near-Infrared Fluorescence Imaging With Indocyanine Green. *Ann Vasc Surg*. 2022;78:281-287.
21. Gosvig K, Jensen SS, Qvist N. Quantification of ICG fluorescence for the evaluation of intestinal perfusion: comparison between two software-based algorithms for quantification. *Surg Endosc*. 2021;35(9):5043-5050.
22. Vilz TO, Kalf JC, Stoffels B. Evidence of indocyanine green fluorescence in robotically assisted colorectal surgery: What is the status? *Chirurg*. 2021;92(2):115-121.
23. Kashchenko VA, Kamshilin AA, Zaitsev VV. Possibilities of tissue perfusion assessment in abdominal surgery: integration into the intraoperative system of safety control points. *Khirurgiia (Mosk)*. 2023;9(2):33-42.
24. Liu X, Tang Y, Li Z. In vivo real-time assessment of the anastomotic blood supply in colorectal surgery using confocal laser endomicroscopy in an anastomotic model. *Surg Endosc*. 2022;36(6):4136-4144.
25. Vargas CR, Nguyen JT, Ashitate Y. Near-infrared imaging for the assessment of anastomotic patency, thrombosis, and reperfusion in microsurgery: a pilot study in a porcine model. *Microsurgery*. 2015;35(4):309-314.
26. Sun L, Gao J, Wu G. Perfusion outcomes with near-infrared indocyanine green imaging system in laparoscopic total mesorectal excision for mid-rectal or low-rectal cancer (POST-ER): a study protocol. *BMJ Open*. 2024 May 9;14(5):e079858.
27. Dupre 'e A, Rieß H, von Kroge PH, Izbicki JR, Debus ES, Mann O, et al. Intraoperative quality assessment of tissue perfusion with indocyanine green (ICG) in a porcine model of mesenteric ischemia. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0254144.
28. Yu H, Kirkpatrick IDC. An Update on Acute Mesenteric Ischemia. *Can Assoc Radiol J*. 2023;74(1):160-171.
29. Yasuyama A, Tei M, Nomura M A. Resected Case of the Sigmoid Colon Cancer after the Endovascular Aneurysm Repair in Which Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Method Was Useful for Evaluating the Blood Flow in the Colon. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022;49(13):1637-1639.
30. Al-Rashedy M, Mukherjee T, Askari A, Gurjar S. A systematic review of outcomes and quality of life after ileo-rectal anastomosis for ulcerative colitis. *Arab J Gastroenterol*. 2023;24(2):79-84.
31. Berghog J, Hermanson M, de la Croix H. Ileo-rectal anastomosis in ulcerative colitis-Long-term outcome, failure and risk of cancer at a tertiary centre. *Colorectal Dis*. 2022;24(12):1535-1542.
32. Lipnitsky EM, Leontyev AV, Nikolaeva EA. Diagnosis of microcirculation features in intestinal anastomosis to prevent its failure. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019;(2):78-81.

33. Nassar A, Challine A, O'Connell L. Effective initial management of anastomotic leak in the maintenance of functional colorectal or coloanal anastomosis. *Surg Today*. 2023; 53(6):718-727.
34. Alekseev M, Rybakov E, Shelygin Y, Chernyshov S, Zarodnyuk I. A study investigating the perfusion of colorectal anastomoses using fluorescence angiography: results of the FLAG randomized trial. *Colorectal Disease*. 2020;22(9):1147-1153.
35. Amagai H, Miyauchi H, Muto Y. Clinical utility of transanal indocyanine green nearinfrared fluorescence imaging for evaluation of colorectal anastomotic perfusion. *Surg Endosc*. 2020;34(12):5283-5293.
36. Morales-Conde S, Alarcón I, Yang T. Fluorescence angiography with indocyanine green (ICG) to evaluate anastomosis in colorectal surgery: where does it have more value? *Surg Endosc*. 2020;34(9):3897-3907.
37. Roberta Rizzo, Carlo Vallicelli, Luca Ansaloni. Usefulness of fluorescence imaging with indocyanine green for evaluation of bowel perfusion in the urgency setting: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2024;110:5071-5077.
38. Van den Bos J, Al-Taher M, Schols RM, et al. Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative guidance in anastomotic colorectal surgery: a systematic review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2017;28:157-167.
39. Morales-Conde S, Licardie E, Alarcón I, et al. Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cirugia Espanola*. 2022;100:534-554.
40. Ishiyama Y, Harada T, Amiki M, et al. Safety and effectiveness of indocyanine-green fluorescence imaging for evaluating non-occlusive mesenteric ischemia. *Asian J Surg*. 2022;45:2331-2333.
41. Haruta Y, Nakashima Y, Ikeda T, Oki E, Yoshizumi T. Evaluation of gastric tube blood flow by multispectral camera and fluorescence angiography. *Surg Open Sci*. 2024;19:87-94.
42. Gabrielle LeBlanc. The use of indocyanine green (ICYG) angiography intraoperatively to evaluate gastric conduit perfusion during esophagectomy: does it impact surgical decision-making? *Surgical Endoscopy*. 2023;37:8720-8727.
43. Syed Nusrath. Current status of indocyanine green fluorescent angiography in assessing perfusion of gastric conduit and oesophago-gastric anastomosis. *International Journal of Surgery*. 2024;110:1079-1089.
44. Tsutsumi R, Ikeda T, Nagahara H, Saeki H, Nakashima Y, Oki E, et al. Efficacy of novel multispectral imaging device to determine anastomosis for esophagogastronomy. *J Surg Res*. 2019;242:11-22.
45. Haruta Y, Tsutsumi R, Naotaka K, Nagahara H, Ikeda T. Novel multispectral device for quantitative imaging of tissue oxygen saturation and hemoglobin as surgical navigation device. *Surg Oper Room Innov*. 2021;10:93-106.
46. Tokumaru S, Kitazawa M, Nakamura S, Koyama M, Soejima Y. Intraoperative visualization of morphological patterns of the thoracic duct by subcutaneous inguinal injection of indocyanine green in esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2022;6(6):873-879.
47. Casas MA, Angeramo CA, Bras Harriott C, Dreifuss NH, Schlottmann F. Indocyanine green (ICG) fluorescence imaging for prevention of anastomotic leak in totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2022;35(4):doab056.
48. Farah A, Tatakis A, Malshy K, Mahajna A, Sayida S. Real-Time Perfusion and Leak Assessment in Bariatric Surgery: Bridging Traditional and Advanced Techniques. *Cureus*. 2024;16(10):e71919.
49. De Simone B, Abu-Zidan FM, Saeidi S. Knowledge, attitudes and practices of using Indocyanine Green (ICG) fluorescence in emergency surgery: an international web-based survey in the ARTificial Intelligence in Emergency and trauma Surgery (ARIES)-WSES project. *Updates Surg*. 2024;76(5):1969-1981.
50. Sandor Z, Ujjalusi Z, Varga A. Application of a Self-developed, Low-budget Indocyanine Green Camera in Surgical Imaging - a Single Institution's Experiences. *J Fluoresc*. 2023;33(5):2099-2103.
51. The usefulness of indocyanine green fluorescence imaging for intestinal perfusion assessment of intracorporeal anastomosis in laparoscopic colon cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):7.
52. Smolenov EI, Kolobaev IV, Mironova DY, Afonin GV, Ryabov AB. Indocyanine green in delayed esophageal reconstruction after previous extirpation. *Khirurgiia*. 2024;2.2:67-72.
53. Joosten JJ, Gisbertz SS, Heineman DJ. The role of fluorescence angiography in colonic interposition after esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2023;36(5):076.
54. Ladd AD, Zarate Rodriguez J, Lewis D. Low vs Standard-Dose Indocyanine Green in the Identification of Biliary Anatomy Using Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg*. 2023;236(4):711-717.
55. Wang Z, Yang X, Mei L. Indocyanine green for targeted imaging of the gall bladder and fluorescence navigation. *J Biophotonics*. 2022;15(11):e202200142.
56. Esposito C, Alberti D, Settini A. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy using RUBINA technology: preliminary experience in two pediatric surgery centers. *Surg Endosc*. 2021;35(11):6366-6373.
57. Van den Hoven P, S Weller F, Van De Bent M. Near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green for quantification of changes in tissue perfusion following revascularization. *Vascular*. 2022;30(5):867-873.
58. Luciano MP, Namgoong JM, Nani RR. A Biliary Tract-Specific Near-Infrared Fluorescent Dye for Image-Guided Hepatobiliary Surgery. *Mol Pharm*. 2019;16(7):3253-3260.
59. The Use of Indocyanine Green (ICG) and Near-Infrared (NIR) Fluorescence-Guided Imaging in Gastric Cancer Surgery: A Narrative Review. *Front Surg*. 2022;9:80773.
60. Lee LD, Hering NA, Zibell M. Near-infrared Fluorescence Imaging for Detecting Pancreatic Liver Metastasis in an Orthotopic Athymic Mouse Model. *In Vivo*. 2023;37(2):519-523.
61. Schols RM, Connell NJ, Stassen LP. Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative anatomical guidance in minimally invasive surgery: a systematic review of the literature. *World J Surg*. 2015;39(5):1069-1079.
62. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908-1916.
63. Mateusiak Ł, Hakuno S, de Jonge-Muller ESM. Fluorescent Nanobodies for enhanced guidance in digestive tumors and liver metastasis surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2024;51(3):109537.
64. Weixler B, Lobbes LA, Scheiner L. The Value of Indocyanine Green Image-Guided Surgery in Patients with Primary Liver Tumors and Liver Metastases. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1290.
65. Onishi S, Kawano T, Nishida N. Case report: Minimal tissue damage and low coagulation liver resection for hepatoblastoma using indocyanine green fluorescence and water-jet dissector. *Front Pediatr*. 2023;11:1221596.
66. Lee LD, Hering NA, Zibell M. Near-infrared Fluorescence Imaging for Detecting Pancreatic Liver Metastasis in an Orthotopic Athymic Mouse Model. *In Vivo*. 2023;37(2):519-523.

67. Pio L, Richard C, Zaghloul T. Sentinel lymph node mapping with Indocyanine green fluorescence (ICG) for pediatric and adolescent tumors: a prospective observational study. *Sci Rep*. 2024;14(1):30135.
68. Lavy D, Shimonovitz M, Keidar D. ICG-guided sentinel lymph node biopsy in melanoma is as effective as blue dye: A retrospective analysis. *Surg Oncol*. 2024;57:102167.
69. Lakatos L, Illyes I, Budai A. Feasibility of indocyanine green (ICG) fluorescence in ex vivo pathological dissection of colorectal lymph nodes-a pilot study. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611853.
70. Thomis S, Ronsse S, Bechter-Hugl B. Relation Between Characteristics of Indocyanine Green Lymphography and Development of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2024;22(5):248-254.
71. Shirata C. Usefulness of indocyanine green-fluorescence imaging for real-time visualization of pancreas neuroendocrine tumor and cystic neoplasm. *J Surg Oncol*. 2018. PMID: 30261107.
72. Ghimire R, Limbu Y, Regmee S. Indocyanine green fluorescence imaging: Assessment of perfusion at pancreatic resection margin during pancreatoduodenectomy: A cross sectional study. *Health Sci Rep*. 2024;7(10):e70153.
73. De Muynck LDAN, White KP, Alseidi A. Consensus Statement on the Use of Near-Infrared Fluorescence Imaging during Pancreatic Cancer Surgery Based on a Delphi Study: Surgeons' Perspectives on Current Use and Future Recommendations. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):652.
74. Wagner P, Levine EA, Kim AC. Detection of Residual Peritoneal Metastases Following Cytoreductive Surgery Using Pegsitacianine, a pH-Sensitive Imaging Agent: Final Results from a Phase II Study. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(7):4726-4734.
75. Leitao MM Jr, Iasonos A, Tomberlin M. ARIA II: a randomized controlled trial of near-infrared Angiography during Rectosigmoid resection and Anastomosis in women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(7):1098-1101.
76. Kruiswijk MW, Willems SA, Koning S. Maximal Systolic Acceleration and Near-Infrared Fluorescence Imaging With Indocyanine Green as Predictors for Successful Lower Extremity Revascularization. *J Endovasc Ther*. 2024;15266028241274568.
77. Koning S, van Kersen J, Tange FP. The impact of diabetes mellitus on foot perfusion measured by ICG NIR fluorescence imaging. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;214:111772.
78. Tange FP, van den Hoven P, van Schaik J. Near-Infrared Fluorescence Imaging With Indocyanine Green to Predict Clinical Outcome After Revascularization in Lower Extremity Arterial Disease. *Angiology*. 2024;75(9):884-892.
79. Van Den Hoven P, Tange F, Van Der Valk. Normalization of Time-Intensity Curves for Quantification of Foot Perfusion Using Near-Infrared Fluorescence Imaging With Indocyanine Green. *J Endovasc Ther*. 2023;30(3):364-371.
80. Jun HS, Lee N, Gil B. Intraoperative Fluorescent Navigation of the Ureters, Vessels, and Nerves during Robot-Assisted Sacrocolpopexy. *J Pers Med*. 2024;14(8):827.
81. Barba M, Cola A, Frigerio M. Intraoperative Fluorescent Ureter Visualization for Transvaginal High Uterosacral Ligament Suspension for Severe Pelvic Organ Prolapse. *Int Urogynecol J*. 2024 Jul;35(7):1549-1551.
82. Li Q, Zhang L, Fang F. Research progress of indocyanine green fluorescence technology in gynecological applications. *J Gynaecol Obstet*. 2024;165(3):936-942.
83. Shimada S, Ohtsubo S, Kusano M. Applications of ICG Fluorescence Imaging for Surgery in Colorectal Cancers. *Fluorescence Imaging for Surgeons Cham*. Springer; 2015:203-208.
84. Kusano M, Kokudo N, Toi M. ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery. Tokyo: Springer; 2016. 474 p.
85. Liberale G, Bohlok A, Bormans A. Indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in colorectal cancer: A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(9):1301-1306.
86. Liberale G, Bourgeois P. Indocyanine green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017;43(9):1656-1667.
87. Ris F, Hompes R, Cunningham C. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surgical Endoscopy*. 2014;28(7):2221-2226.
88. Van de Bos J, Jongen ACHM, Melenhorst J. Near-infrared fluorescence image-guidance in anastomotic colorectal cancer surgery and its relation to serum markers of anastomotic leakage: a clinical pilot study. *Surgical Endoscopy*. 2019;33(11):3766-3774.
89. Van den Bos J, Al-Taher M, Schols RM. Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative guidance in anastomotic colorectal surgery: a systematic review of literature. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques and Videoscopy*. 2018;28 (2):157-167.
90. Jafati MD, Wexner SD, Martz JE. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J. Am. Coll. Surg*. 2015;220 (1):82-92.
91. Ottobriani L, Martelli C, Lucignani G. Optical Imaging Agents. *Mol. Imaging*. 2021:603-625.
92. Pirovano G, Roberts S, Kossatz S, Reiner T. Optical Imaging Modalities: Principles and Applications in Preclinical Research and Clinical Settings. *J. Nucl. Med*. 2020;61:1419-1427.
93. Yang L, Huang B, Hu S, An Y, Li Y, Wang Y, Gu N. Indocyanine green assembled free oxygen-nanobubbles towards enhanced near-infrared induced photodynamic therapy. *Nano Res*. 2022;15:4285-4293.
94. Lee EH, Lee MK, Lim SJ. Enhanced stability of indocyanine green by encapsulation in zein-phosphatidylcholine hybrid nanoparticles for use in the phototherapy of cancer. *Pharmaceutics*. 2021;13:305.
95. Qing W, Xing X, Feng D, Chen R, Liu Z. Indocyanine green loaded pH-responsive bortezomib supramolecular hydrogel for synergistic chemo-photothermal/photodynamic colorectal cancer therapy. *Photodiagn. Photodyn. Ther*. 2021;36:102521.
96. Ravichandran V, Cao TGN, Choi DG, Kang HC, Shim MS. Non-ionic polysorbate-based nanoparticles for efficient combination chemo/photothermal/photodynamic therapy. *J. Ind. Eng. Chem*. 2020;88:260-267.
97. Bi Z, Huang L, Han M, Ma J, Wang P. One-pot preparation of small lipid-indocyanine green nanoparticles to induced intracellular oxidative/thermal stress damage for effective colorectal cancer therapy. *Micro Nano Lett*. 2021;16:636-642.
98. Osterkamp J, Strandby R, Nerup N. Quantitative fluorescence angiography detects dynamic changes in gastric perfusion *Surg Endosc*. 2021;35(12):6786-6795.
99. Leeuwerke SJG, Vaassen HGM, Meerwaldt R. Indocyanine Green Fluorescence Angiography to Assess Tissue Perfusion Before Common Femoral Artery Aneurysm Ligation After Transfemoral Amputation. *EJVES Vasc Forum*. 2025;63:41-44.
100. Zhao X, Li S, Song Y, Fan L. Construction of a near infrared fluorescence system for imaging of biological tissues. *Sci Rep*. 2024;14(1):1626.
101. Wei R, Li Y, Zheng Q, Wang J, Wu Ch, Lu X, Zong Z, et al. Application of indocyanine green fluorescence angiography in laparoscopic sleeve gastrectomy - preliminary results. *Langenbecks Arch Surg*. 2025;410(1):213.

Информация об авторах

Леявина Татьяна Александровна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tatianalelyavina@mail.ru.

Корнюшин Олег Викторович – канд. мед. наук, хирург, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой, старший научный сотрудник Института экспериментальной медицины Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: o.kornyushin@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3454-4690.

Шемилев Рамзан Русланович – хирург, ассистент кафедры факультетской хирургии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shramzan98@bk.ru.

Маслей Виталий Васильевич – ассистент кафедры факультетской хирургии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vitalijmaslej04@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1278-0986.

Сонин Дмитрий Леонидович – канд. мед. наук, зав. НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-1705-7217.

Папаян Гарри Вазгенович – канд. техн. наук, старший научный сотрудник Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pgarry@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6462-9022.

Данилов Иван Николаевич – зав. кафедрой факультетской хирургии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivandanilov75@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9540-7812.

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор и член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский

центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-5129-994.

Authors information

Lelyavina Tatyana A. – MD, Leading Researcher, Scientific Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tatianalelyavina@mail.ru.

Kornyushin Oleg V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Senior Researcher, Scientific Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: o.kornyushin@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3454-4690.

Shemilov Ramzan R. – Internist, assistant of the Department of Faculty Surgery with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: shramzan98@bk.ru.

Masley Vitaly V. – Assistant, Department of Faculty Surgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vitalijmaslej04@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1278-0986.

Sonin Dmitry L. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, Scientific Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-1705-7217.

Papayan Garry V. – MD, Leading Researcher, Scientific Research Department of Myocardial Microcirculation and Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pgarry@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6462-9022.

Danilov Ivan N. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, Department of Faculty Surgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Director of the Department Clinic, the Highest Qualification Category Surgeon, Oncologist, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ivandanilov75@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9540-7812.

Galagudza Mikhail M. – MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-5129-994.

УДК 616-092

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>

А. А. КОНОНЫХИН

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия
640014, Россия, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, д. 6
E-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.11.24 г.; принята к печати 02.06.25 г.

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением суставов и внутренних органов. Внедрение в клиническую практику терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) позволило существенно улучшить качество жизни пациентов с РА, уменьшить частоту развития инвалидизирующих изменений в суставах, а также обеспечить хороший контроль над активностью заболевания. Вместе с тем проблема ускоренного развития атеросклероза и повышенного сердечно-сосудистого риска при РА не теряет своей актуальности. Существенный вклад в прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА вносят эндотелиальная дисфункция (ЭД) и системное воспаление. В настоящем обзоре проанализирована роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в патогенезе атеросклероза и ЭД, представлены современные научные данные о влиянии ГИБП на функцию эндотелия у пациентов с РА, а также рассмотрены лабораторные маркеры и инструментальные методы исследования дисфункции эндотелия. Белок программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death 1, PD-1), ИЛ-18, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), а также фракталкин являются перспективными терапевтическими мишенями в терапии РА и атеросклероза. При планировании и организации клинических исследований новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения РА, оправданным является включение дополнительных конечных точек, посвященных оценке развития и прогрессирования атеросклероза и ЭД. По данным экспериментальных и клинических исследований терапия ГИБП способствует уменьшению выраженности ЭД, что положительно сказывается на состоянии сосудистой стенки, приводит к замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения артерий и снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. В этой связи является целесообразным рассмотрение вопроса о возможном включении атеросклероза в число показаний для инициации терапии ГИБП у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелий, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, противоревматическая терапия, цитокины, системное воспаление

Для цитирования: Кононыхин А. А. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):13–25. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>.

UDC 616-092

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>

А. А. KONONYKHIN

Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor and Interleukin-6 Inhibitor Therapy on Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis

Ilizarov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia
6, Maria Ulyanova street, Kurgan, Russia, 640014
E-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Received 19.11.24; accepted 02.06.25

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by damage to joints and internal organs. The introduction of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) into clinical practice has significantly improved the quality of life of patients with RA, reduced the incidence of disabling changes in the joints, and provided good control over disease activity. At the same time, the problem of accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular risk in RA remains relevant. Endothelial dysfunction (ED) and systemic inflammation make a significant contribution to the progression of atherosclerosis in patients with RA. This review analyzes the role of interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in the pathogenesis of atherosclerosis and ED, presents current scientific data on the effect of bDMARDs on endothelial

function in patients with RA, and also considers laboratory markers and instrumental methods for studying ED. Programmed cell death protein 1 (PD-1), IL-18, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and fractalin are promising therapeutic targets in the treatment of RA and atherosclerosis. When planning and organizing clinical trials of new drugs intended for the treatment of RA, it is justified to include additional endpoints devoted to assessing the development and progression of atherosclerosis and ED. According to experimental and clinical studies, therapy with bDMARDs helps to reduce the severity of ED, which has a positive effect on the condition of the vascular wall, slows the progression of atherosclerotic lesions of the arteries and reduces cardiovascular mortality in patients with RA. In this regard, it is appropriate to consider the possible inclusion of atherosclerosis in the indications for initiating therapy with bDMARDs in patients with RA.

Keywords: *rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, antirheumatic therapy, cytokines, endothelium, systemic inflammation*

For citation: Kononykhin A. A. Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor and Interleukin-6 Inhibitor Therapy on Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(3):13–25. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся повреждением суставов и системным поражением внутренних органов [1]. Пациенты с РА имеют повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что может обуславливаться ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения артерий [2]. Существенный вклад в развитие атеросклероза у больных с РА вносит активность системного воспаления, активация системы гемостаза, а также эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая приводит к повреждению сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции и функционирования гладкомышечных клеток [3]. Эндотелий представляет собой клеточный слой, который выстилает кровеносные, лимфатические сосуды и эндокард, а также обеспечивает взаимодействие и оптимальное протекание метаболических и физиологических процессов. Являясь важнейшим регуляторным и эндокринным органом, эндотелий способствует осуществлению таких ключевых функций, как контроль адгезии лейкоцитов, регуляция сосудистого тонуса, ангиогенеза, агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе и воспалительных процессах [4]. Длительное время ЭД изучалась преимущественно в области кардиоваскулярной патологии, однако появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что эндотелий принимает важнейшее участие в функционировании врожденного и адаптивного иммунитета и играет ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний [5]. С развитием концепции о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза изучение эндотелия как возможного связующего звена между двумя данными патологиями представляется особенно актуальным [6]. Установлено, что возникновение синовита сопровождается нарушением микроциркуляции, усилением активности ангиогенеза и развитием гиперваскуляризации, что может свидетельствовать о взаимосвязи ЭД и воспаления [7]. Имеются все основания полагать, что воспаление в сосудистой стенке и гиперпродукция провоспалительных цитокинов, наблюдаемые при РА, могут приводить к ЭД, и, как следствие, способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза [8]. Проблеме ЭД у пациентов с РА уделяется меньше внимания, чем другим факторам

сердечно-сосудистого риска (ССР) – атеросклерозу, дислипидемии, нарушениям углеводного обмена и др. Вместе с тем ЭД является важнейшим звеном патогенеза РА и связанных с ним поражений сердечно-сосудистой системы. Y. Xu et al. (2014) представили систематический обзор и метаанализ, в котором было выявлено, что относительный риск ССЗ и смертности от всех причин на 1 % увеличения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), измеренной с помощью ультразвукового исследования плечевой артерии, составил 0,90 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,88–0,92) [9]. В систематическом обзоре (35 исследований, 17 280 пациентов) установлено, что при увеличении ЭЗВД на 1 % скорректированный относительный риск (ОР) ССЗ равен 0,88 (95 % ДИ: 0,84–0,91) [10]. Inaba et al. (2010) выявили, что повышение ЭЗВД на 1 % приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий на 13 % (95 % ДИ: 9–17) [11]. Метаанализ 23 исследований (Ras R. T. et al., 2013) с общим числом участников 14 753 демонстрирует, что совокупный риск ССЗ составляет 0,92 (95 % ДИ: 0,88–0,95) на 1 % увеличения ЭЗВД [12]. Метаанализ 20 исследований (M. N. Di Minno et al., 2015), включающих в общей сложности 852 пациента, показал, что ЭЗВД у больных с РА значительно ниже, чем в общей популяции (–2,16 %; 95 % ДИ: –3,33; –0,98), при этом было выявлено, что ЭЗВД имеет обратную связь с активностью системного воспаления [13]. Внедрение в клиническую практику терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) стало новой вехой в развитии ревматологии и позволило существенно улучшить качество жизни пациентов с РА, уменьшить частоту развития инвалидизирующих изменений в суставах, а также обеспечить хороший контроль над активностью заболевания. Вместе с тем пациенты с РА имеют повышенный ССР, по сравнению с общей популяцией, что обуславливается в первую очередь ускоренным развитием атеросклеротического поражения артерий [2]. Данные научных исследований показывают, что применение ГИБП у больных с РА может оказывать влияние на ЭД и кардиоваскулярный риск. Принимая во внимание важную роль ЭД в развитии ССЗ и системного воспаления, особое значение представляет изучение патогенетических взаимосвязей ЭД с патологией гемостаза, активностью заболевания и цитокиновым статусом у пациентов с РА, а также влияние на эти параметры терапии ГИБП.

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом

ГИБП – группа лекарственных средств биологического происхождения, включающая моноклональные антитела и рекомбинантные белки, полученные при помощи методов генной инженерии, которые специфически подавляют иммуновоспалительный процесс. При РА терапевтическими мишенями ГИБП являются: фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, В-лимфоциты и Т-клетки (классификация и механизмы действия ГИБП представлены в табл. 1).

Ключевую роль в патогенезе РА играет один из провоспалительных цитокинов – ФНО-а, который способствует взаимодействию между циркулирующими лейкоцитами и клетками эндотелия путем усиления экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) [5]. Установлено, что ФНО-а участвует во взаимодействии моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) с эндотелиальными клетками, Т-клетками и пенистыми клетками, что способствует усилению воспаления, накоплению липидов в субэндотелиальном пространстве, а также влияет на функционирование гладкомышечных клеток сосудов [3]. Патологическим механизмом данных взаимодействий является способность ФНО-а усиливать активацию транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к повышению экспрессии на поверхности клеток эндотелия ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1. Эти процессы способствуют привлечению моноцитов и Т-лимфоцитов, которые мигрируют через эндотелий в очаг воспаления. Помимо основной цели – участие в воспалительной реакции, данные процессы приводят к повреждению сосудистой стенки, что может являться инициальным звеном развития атеросклеротического повреждения артерий и объясняет ускоренное прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА. Описанный выше ряд процессов выступает одним из связующих звеньев между системным воспалением, ЭД, активацией системы гемостаза и атеросклерозом [3].

Немаловажным фактором повреждения сосудистой стенки является способность ФНО-а вызывать нарушение ЭЗВД за счет усиления окислительного стресса и снижения высвобождения оксида азота (NO). ФНО-а сокращает период полувыведения матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и способствует образованию ADMA, приводя к увеличению дефицита NO и усугублению ЭД [13]. Повышенная секреция ADMA, который является эндогенным ингибитором eNOS, усиливает окислительный стресс и прогрессирование ЭД у данных больных. Активация под воздействием ФНО-а транскрипционного фактора NF-κB приводит к по-

вышению продукции индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), которая способствует повреждению эндотелия, усилению воспаления и прогрессированию атеросклероза, что делает iNOS перспективной терапевтической мишенью [8]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) (M. Seymour et al., 2012) была продемонстрирована способность селективного ингибитора iNOS GW274150 к снижению толщины и васкуляризации синовиальной оболочки у пациентов с РА, однако исследования данного препарата были прекращены в связи с отсутствием эффективности по другим конечным точкам [14]. Ряд экспериментальных исследований (J. B. Shi et al., 2019; L. Z. Chen et al., 2021) подтверждает эффективность разработанных на основе пиримидина ингибиторов iNOS при адьювант-индуцированном артрите у крыс [15, 16]. Экспериментальное соединение KMU-11342, одним из механизмов действия которого является ингибирование iNOS, способствовало снижению остеокластогенеза и уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов фибробластоподобных синовиоцитов, полученных от пациентов с РА [17]. Кроме того, ФНО-а приводит к увеличению синтеза фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), усиливая процессы ангиогенеза и стимулируя пролиферацию и миграцию клеток эндотелия. VEGF является мощным фактором повреждения сосудистой стенки и синовиальной оболочки и, как и ФНО-а, представляет собой важную терапевтическую мишень при РА. N. Zhang et al. (2024) разработали биспецифическое антитело, направленное против ФНО-а и VEGF, которое в эксперименте снижало тяжесть коллаген-индуцированного артрита у мышей, уменьшая степень синовиального воспаления и ангиогенеза [18]. Вполне обоснованно полагать, что одновременное ингибирование ФНО-а и VEGF может существенно снижать степень воспаления не только синовиальной ткани, но и сосудистой стенки.

ФНО-а повышает экспрессию тканевого фактора и подавляет тромбомодулин, а также рецептор протеина С эндотелиальных клеток, что способствует увеличению агрегации тромбоцитов и снижению фибринолитической активности плазмы. Также ФНО-а способствует окислительным модификациям ЛПНП и вызывает экспрессию ММП в воспалительных клетках и в гладкомышечных клетках сосудистого русла, что приводит к дисрегуляции тонуса сосудов, ЭД, прогрессированию атеросклероза и, как результат, к увеличению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА [3]. Систематический обзор (G. Gerganov et al., 2023), посвященный оценке влияния терапии ГИБП на повреждение сосудистой стенки у пациентов с РА, указывает, что терапия ингибиторами ФНО-а (иФНО-а) в большинстве исследований демонстрировала существенное улучшение функции эндотелия, однако в некоторых работах сообщалось только о временном улучшении или об его отсутствии [19]. A. Szeremeta et al. (2022) установили, что у женщин с РА, имеющих высокую активность заболевания (Disease Activity Score-28 (DAS-28) 5,99±0,50), на фоне 15-месячной терапии иФНО-а

Классификация генно-инженерных биологических препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита, и их влияние на эндотелиальную дисфункцию [1, 3, 8]

Table 1

Classification of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis and their impact on endothelial dysfunction [1, 3, 8]

Лекарственный препарат	Характеристика	Механизм действия	Влияния на функцию эндотелия
<i>1. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа</i>			
Адалимумаб (АДА)	Человеческие моноклональные антитела к ФНО-а	Блокада взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами растворимой и трансмембранной формами ФНО-а	Снижение активации транскрипционного фактора NF-κB. Подавление экспрессии E-селектина, VCAM-1, ICAM-1, факторины, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1 на поверхности эндотелиальных клеток. Предотвращение взаимодействия MCP-1 с эндотелиоцитами, Т-клетками и пенистыми клетками. Увеличение высвобождения NO. Снижение продукции iNOS. ADMA, VEGF. Уменьшение синтеза MMP и активности процессов окисления ЛПНП
Голимумаб (ГЛМ)	Человеческие моноклональные антитела к ФНО-а	Связывание и образование устойчивого соединения с растворимой и трансмембранной формами ФНО-а	
Инфликсимаб (ИНФ)	Химерные моноклональные антитела к ФНО-а	Связывание и образование устойчивого соединения с растворимой и трансмембранной формами ФНО-а	
Цертолизумаб пэгол (ЦЗТ)	Соединенный с полиэтиленгликолем Fab'-фрагмент гуманизированных моноклональных антител к ФНО-а	Дозозависимое ингибирование растворимой и трансмембранной форм ФНО-а	
Этанерцепт (ЭТЦ)	Рекомбинантный человеческий ФНО-а рецептор типа 2	Связывание двух ФНО-а рецепторов типа 2 с Fc-частью человеческого IgG1, содержащей домены CH2 и CH3 и шарнирную область	
<i>2. Ингибиторы интерлейкина-6</i>			
Левалимаб (ЛЕВ)	Человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6Ra	Специфически связывается с растворимыми и с мембранными ИЛ-6R	Снижение «транс-сигнализации» ИЛ-6, активации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Уменьшение экспрессии iNOS, эндотелина-1, ИЛ-8, MCP-1 и CXCL1. Снижение рекрутирования нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в эндотелий. Снижение STAT-3-опосредованной активации экспрессии ФНО-а и ИЛ-1β. Повышение продукции и биодоступности NO. Уменьшение эндотелиальной проницаемости путем воздействия на ZO-1
Олокизумаб (ОЛК)	Гуманизированное моноклональное антитело IgG4/каппа к ИЛ-6	Специфически связывается с сайтом 3 ИЛ-6, препятствуя способности ИЛ-6 формировать гексамерный комплекс, что приводит к ингибированию активации сигнального пути JAK-STAT	
Сарилумаб (СРЛ)	Человеческие моноклональные антитела к рецептору IL-6Ra	Специфически связывается с растворимыми и с мембранными ИЛ-6Ra, подавляя ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с участием gp130 и STAT-3-белков	
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG1) к рецептору IL-6 человека	Связывает и подавляет растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6. Блокирует сигнализацию, опосредованную gp130	
<i>3. Антитела, вызывающие деpleцию CD20+ В-лимфоцитов</i>			
Ритуксимаб (РТМ)	Химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток. РТМ связывается с аминокислотными остатками 168–175 на большой внеклеточной петле CD20. Предположительно, CD20 в виде димера соединяется с двумя антигенсвязывающими фрагментами РТМ (Fab), каждый из которых взаимодействует с составным эпитопом и обширным гомотипичным интерфейсом Fab:Fab. Это приводит к образованию кольцевидной сборки РТМ-CD20, которая может привлекать комплемент	Снижение уровня антител IgG к окисленным ЛПНП и уменьшение инфильтрации сосудистой стенки В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами. Увеличение синтеза eNOS и продукции NO. Снижение продукции эндотелина-1

Лекарственный препарат	Характеристика	Механизм действия	Влияния на функцию эндотелия
<i>4. Блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов</i>			
Абатацепт (АБЦ)	Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с CH2- и CH3-доменами модифицированного Fc фрагмента IgG1	Связывается с молекулами CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), экспрессирующимися на антигенпрезентирующих клетках, препятствуя их взаимодействию с CD28 Т-клеток. Это приводит к блокаде ко-стимуляции Т-лимфоцитов	Снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1. Уменьшение Т-клеточного повреждающего воздействия на эндотелий. Снижение инфильтрации сосудистой стенки Т-лимфоцитами и макрофагами. Увеличение количества и активности Treg, секретирующих противовоспалительные цитокины IL-10, TGF- β , которые защищают эндотелий от повреждения и способствуют его репарации
<i>5. Ингибитор интерлейкина-1</i>			
Анакинра (АНК)	Негликозилированный рекомбинантный человеческий антагонист рецепторов ИЛ-1	Конкурентное ингибирование связи ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с рецептором ИЛ-1 типа I	Снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1 и MCP-1 клетками эндотелия. Увеличение продукции NO. Уменьшение миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в эндотелий. Снижение продукции активных форм кислорода и окислительного стресса

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 NF- κ B – ядерный фактор каппа В; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток 1; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; NO – оксид азота; ADMA – асимметричный диметиларгинин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; ММП – матриксные металлопротеиназы; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; CXCL1 – хемокиновый лиганд 1 семейства CXC; STAT – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; JAK – янус-киназа; CTLA4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген; gp130 – гликопротеин 130; ZO-1 – белок плотных контактов 1; Treg – регуляторные Т-клетки; TGF- β – трансформирующий фактор роста бета.

(Адалимуаб (АДА), Цертолизумаб пэгол (ЦЗТ), Этанерцепт (ЭТЦ)) уровень растворимых молекул адгезии сосудистых клеток-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1), ММП-9, MCP-1 и ADMA достоверно снижался, что свидетельствует о благоприятном воздействии на эндотелий. Кроме того, в данной работе была выявлена связь концентрации сульфатированных гликозаминогликанов – хондроитина/дерматансульфата (CS/DS) и гепарансульфата/гепарина (HS/H) с ЭД, с прогрессированием атеросклероза и активностью заболевания у пациентов с РА. Примечательно, что концентрация сульфатированных гликозаминогликанов снижалась спустя 15 месяцев терапии иФНО-а, что может свидетельствовать об их потенциальной роли в мониторинге эффективности терапии [20]. А. Caraba et al. (2024) выявили, что по результатам видеокапилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с РА, получающих комбинацию Метотрексата (МТ) и иФНО-а, отмечалось увеличение плотности капилляров, свидетельствующее об уменьшении ЭД, при этом АДА более эффективно улучшал функцию эндотелия, чем ИНФ и ЭТЦ [21]. D. Anghel et al. (2023) отмечают, что по данным видеокапилляроскопии ногтевого ложа иФНО-а значительно снижают ЭД у больных с РА, в то же время указывая, что различные препараты (Инфликсимаб (ИНФ), ЭТЦ, АДА) неодинаково воздействуют на отдельные капилляроскопические признаки: ангио-

генез, извитость и плотность капилляров, кровоизлияния и др. [22]. Систематический обзор и метаанализ (F. Ursini et al., 2017) демонстрирует, что терапия иФНО-а (ИНФ, АДА, ЦЗП, ЭТЦ, Голимумаб) достоверно улучшала функцию эндотелия у пациентов с РА, однако авторы отмечают гетерогенность методов оценки ЭД и отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по влиянию противоревматической терапии на дисфункцию эндотелия [23]. Интересным представляется исследование (А. А. Mangoni et al., 2021), в котором было установлено, что терапия иФНО-а статистически значимо улучшала функцию эндотелия у больных РА, при этом применение Абатацепта (АБЦ), Тоцилизумаба (ТЦЗ) и Ритуксимаба (РТМ) меньше влияло на ЭД у больных РА [24]. С. Gonzalez-Juanatey et al. (2004) указывают, что у пациентов с РА спустя 2 дня после инфузии ИНФ отмечалось быстрое нарастание показателей ЭЗВД, которое возвращалось к исходным значениям на 4-й неделе терапии, при этом эндотелий-независимая вазодилатация значимо не изменялась [25]. G. Kerekes et al. (2011) установили, что у пациентов с РА терапия АДА в течение 12 месяцев приводила к увеличению показателей ЭЗВД, которые выросли практически в 2 раза, с $7,0 \pm 5,9$ % до начала терапии до $13,2 \pm 5,6$ % спустя 12 месяцев лечения [26]. В то же время Е. Л. Насонов и др. (2013) выявили, что терапия ИНФ в течение 12 месяцев значимо не влияла на

показатели ЭЗВД у больных с РА [27]. Появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что иммунологические маркеры РА – ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) – могут значительно увеличивать ЭД и прогрессирование атеросклероза. Это обуславливает особый интерес к изучению функции эндотелия при различных субтипах РА. Так, Л. А. Князева и др. (2012) установили, что спустя 12 месяцев терапии ИНФ у пациентов с серонегативным РА отмечалось уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, растворимой формы CD40 лиганд (CD40L), эндотелина-1. Кроме того, в ходе лечения существенно снижались не только концентрации ФНО-α, но и ИЛ-1β, ИЛ-6 [28]. Мещерина Н.С. и др. (2015) демонстрируют, что у пациентов с РА отмечаются признаки ЭД в микро- и макроциркуляторном русле, которые более выражены при позитивном по РФ/АЦЦП субтипе заболевания [29].

Влияние терапии ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом

ИЛ-6 – плеiotропный провоспалительный цитокин, который синтезируется Т- и В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, моноцитами, клетками синовиальной оболочки сустава, а также клетками опухолевой и жировой ткани [27]. ИЛ-6, являясь индуктором острофазового воспалительного ответа и участвуя в сложном взаимодействии цитокинов, играет важную роль в патогенезе РА. Установлено, что у пациентов с РА уровень ИЛ-6 имеет прямые корреляционные взаимосвязи с концентрацией РФ, стадией заболевания, тяжестью поражения суставов, а также с развитием внесуставных проявлений [30]. ИЛ-6 приводит к активации клеток эндотелия, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, что свидетельствует о потенциальной вовлеченности ИЛ-6 в развитие ЭД у пациентов с РА. Вместе с тем остаются не до конца понятными патофизиологические механизмы, посредством которых ИЛ-6 воздействует на эндотелий. Имеются данные о возможности ИЛ-6 нарушать межклеточные взаимодействия эндотелиоцитов. Было выявлено, что ИЛ-6 приводит к увеличению проницаемости эндотелия, измеряемую при оценке трансэндотелиального электрического сопротивления, в зависимости от дозы ИЛ-6 и времени его воздействия на клетки эндотелия [31]. При микроскопии установлено, что изменения эндотелиальной проницаемости сопровождаются перераспределением белка плотных соединений 1 (zonula occludens 1, ZO-1) и цитоскелетного актина, усилением сокращения клеток и дезорганизацией межклеточных границ, что свидетельствует не только о функциональных нарушениях эндотелия опосредованных ИЛ-6, но и морфологических (структурных). При этом воздействие ингибитора Протеинкиназы С приводило к снижению негативного влияния ИЛ-6 на эндотелий [31]. Особый интерес представляет исследование Т. Knopp et al. (2024), в ходе которого у мышей со сверхэкспрессией ИЛ-6, выведенных с помощью генной таргетной терапии эмбриональными стволовыми клетками,

отмечалось значительное нарушение эндотелий-зависимой релаксации артерий, сопровождавшееся увеличением образования активных форм кислорода, накоплением макрофагов, моноцитов и нейтрофилов в стенке аорты, а также повышением уровня iNOS и эндотелина-1 [32]. Кроме того, в данном исследовании у мышей наблюдалась повышенная экспрессия MCP-1 и CXCL1.

Влияние ИЛ-6 на сердечно-сосудистую смертность неоднократно демонстрировалось при изучении различных популяционных когорт, в том числе пациентов с РА. В ряде исследований установлено, что терапия ТЦЗ при РА приводила к увеличению показателей ЭЗВД, свидетельствующему о благоприятном влиянии на эндотелий [33, 34]. Стоит отметить, что данная терапия сопровождалась увеличением значений общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, ЛПНП [34]. Р. Ruiz-Limón et al., (2017) выявили, что у пациентов с РА терапия ТЦЗ приводила к снижению ЭД, окислительного стресса, протромботического потенциала, а также процессов некроза [35]. В исследовании К. Kume et al. (2011) терапия ТЦЗ у пациентов с РА вызывала уменьшение показателей Air75 и кардиально-лодыжечного сосудистого индекса [36]. С. Gabay et al. (2020) установили, что терапия Сариумабом (СРЛ) приводила к снижению уровней растворимой ICAM-1 (sICAM-1), сывороточного амилоида А (САА) и ММП-3 у больных с РА [37]. В исследовании R. Palomino-Morales et al. (2009) при сравнении показателей, отражающих дисфункцию эндотелия в зависимости от генотипа IL6rs1800795, выявлено снижение ЭЗВД при гомозиготном варианте ИЛ6-174GG (4,2±6,6 %), по сравнению с гетерозиготным ИЛ6-174GC (6,3±8,1 %) или гомозиготным ИЛ6-174CC (6,0±3,3 %) генотипом (p=0,02), однако распределение по генотипу и аллелям не отличалось от группы контроля [38]. Данный факт указывает на возможное влияние генетических факторов на развитие ЭД, прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с РА.

Генно-инженерные биологические препараты, находящиеся на стадии клинических исследований при ревматоидном артрите и их влияние на функцию эндотелия

Белок программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) относится к суперсемейству иммуноглобулинов и экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и про-В-лимфоцитов [39]. Являясь контрольной иммунной точкой, PD-1 способствует апоптозу антиген-специфичных Т-лимфоцитов и препятствует апоптозу регуляторных Т-клеток, что ограничивает действие аутоиммунной агрессии. PD-1 способен связываться с двумя лигандами PD-L1 (PD-1 лиганд) и PD-L2. Механизмом действия Пересолимаба, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, является активация PD-1. Данный препарат в ходе фазы 2а РПКИ продемонстрировал клиническую эффективность при лечении пациентов с РА [39]. Установлено, что по сравнению со здоро-

Таблица 2

Клинические исследования, демонстрирующие влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли, альфа и ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом

Table 2

Clinical studies demonstrating the effect of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 inhibitor therapy on endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis

Авторы, год и характеристика исследования	Число пациентов и длительность терапии	Лекарственные препараты	Влияние на эндотелиальную дисфункцию
<i>Ингибиторы ФНО-α</i>			
den A. A. Broeder et al., 2002 [68] Проспективное, обсервационное	n=36 (96 недель)	Адалимумаб	Снижение концентрации sICAM, MMP-1 и MMP-3. Отсутствие влияния на уровень sE-селектина
M. A. Gonzalez-Gay et al., 2006 [69] Проспективное, обсервационное	n=34 (8 недель)	Инфликсимаб	Снижение концентрации sICAM-3 и sP-селектина
P. A. Klimiuk et al., 2009 [70] Проспективное, обсервационное	n=18 (48 недель)	Этанерцепт	Снижение уровней sICAM-1, sVCAM-1 и VEGF
K. Kume et al. 2011 [36] Рандомизированное контролируемое исследование	n=42 (24 недели)	Адалимумаб, Этанерцепт	Уменьшение показателей Air75 и кардиально-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)
G. Kerekes et al., 2011 [26] Проспективное, обсервационное	n=8 (48 недель)	Адалимумаб	Снижение ЭЗВД, скорости пульсовой волны, фактора фон Виллебранда
Л. А. Князева и др., 2012 [28] Проспективное, обсервационное	n=54 (48 недель)	Инфликсимаб	Уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, CD40L, эндотелина-1, ФНО-α, ИЛ-1b, ИЛ-6
Е. Л. Насонов и др. 2013 [27] Проспективное, обсервационное	n=50 (48 недель)	Инфликсимаб	Отсутствие влияния на ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией)
Л. А. Князева и др., 2018 [71, 72] Проспективное, обсервационное	n=68 (52 недели)	Голimumаб	Уменьшение показателей Air75, RI, SI
A. Szeremeta et al., 2022 [20] Проспективное, обсервационное	n=45 (60 недель)	Адалимумаб, Цертолизумаба пэгол Этанерцепт	Уменьшение концентрации sVCAM-1, ММП-9, MCP-1, ADMA
D. Anghel et al., 2023 [22] Ретроспективное, обсервационное	n=34 (48 недель)	Адалимумаб, Инфликсимаб, Этанерцепт	Данные видеокapилляроскопии ногтевого ложа: увеличение плотности капилляров; уменьшение количества извилистых, удлиненных и расширенных капилляров; снижение неоангиогенеза и количества микрогеморрагий
A. Caraba et al., 2024 [21] Ретроспективное, обсервационное	n=70 (48 недель)	Адалимумаб, Инфликсимаб, Этанерцепт	Увеличение плотности капилляров по данным видеокapилляроскопии ногтевого ложа. Плотность капилляров коррелировала с активностью заболевания и уровнем ФНО-α
<i>Ингибиторы ИЛ-6</i>			
A. D. Protogerou et al., 2011 [33] Проспективное, обсервационное	n=11 (24 недели)	Тоцилизумаб	Увеличение ЭЗВД, снижение скорости пульсовой волны
K. Kume et al., 2011 [36] Рандомизированное контролируемое исследование	n=22 (24 недели)	Тоцилизумаб	Уменьшение показателей Air75 и кардиально-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)
S. A. Provan et al., 2015 [73] Проспективное, обсервационное	n=7 (12 недель)	Тоцилизумаб	Снижение скорости пульсовой волны
I. B. McInnes et al., 2015 [74] Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	n=69 (12 недель)	Тоцилизумаб	Снижение скорости пульсовой волны было более выраженным при приеме плацебо, чем при приеме ТЦЗ
B. C. Vacchiaga et al., 2017 [34] Проспективное, обсервационное	n=17 (16 недель)	Тоцилизумаб	Увеличение ЭЗВД

Авторы, год и характеристика исследования	Число пациентов и длительность терапии	Лекарственные препараты	Влияние на эндотелиальную дисфункцию
P. Ruiz-Limón et al., 2017 [35] Проспективное, обсервационное	n=20 (24 недели)	Тоцилизумаб	Снижение эндотелиальной дисфункции (данные лазерной доплеровской флоуметрии). Уменьшение нетоза и окислительного стресса
C. Gabay et al., 2020 [37] Рандомизированное контролируемое исследование	n=153 (24 недели)	Сарилумаб	Спустя 2 недели терапии отмечалось более выраженное снижение концентрации sICAM-1 при приеме Адалimumаба по сравнению с Сарилумабом. Через 24 недели терапии наблюдалось более выраженное снижение САА и ММП-3 при приеме Сарилумаба по сравнению с Адалimumабом

Примечание: Air75 – индекс аугментации при частоте пульса 75 уд./мин; RI – индекс отражения; SI – индекс жесткости; ИЛ – интерлейкин.

выми людьми, у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) экспрессия PD-1 существенно снижена, что ассоциируется со значительным усилением Т-клеточного иммунного ответа и прогрессированием атеросклероза. Примечательно, что стимуляция экспрессии PD-1 *in vitro* уменьшает активацию Т-лимфоцитов и синтез интерферона гамма (ИФН-γ) и ИЛ-2 [40]. При экспериментальном снижении экспрессии PD-1 у мышей наблюдалось прогрессирование роста АСБ, а также значительное увеличение системной активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и их массовая инфильтрация АСБ [41]. Потенциальным механизмом атеропротективного действия PD-1 является способность повышенной экспрессии PD-L1 уменьшать опосредованное Т-клетками цитотоксическое повреждение эндотелиоцитов. При дефиците PD-L1 клетки эндотелия подвергаются перфорин-опосредованному цитолизу со стороны CD8⁺ Т-лимфоцитов, что свидетельствует об эндотелиопротективном свойстве PD-L1 [42]. Вместе с тем имеются данные, что экспрессия PD-L1 усиливается под влиянием ИФН-γ, ФНО-α и VEGF [43]. Таким образом, повышенная экспрессия PD-L1 под воздействием провоспалительных факторов может являться особым защитным механизмом, предотвращающим повреждение эндотелия в условиях воспаления. В экспериментальном исследовании у мышей с острым респираторным дистресс-синдромом при нормальном уровне PD-L1 наблюдалась потеря VE-кадгерина и ZO-1, а дефицит PD-1 и PD-L1 приводил к улучшению барьерной функции эндотелия, что свидетельствует о неоднозначности PD-1 и PD-L1 в отношении ЭД [44].

ИЛ-18, являющийся членом семейства ИЛ-1, экспрессируется моноцитами, макрофагами, а также дендритными клетками и эндотелиоцитами. ИЛ-18 индуцирует синтез ФНО-α, ИФН-γ, участвует в активации макрофагов и сигнального пути NF-κB, а также модулирует функции CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, что обуславливает его потенциальную роль в развитии ЭД и атеросклероза [45]. Активность ИЛ-18 подавляется внеклеточным белком, связывающим интерлейкин 18 (interleukin 18 binding protein, ИЛ-

18BP). Установлено, что экспрессия ИЛ-18 значительно выше в АСБ, по сравнению с нормальными артериями. При этом было обнаружено, что ИЛ-18 локализуется преимущественно в макрофагах АСБ и существенно активнее экспрессируется в нестабильных бляшках [45]. В экспериментальной модели атеросклероза ИЛ-18BP предотвращал развитие жировых отложений в аорте мышей с нокаутированным геном Apo-E, а также замедлял прогрессирование роста АСБ [46]. M. Basiak et al. (2022) указывают, что ИЛ-18 может рассматриваться как маркер наличия нестабильных АСБ [47]. M. Yamaoka-Tojo et al. (2003) установили, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень ИЛ-18 был выше, чем у больных с нестабильной стенокардией [48]. M. Sadeghi et al. (2018) выявили, что ИЛ-18 имел прогностическую значимость для развития атеросклеротического поражения коронарных артерий [49]. Таким образом, ИЛ-18 играет важную роль не только в прогрессировании атеросклероза, но и в дестабилизации АСБ. Тадекиниг альфа, представляющий собой рекомбинантный человеческий ИЛ-18BP, продемонстрировал свою эффективность и безопасность при лечении особой клинической формы РА болезни Стилла взрослых [50]. Наряду со снижением активности заболевания и системного воспаления применение Тадекинига альфа может способствовать снижению ЭД и замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения артерий у пациентов с РА.

Гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) представляет собой мономерный гликопротеин, который секретируется макрофагами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, фибробластами и эндотелиоцитами. GM-CSF вырабатывается окисленными ЛПНП в клетках эндотелия, а также участвует в образовании дендритных клеток, что обуславливает его роль в развитии ЭД и прогрессировании атеросклеротического поражения артерий [51]. GM-CSF увеличивает выработку ИЛ-23, который повышает восприимчивость макрофагов к апоптозу, что способствует деградации белка Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)

Таблица 3

Генно-инженерные биологические препараты, находящиеся на стадии клинических исследований при ревматоидном артрите, и их влияние на эндотелиальную дисфункцию

Table 3

Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in clinical trials for rheumatoid arthritis and their impact on endothelial dysfunction

Лекарственный препарат	Характеристика	Механизм действия	Влияние на функцию эндотелия
Пересолимаб [39]	Гуманизированное моноклональное антитело IgG1	Стимуляция белка программируемой клеточной смерти 1 (Programmed cell death 1, PD-1; CD279)	Снижение активации CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и уменьшение инфильтрации ими сосудистой стенки. Предотвращение перфорин-опосредованного цитолиза эндотелиоцитов со стороны CD8+ Т-лимфоцитов. Изменение межклеточных взаимодействий клеток эндотелия путем воздействия на VE-кадгерин и ZO-1
Тадекиниг альфа [50]	Рекомбинантный белок, связывающий интерлейкин-18 человека (Interleukin-18-binding protein, IL-18BP)	Ингибирование ИЛ-18	Снижение экспрессии ФНО-α, ИФН-γ, уменьшение активации макрофагов, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и ингибирование сигнального пути NF-κB. Стабилизация АСБ
Отилимаб [56]	Высокоаффинное моноклональное антитело против гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)	Ингибирование GM-CSF	Снижение образования дендритных клеток, пролиферации эндотелиоцитов. Уменьшение инфильтрации моноцитами сосудистой стенки. Увеличение экспрессии ZO-1
Декавил (F8-IL10) [62, 63]	Высокоаффинное человеческое моноклональное антитело, специфичное к альтернативно сплайсированному домену (extra-domain A, EDA) фибронектина	Соединение моноклонального антитела F8 с ИЛ-10 образует иммуноцитокин, который при введении в организм человека избирательно накапливается в неоваскуляризированных участках и очагах воспаления (синовиальная ткань), оказывая противовоспалительное действие	Снижение инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами клеток эндотелия, уменьшение синтеза ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-1β
E6011 [67]	Гуманизированное моноклональное антитело IgG2 против человеческого фракталкина	Ингибирование клеточной миграции посредством влияния на взаимодействие фракталкин-CX3CR1	Уменьшение образования активных форм кислорода, отложения коллагена и предотвращение фибротических процессов в сосудистой стенке увеличение синтеза и биодоступности NO, ангиогенеза

Примечание: ИФН-γ – интерферон гамма, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ИЛ – интерлейкин.

и усиливает окислительный стресс [52]. Было показано, что GM-CSF способствует пролиферации клеток эндотелия при атеросклерозе и усиленной миграции моноцитов в очаг атеросклеротического поражения [53]. В эндотелиоцитах микрососудов головного мозга GM-CSF подавляет экспрессию ZO-1, что может являться важным фактором, способствующим развитию ЭД [54]. Установлено, что в макрофагах GM-CSF активирует STAT5A через Janus-2 (JAK-2). J. Nagenborg et al. (2023), исследовав АСБ пациентов, полученные во время каротидной эндалтерэктомии, выявили, что экспрессия STAT5A

была выше в разорвавшихся АСБ в сравнении со стабильными АСБ и коррелировала с концентрацией макрофагов [55]. Отилимаб представляет собой высокоаффинное моноклональное антитело против GM-CSF. В ходе 3-й фазы РПКИ «contRAst 3» Отилимаб не продемонстрировал большей эффективности в достижении ответа Американского колледжа ревматологии $\geq 20\%$ (ACR20) в сравнении с плацебо и СРЛ у пациентов с РА [56].

Вместе с тем, принимая во внимание положительное влияние на состояние сосудистой стенки, ингибирование GM-CSF является перспективной

терапевтической мишенью при ЭД и атеросклеротическом поражении артерий.

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин. Он блокирует активность NF-κB, участвует в регуляции сигнального пути JAK-STAT, снижает активацию CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также ингибирует синтез ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-1β [57]. В экспериментальном исследовании на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей рекомбинантный человеческий ИЛ-10 (Теновил ТМ) уменьшал отек лап и способствовал замедлению прогрессирования заболевания, а также усиливал эффект ИФНО-α [58]. Однако в клинических исследованиях у пациентов с РА системное введение рекомбинантного человеческого ИЛ-10 в сочетании с МТ не продемонстрировало достаточной эффективности, и работа по изучению Теновила ТМ была прекращена [59, 60]. Впоследствии был разработан новый терапевтический подход, заключающийся в соединении ИЛ-10 с одноцепочечным фрагментом варибельного домена (Fv) антитела F8, который связывается с внедоменным участком А (ED-A) фибронектина, что делает возможным целенаправленную доставку ИЛ-10 в очаг воспаления. Новый иммуоцитокин F8-ИЛ-10 (получивший название Декавил) при введении мышам с коллаген-индуцированным артритом накапливался в синовиальной оболочке [61]. В ходе фазы 1b клинического исследования на пациентах с РА Декавил продемонстрировал клиническую эффективность (ACR20, ACR50, ACR70) [62]. У пациентов с РА также наблюдалось накопление Декавила в воспаленных суставах (исследование выполнено методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) [63]. В настоящий момент клинические исследования данного препарата продолжаются. Вместе с тем известна атеро- и эндотелиопротективная роль ИЛ-10, неоднократно описанная в ряде экспериментальных и клинических исследований [64]. В связи с этим не лишено оснований предположение о том, что при терапии Декавилем ИЛ-10 будет накапливаться не только в синовиальной оболочке, но и в эндотелии, уменьшая сосудистое воспаление. Это является перспективной терапевтической мишенью при терапии атеросклероза и нуждается в подтверждении в экспериментальных и клинических исследованиях.

Фракталин (FKN/CX3CL1) – хемокин, экспрессирующийся в активированном или поврежденном эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах, нейронах, гепатоцитах и адипоцитах, а также клетках скелетных мышц [65]. Он связывается с рецептором CX3CR1, который сопряжен с G-белком, и является его единственным лигандом. В свою очередь, CX3CR1 экспрессируется на CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, естественных киллерах, тромбоцитах, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. Установлено, что экспрессия CX3CL1/CX3CR1 коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения и ЭД у пациентов с ИБС [65]. Фракталин стимулирует образование активных форм кислорода в сосудах, способствуя снижению синтеза и биодоступно-

сти NO, что приводит к уменьшению ангиогенеза, увеличению отложения коллагена в стенке сосудов и развитию фибротических процессов. Уменьшение синтеза NO способствует трансформации эндотелиальных клеток в мезенхимальные, что приводит к потере перфузируемых микрососудов, фиброзу и гипертрофии, известным под общим названием «разрежение микрососудов (microvascular rarefaction)» [66]. Соединение E6011 представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG2 против человеческого фракталина. По данным клинических исследований соединение E6011 продемонстрировало эффективность при терапии пациентов с РА [67]. Принимая во внимание роль фракталина в патогенезе ЭД, справедливо полагать, что ингибирование этого хемокина может являться эффективным при атеросклеротическом поражении артерий.

Заключение

Дисфункция эндотелия у пациентов с РА не только вносит вклад в увеличение ССР, но и влияет на степень тяжести системного воспаления. Патогенетические связи между ЭД и системным воспалением при РА сложны и многогранны, их изучение является актуальной научной задачей. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, Т-клетки и В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе не только РА, но и атеросклеротического поражения артерий. PD-1, ИЛ-18, ИЛ-10, фракталин, GM-CSF представляют собой перспективные терапевтические мишени в терапии РА и атеросклероза. При планировании и организации клинических исследований новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения РА, оправданным является включение дополнительных конечных точек, посвященных оценке развития и прогрессирования атеросклероза и ЭД. Таковыми могут выступать: толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; индекс коронарного кальция, определяемый при компьютерной томографии органов грудной клетки; показатели ЭЗВД, а также значения sVCAM-1, sICAM-1, MCP-1 и VEGF. По данным экспериментальных и клинических исследований терапия ГИБП способствует уменьшению выраженности ЭД, что положительно сказывается на состоянии сосудистой стенки, приводит к замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения артерий и снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. В этой связи является целесообразным рассмотрение вопроса о возможном включении атеросклероза в число показаний для инициации терапии ГИБП у пациентов с РА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Sanghavi N, Ingrassia JP, Korem S, Ash J, Pan S, Wasserman A. Cardiovascular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Cardiol Rev.* 2024;32(2):146-152. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000486>.

2. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):447-459. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0632-2>.
3. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>.
4. Шабров А. В., Галенко А. С., Успенский Ю. П., Лосева К. А. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, №2. С. 202–209. [Shabrov AV, Galenko AS, Uspensky YuP, Loseva KA. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(2):202-209. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-202-209>.
5. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez GM, Castaño D. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9680729. <https://doi.org/10.1155/2017/9680729>.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
7. Ступина Т. А., Дюрягина О. В., Моховиков Д. С., Ступина Ю. А., Борзунов Д. Ю. Гистоморфометрические изменения синовиальной оболочки коленного сустава при комбинированном применении несвободной костной пластики по Илизарову и технологии Masquelet (экспериментальное исследование) // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 249–253. [Stupina TA, Diuriagina OV, Mokhovikov DS, Stupina YuA, Borzunov DY. Histomorphometric changes in the synovial membrane of the knee joint in combined use of the Ilizarov non-free bone plasty and the Masquelet technique (experimental study). *Genij Ortopedii.* 2021;27(2):249-253. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-2-249-253>.
8. Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis: The role of inflammation. *Cells.* 2021;10:881. <https://doi.org/10.3390/cells10040881>.
9. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(7):736-746. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet256>.
10. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>.
11. Inaba Y, Chen J, Bergmann S. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26:631-640. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9616-1>.
12. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):344-351. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.047>.
13. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):835-842. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.016>.
14. Seymour M, Pétavy F, Chiesa F, Perry H, Lukey PT, Binks M, et al. Ultrasonographic measures of synovitis in an early phase clinical trial: a double-blind, randomised, placebo and comparator controlled phase IIa trial of GW274150 (a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):254-261.
15. Shi JB, Chen LZ, Wang BS, Huang X, Jiao MM, Liu MM, et al. Novel Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine as Potent and Orally Active Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Dimerization Inhibitor with Efficacy in Rheumatoid Arthritis Mouse Model. *J Med Chem.* 2019;62(8):4013-4031. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00039>.
16. Chen LZ, Shu HY, Wu J, Yu YL, Ma D, Huang X, et al. Discovery and development of novel pyrimidine and pyrazolo/thieno-fused pyrimidine derivatives as potent and orally active inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitor with efficacy for arthritis. *Eur J Med Chem.* 2021;213:113174. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113174>.
17. Baek HS, Hong VS, Kang H, Lee SJ, Lee JY, Kang H, et al. Anti-rheumatic property and physiological safety of KMU-11342 in vitro and in vivo models. *Inflamm Res.* 2024;73(8):1371-1391. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01904-6>.
18. Zhang N, Zheng N, Luo D, Lin J, Lin D, Lu Y, et al. A novel single domain bispecific antibody targeting VEGF and TNF- α ameliorates rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2024;126:111240. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111240>.
19. Gerganov G, Georgiev T, Dimova M, Shivacheva T. Vascular effects of biologic and targeted synthetic antirheumatic drugs approved for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2651-2676. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06587-8>.
20. Szeremeta A, Jura-Półtorak A, Zoń-Giebel A, Olczyk K, Komosińska-Vashev K. TNF- α Inhibitors in Combination with MTX Reduce Circulating Levels of Heparan Sulfate/Heparin and Endothelial Dysfunction Biomarkers (sVCAM-1, MCP-1, MMP-9 and ADMA) in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2022;11(14):4213. <https://doi.org/10.3390/jcm11144213>.
21. Caraba A, Stancu O, Crişan V, Georgescu D. Anti TNF-Alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):9925. <https://doi.org/10.3390/ijms25189925>.
22. Anghel D, Sîrbu CA, Petrache OG, Oprea-Belinski D, Negru MM, Bojincă VC, et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthropathy on ANTI-TNF-ALPHA Therapy. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(12):2079. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122079>.
23. Ursini F, Leporini C, Bene F, D'Angelo S, Mauro D, Russo E, et al. Anti-TNF- α agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5346. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05759-2>.
24. Mangoni AA, Woodman RJ, Piga M, Cauli A, Fedele AL, Gremese E, et al. EDRA Study Group. Patterns of Anti-Inflammatory and Immunomodulating Drug Usage and Microvascular Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:681327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.681327>.
25. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):447-450. <https://doi.org/10.1002/art.20407>.
26. Kerekes G, Soltész P, Szucs G, Szamosi S, Dér H, Szabó Z, et al. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(3):147-152.
27. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ИМА-ПИРЕСС, 2013. [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis / ed. by Nasonov EL. Moscow: IMA-PRESS, 2013. (In Russ.)].

28. Князева Л. А., Мецерица Н. С. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 4. С. 49–55. [Knyazeva LA, Mescherina NS. Impact of infliximab treatment on the level of immunological markers of cardiovascular risk and arterial vasculature remodelling in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy scientifically practical herald «Persons and his health»*. 2012; (4):49-55. (In Russ.)].
29. Мецерица Н. С., Князева Л. А., Горайнов И. И., Князева Л. И. Вазопротективные эффекты генно-инженерных биологических препаратов у больных ревматоидным артритом // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 3. С. 130–137. [Mescherina NS, Knyazeva LA, Goryainov II, Knyazeva LI. Vasoprotective Effects of Genetically Engineered Biologic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2015; 7(3):130-137. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.18>.
30. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020; 7(3):473-516. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00219-2>.
31. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res*. 2002; 104(2):118-123. <https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6415>.
32. Knopp T, Jung R, Wild J, Bochenek ML, Efentakis P, Lehmann A, et al. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur Heart J Open*. 2024 ;4(4):oeae046. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae046>.
33. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulou K, Papamichael C, Sfrikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011; 219(2):734-736. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015>.
34. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(3):e005038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005038>.
35. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res*. 2017; 183:87-103. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.003>.
36. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011; 38(10):2169-2171. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110340>.
37. Gabay C, Burmester GR, Strand V, Mshid J, Zilberstein M, Kimura T, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02163-6>.
38. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Interleukin-6 gene -174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27:964-970. PMID: 20149313.
39. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, Emery P, Greenwald M, Kivitz A, et al. Phase 2 Trial of Peresolimab for Adults with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2023; 388(20):1853-1862. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209856>.
40. Lee J, Zhuang Y, Wei X, Shang F, Wang J, Zhang Y, et al. Contributions of PD-1/PD-L1 pathway to interactions of myeloid DCs with T cells in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 46(2):169-176. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.10.028>.
41. Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, Wiendl H, Eckstein HH, Zerneck A. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice. *PLoS One*. 2014; 9(4):e93280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093280>.
42. Frebel H, Nindl V, Schuepbach RA, Braunschweiler T, Richter K, Vogel J, et al. Programmed death 1 protects from fatal circulatory failure during systemic virus infection of mice. *J Exp Med*. 2012; 209(13):2485-2499. <https://doi.org/10.1084/jem.20121015>.
43. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z, Wang X. The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Front Immunol*. 2019; 10:2298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02298>.
44. Lomas-Neira J, Monaghan SF, Huang X, Fallon EA, Chung CS, Ayala A. Novel Role for PD-1:PD-L1 as Mediator of Pulmonary Vascular Endothelial Cell Functions in Pathogenesis of Indirect ARDS in Mice. *Front Immunol*. 2018; 9:3030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03030>.
45. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, Tedgui A. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001; 104(14):1598-1603. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096721>.
46. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res*. 2001; 89(7):E41-45. <https://doi.org/10.1161/hh1901.098735>.
47. Basiak M, Kosowski M, Hachula M, Okopien B. Plasma Concentrations of Cytokines in Patients with Combined Hyperlipidemia and Atherosclerotic Plaque before Treatment Initiation-A Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(5):624. <https://doi.org/10.3390/medicina58050624>.
48. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Masuda T, Machida Y, Kitano Y, Kurosawa T, et al. C-reactive protein-induced production of interleukin-18 in human endothelial cells: a mechanism of orchestrating cytokine cascade in acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2003; 18(4):183-187. <https://doi.org/10.1007/s00380-003-0719-7>.
49. Sadeghi M, Gheraati M, Soleimani A, Amirpour A, Taheri M, Yazdekhtasti S, et al. Serum interleukin-18 and extent of coronary artery disease in unstable angina. *ARYA Atheroscler*. 2018; 14(3):122-127. <https://doi.org/10.22122/arya.v14i3.1370>.
50. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(6):840-847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212608>.
51. Shaposhnik Z, Wang X, Weinstein M, Bennett BJ, Lusis AJ. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(3):621-627. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000254673.55431.e6>.
52. Subramanian M, Thorp E, Tabas I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necro-

sis through IL-23 signaling. *Circ Res.* 2015;116(2):e13-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304794>.

53. Zhu SN, Chen M, Jongstra-Bilen J, Cybulsky MI. GM-CSF regulates intimal cell proliferation in nascent atherosclerotic lesions. *J Exp Med.* 2009;206(10):2141-2149. <https://doi.org/10.1084/jem.20090866>.

54. Zhang H, Zhang S, Zhang J, Liu D, Wei J, Fang W, et al. ZO-1 expression is suppressed by GM-CSF via miR-96/ERG in brain microvascular endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(5):809-822. <https://doi.org/10.1177/0271678X17702668>.

55. Nagenborg J, Jin H, Ruder AV, Temmerman L, Mees B, Schalkwijk C, et al. GM-CSF-activated STAT5A regulates macrophage functions and inflammation in atherosclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1165306. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165306>.

56. Taylor PC, Weinblatt ME, McInnes IB, Atsumi T, Strand V, Takeuchi T, et al. Anti-GM-CSF otilimab versus sarilumab or placebo in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to targeted therapies: a phase III randomised trial (contRAst 3). *Ann Rheum Dis.* 2023;82(12):1527-1537. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224449>.

57. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356(6337):513-519. <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>.

58. Walmsley M, Katsikis PD, Abney E, Parry S, Williams RO, Maini RN, et al. Interleukin-10 inhibition of the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):495-503. <https://doi.org/10.1002/art.1780390318>.

59. Maini R, Paulus H, Breedveld F, Moreland L, St Clair EW, Russell A, et al. rHuIL-10 in subjects with active rheumatoid arthritis (RA): A phase I and cytokine response study. *Arthritis Rheum.* 1997;40(suppl):224.

60. Weinblatt M, St Clair E, Breedveld F, Moreland L, Keystone E, Lee S, et al. rHuIL-10 (Tenovil) plus methotrexate (MTX) in active rheumatoid arthritis (RA): a phase I/II study. American College of Rheumatology 63rd Annual Scientific Meeting: 12 to 17 November, 1999. Boston: MA, 1999. Abstract 598.

61. Schwager K, Kaspar M, Bootz F, Marcolongo R, Paresce E, Neri D, et al. Preclinical characterization of DEKA-VIL (F8-IL10), a novel clinical-stage immunocytokine which inhibits the progression of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R142. <https://doi.org/10.1186/ar2814>.

62. Galeazzi M, Bazzichi L, Sebastiani GD, Neri D, Garcia E, Ravenni N, et al. A phase IB clinical trial with Dekavil (F8-IL10), an immunoregulatory 'armed antibody' for the treatment of rheumatoid arthritis, used in combination with methotrexate. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(10):666.

63. Bruijnen STG, Chandrupatla DMSH, Giovanonni L, Neri D, Vugts DJ, Huisman MC, et al. F8-IL10: A New Potential Antirheumatic Drug Evaluated by a PET-Guided Translational Approach. *Mol Pharm.* 2019;16(1):273-281. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00982>.

64. Orecchioni M, Wolf D, Suryawanshi V, Winkels H, Kobiyama K, Makings J, et al. Deleting interleukin-10 from myeloid cells exacerbates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Cell Mol Life Sci.* 2022;80(1):10. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04649-9>.

65. Zhang X, Feng X, Cai W, Liu T, Liang Z, Sun Y, et al. Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability. *Thromb Res.* 2015;135(6):1147-1153. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.020>.

66. O'Riordan E, Mendelev N, Patschan S, Patschan D, Eskander J, Cohen-Gould L, et al. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(1):H285-294. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00560.2006>.

67. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nanki T, Umehara H, Yasuda N, et al. Long-term safety and efficacy of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2023;34(1):37-44. <https://doi.org/10.1093/mr/road004>.

68. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg AM, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):311-318. <https://doi.org/10.1136/ard.61.4.311>.

69. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(4):373-379.

70. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(6):439-444. <https://doi.org/10.3109/03009740903079321>.

71. Князева Л. А., Дамьянов Н., Князева Л. И., и др. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 3. С. 286–292. [Knyazeva LA, Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):286-292. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-286-292>.

72. Князева Л. А., Князева Л. И., Мещерина Н. С., и др. Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 1. С. 41–47. [Knyazeva LA, Knyazeva LI, Meshcherina NS, et al. The effect of golimumab on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):41-47. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-41-47>.

73. Provan SA, Berg LJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130709>.

74. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694-702. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204345>.

Информация об авторе

Конныхин Алексей Андреевич – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, г. Курган, Россия, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9404-712X, eLibrary SPIN 5183-1302.

Author information

Kononykhin Aleksey A. – Postgraduate Student, Ilizarov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9404-712X, eLibrary SPIN 5183-1302.

УДК 616.13-089

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-26-36>

Д. А. ДАНИЛОВА¹, А. В. ГУСИНСКИЙ^{1, 2},
В. В. ШЛОМИН^{1, 2}, П. Д. ПУЗДРЯК², К. В. ЖДАНОВИЧ^{1, 2},
О. В. ФИОНИК¹, С. О. АРУТЮНЯН¹,
В. В. ПАНЕНКИНА¹

Выбор оптимальной тактики хирургического лечения при многоуровневых поражениях артерий нижних конечностей у пациентов с критической ишемией в зависимости от уровня периферического сосудистого сопротивления и состояния глубокой артерии бедра

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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия 194354, Россия, Санкт-Петербург, пер. Учебный, д. 5
E-mail: danilovadaria4@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.07.25 г.; принята к печати 08.08.25 г.

Резюме

Введение. Многоуровневые атеросклеротические поражения периферических артерий являются основной причиной декомпенсации кровообращения с развитием критической ишемии нижних конечностей. В настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности дополнения вмешательства на аорто-бедренном сегменте одномоментной бедренно-подколенной реконструкцией. Однако для четкого определения тактики реваскуляризации многоуровневых поражений требуется провести сравнительный анализ отдаленных результатов различных видов операций реваскуляризации в зависимости от уровня периферического сосудистого сопротивления и состояния глубокой артерии бедра. **Цель.** Оценить результаты различных операций реваскуляризации и разработать дифференцированную тактику хирургической коррекции кровотока у больных с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в зависимости от уровня периферического сосудистого сопротивления и наличия либо отсутствия гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование, проведенное на базе отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», вошли 379 пациентов, наблюдавшихся в период с 2013 по 2025 г. Повторно были госпитализированы 217 больных. У всех пациентов было установлено сочетанное поражение аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов. Оценка уровня периферического сосудистого сопротивления была произведена согласно методике, предложенной Р. Б. Рутерфордом, с изменениями А. В. Покровского в модификации Л. А. Маслова. **Результаты.** При анализе результатов различных методик реваскуляризации многоуровневого атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на протяжении 144 месяцев при изолированной реконструкции аорто-бедренного сегмента и одномоментной реваскуляризации аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов лучшие результаты первичной и вторичной проходимости были отмечены в группах открытых и гибридных вмешательств по сравнению с эндоваскулярными операциями ($p < 0,05$). При этом первичная проходимость реконструированного бедренно-подколенного сегмента (БПС) была значительно хуже в группе с высоким периферическим сосудистым сопротивлением (ПСС) ($p < 0,05$) и достоверно не зависела от факта выполнения феморопрофундопластики ($p > 0,05$). Показатели свободы от реинтервенций и количества сохраненных конечностей в группе одномоментных вмешательств были значительно ниже, чем при изолированной реконструкции, и напрямую зависели от уровня периферического сосудистого сопротивления ($p < 0,05$). **Заключение.** В большинстве случаев у больных с многоуровневым сосудистым поражением изолированная реконструкция аорто-бедренного сегмента является вмешательством выбора для достижения оптимальной реваскуляризации. Дополнительная реконструкция бедренно-подколенного сегмента может быть рекомендована в случае сохранения клинических проявлений значимой ишемии в дистальных отделах нижних конечностей. Оценка значения периферического сосудистого сопротивления позволяет прогнозировать ближайшие и отдаленные результаты реваскуляризации независимо от вида оперативного вмешательства.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, многоуровневое поражение артерий нижних конечностей, этапная реваскуляризация, периферическое сосудистое сопротивление

Для цитирования: Данилова Д. А., Гусинский А. В., Шломин В. В., Пуздряк П. Д., Жданович К. В., Фионик О. В., Арутюнян С. О., Паненкина В. В. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения при многоуровневых поражениях артерий нижних конечностей у пациентов с критической ишемией в зависимости от уровня периферического сосудистого сопротивления и состояния глубокой артерии бедра. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):26–36. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-26-36>.

D. A. DANILOVA¹, A. V. GUSINKIY^{1, 2}, V. V. SHLOMIN^{1, 2},
P. D. PUZDRYAK², K. V. ZHDANOVICH^{1, 2}, O. V. FIONIK¹,
S. O. ARUTYUNYAN¹, V. V. PANENKINA¹

Choosing the Optimal Surgical Treatment Tactics for Multilevel Arterial Damage of the Lower Extremities in Patients with Critical Ischemia, Depending on the Level of Peripheral Vascular Resistance and the Condition of the Deep Femoral Artery

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

² City Multidisciplinary Hospital № 2, Saint Petersburg, Russia

5, Uchebnyi str., Saint Petersburg, Russia, 194354

E-mail: danilovadaria4@gmail.com

Received 07.07.25; accepted 08.08.25

Summary

Introduction. Multilevel atherosclerotic lesions of peripheral arteries are the main cause of decompensation of blood circulation with the development of critical ischemia of the lower extremities. Currently, there is an ongoing discussion about the expediency of supplementing the intervention on the aorto-femoral segment with a single-stage femoral-popliteal reconstruction. However, to clearly define the tactics of revascularization of multilevel lesions, it is necessary to conduct a comparative analysis of the long-term results of various types of revascularization operations, depending on the level of peripheral vascular resistance and the condition of the deep femoral artery. **Aim.** To evaluate the results of various revascularization operations and develop differentiated tactics for surgical correction of blood flow in patients with multilevel atherosclerotic lesions of the lower extremity arteries, depending on the level of peripheral vascular resistance and the presence or absence of hemodynamically significant lesions of the deep femoral artery. **Material and Methods.** A retrospective study conducted on the basis of the Vascular Surgery Department of the St Petersburg City Multidisciplinary Hospital № 2 included 379 patients observed between 2013 and 2025. 217 patients were re-hospitalized. A combined lesion of the aorto-femoral and femoral-popliteal segments (FPS) was found in all patients. The level of peripheral vascular resistance was assessed according to the method proposed by R. B. Rutherford, with changes by A. V. Pokrovsky in the modification of L. A. Maslov. **Results.** In the analysis of the results of various methods of revascularization of multilevel atherosclerotic lesions of lower extremity arteries over 144 months with isolated reconstruction of the aorto-femoral segment and simultaneous revascularization of the aorto-femoral and femoro-popliteal segments, the best results of primary and secondary patency were noted in the groups of open and hybrid interventions compared with endovascular surgeries ($p < 0.05$). At the same time, the primary patency of the reconstructed FPS was significantly worse in the group with high peripheral vascular resistance (PVR) ($p < 0.05$), and did not significantly depend on the fact of performing femoro-profundoplasty ($p > 0.05$). The rates of freedom from reinterventions and the number of preserved limbs in the group of simultaneous interventions were significantly lower than in isolated reconstruction and directly depended on the level of peripheral vascular resistance ($p < 0.05$). **Conclusions.** In most cases, isolated reconstruction of the aorto-femoral segment is the tactic of choice to achieve optimal revascularization in patients with multilevel vascular lesion. Additional reconstruction of the femoral-popliteal segment may be recommended if the clinical manifestations of significant ischemia in the distal parts of the lower extremities persist. Assessment of the value of peripheral vascular resistance allows predicting the immediate and long-term results of revascularization, regardless of the type of surgical intervention.

Keywords: critical ischemia of the lower extremities, multilevel lesion of the lower extremity arteries, staged revascularization, peripheral vascular resistance

For citation: Danilova D. A., Gusinkiy A. V., Shlomin V. V., Puzdryak P. D., Zhdanovich K. V., Fionik O. V., Arutyunyan S. O., Panenkina V. V. Choosing the Optimal Surgical Treatment Tactics for Multilevel Arterial Damage of the Lower Extremities in Patients with Critical Ischemia, Depending on the Level of Peripheral Vascular Resistance and the Condition of the Deep Femoral Artery. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(3):26–36. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-26-36>.

Введение

Многоуровневые атеросклеротические поражения периферических артерий являются основной причиной декомпенсации кровообращения с развитием критической ишемии нижних конечностей [1, 2].

Выбор оптимальной тактики реваскуляризации при сочетанном поражении нескольких артериальных сегментов в настоящее время является актуальной проблемой сосудистой хирургии. По

данным ряда авторов, многоуровневые поражения требуют проведения обширных «многоэтажных» реконструкций [3, 4]. С одной стороны, стремление максимально восстановить кровоток в пораженной конечности приводит также к увеличению объема и травматичности вмешательства, что влечет за собой возрастание частоты послеоперационных осложнений и риска летальности. С другой стороны, изолированное вмешательство на аорто-бедренном

сегменте в ряде случаев не позволяет достичь заживления трофических изменений и компенсации ишемии, что вызывает необходимость реваскуляризации бедренно-подколенного сегмента и восстановления кровотока по артериям голени [2, 5, 6].

Несмотря на многообразие операций реваскуляризации и значительные успехи в лечении атеросклеротических поражений, все еще существует ряд проблем, оказывающих отрицательное влияние на исходы хирургических вмешательств [7, 8]. Как известно, реконструкции бедренно-подколенного сегмента значительно чаще осложняются ретромбозами, чем вмешательства на аорто-бедренном сегменте [5, 9].

Ближайшие и отдаленные результаты реконструктивных операций зависят от состояния «путей притока» и «путей оттока». Основным неблагоприятным фактором, влияющим на успех сосудистой реконструкции, является поражение дистального артериального русла [10, 11]. При высоком уровне периферического сосудистого сопротивления неизбежно возникает прогрессирование атеросклеротического процесса в русле оттока, что снижает проходимость зон операции. Отсутствие адекватных условий для дистальных реконструкций в конечном итоге заканчивается ампутацией конечности и снижением качества жизни пациента.

Развитие сосудистой хирургии способствовало появлению новых методик реваскуляризации. По данным ряда исследований, эндоваскулярные и гибридные операции дают возможность восстановить кровотоки на всех пораженных уровнях и значительно снизить риск неудовлетворительных результатов в нескольких артериальных сегментах как минимум в раннем послеоперационном периоде. Многие исследователи установили, что подобные вмешательства особенно актуальны у пожилых пациентов, имеющих сопутствующую патологию, за счет значительного сокращения длительности операции, минимизации инфекционных осложнений и уровня кровопотери, а также уменьшения операционной травмы. Хотя ближайшие результаты таких методик весьма обнадеживающие, в отдаленном периоде более 3 лет наблюдается большое число реокклюзий, увеличивающее количество реинтервенций [4, 12, 13].

В настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности дополнения вмешательства на аорто-бедренном сегменте одномоментной бедренно-подколенной реконструкцией [2, 5, 9]. Однако для четкого определения тактики реваскуляризации многоуровневых поражений требуется провести сравнительный анализ отдаленных результатов различных видов операций реваскуляризации в зависимости от уровня периферического сосудистого сопротивления и состояния глубокой артерии бедра.

Цель – оценить результаты различных операций реваскуляризации и разработать дифференцированную тактику хирургической коррекции кровотока у больных с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в зависимости от уровня периферического сосудистого сопротивления и наличия либо отсутствия гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра.

Материалы и методы исследования

Исследование носило ретроспективный характер и было проведено на базе отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». В него вошли 379 пациентов, наблюдавшихся в период с 2013 по 2025 г., из них повторно были госпитализированы 217 пациентов.

Критериями включения в исследование были: атеросклеротический генез окклюзионно-стенотического поражения, сочетанное поражение аорто-бедренного (АБС) и бедренно-подколенного (БПС) сегментов, критическая ишемия нижних конечностей (III и IV стадии по классификации Фонтейна-Покровского). Критериями исключения являлись: наличие сахарного диабета, системных заболеваний соединительной ткани, стадия хронической артериальной недостаточности IIb по классификации Фонтейна-Покровского.

Прооперировано 280 (73,87 %) мужчин и 99 (26,12 %) женщин. Возраст пациентов варьировал от 39 до 93 лет (средний возраст – $69 \pm 4,8$ лет).

Ишемической болезнью сердца (ИБС) страдали 348 (91,82 %) пациентов. У 71 (18,73 %) больного в анамнезе был отмечен перенесенный инфаркт миокарда. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 43 (11,34 %) больных. Сопутствующий атеросклероз брахиоцефальных артерий был выявлен в 293 (77,3 %) случаях; 84 (22,16 %) пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Язвенной болезнью желудка страдали 95 (25,06 %) больных.

Гиперлипидемия выявлена в 257 (67,81 %) случаях. Число курильщиков составило 326 (86,01 %), после перенесенной операции продолжали курить 264 (69,65 %) человека.

Все пациенты, вошедшие в исследование, имели многоуровневое поражение артерий нижних конечностей, доказанное мультиспиральной компьютерной томографической ангиографией.

Показанием к оперативному лечению служила критическая ишемия нижней конечности III или IV стадий по классификации Фонтейна-Покровского. В зависимости от типа и характера поражения артерий выбор метода лечения осуществлялся на основании общепринятой международной классификации TASC II. Объем оперативного лечения определялся индивидуально, в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, тяжести состояния пациента и характеристики путей оттока.

Оценка уровня периферического сосудистого сопротивления проводилась согласно методике, предложенной Р. Б. Рутерфордом в 1997 г., с изменениями А. В. Покровского в модификации Л. А. Маслова [11]. Периферическое сосудистое сопротивление менее 5,0 баллов считали низким (НПСС), а более 6,0 – высоким (ВПСС).

Структура первично выполненных операций представлена в табл. 1.

Следует отметить, что в случае проведения аорто-бедренного бифуркационного шунтирования анализировали показатели той нижней конечности, которая первично находилась в состоянии критической ишемии.

Таблица 1

Структура первично выполненных оперативных вмешательств

Table 1

The structure of primary performed surgical interventions

Первично выполненные оперативные вмешательства, абс. (n=508)	Изолированная реконструкция аорто-бедренного сегмента	Одномоментная реконструкция аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов
Аорто-бедренное бифуркационное шунтирование	23	13
Подвздошно-бедренное шунтирование	14	9
Полузакрытая петлевая эндартерэктомия	32	26
Сочетание баллонной ангиопластики и стентирования	59	62
Открытая эндартерэктомия с реконструкцией общей бедренной артерии + баллонная ангиопластика со стентированием аорто-подвздошного сегмента	31	–
Открытая эндартерэктомия с реконструкцией общей и глубокой бедренной артерий + баллонная ангиопластика со стентированием аорто-подвздошного сегмента	32	–
Аутовенозное бедренно-подколенно-тибиальное шунтирование	–	17
Открытая эндартерэктомия с реконструкцией общей бедренной артерии + баллонная ангиопластика со стентированием аорто-бедренного и бедренно-тибиального сегментов	–	23
Открытая эндартерэктомия с реконструкцией общей и глубокой бедренной артерий + баллонная ангиопластика со стентированием аорто-бедренного и бедренно-тибиального сегментов	–	25
Открытая эндартерэктомия с реконструкцией общей и/или глубокой бедренной артерий + полузакрытая петлевая эндартерэктомия аорто-подвздошного сегмента + баллонная ангиопластика со стентированием аорто-бедренного и бедренно-тибиального сегментов	–	13
Феморопрофундопластика	129	

Вошедшие в исследование пациенты постоянно принимали двойную антиагрегантную терапию (препараты ацетилсалициловой кислоты – 100 мг/сутки и клопидогреля – 75 мг/сутки) на протяжении всего периода наблюдения.

В раннем послеоперационном периоде (до 30 суток) оценивали частоту тромбоза оперированного сегмента и процент сохраненных конечностей. При оценке отдаленных результатов учитывались первичная и вторичная проходимость зон операции, свобода от реинтервенций, количество ампутаций и процент сохранения конечности. Период наблюдения в исследовании составил от 1,5 до 10 лет ($6,2 \pm 1,6$ лет).

Статистическая обработка проводилась в программах StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия), Microsoft Excel. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого соответствовало нормальному, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – t-критерия Уэлча. Сравнение групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального,

выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В раннем послеоперационном периоде (до 30 суток) анализируемые показатели достоверно не различались при различных методиках операций реваскуляризации. Возникновение артериальных тромбозов было отмечено в 14 (3,69 %) случаях только при высоком периферическом сосудистом сопротивлении вследствие недооценки состояния русла оттока. Однако большинство случаев тромбоза возникло при проведении одномоментного вмешательства и было обусловлено поражением именно бедренно-подколенного сегмента. Несмотря на успешную тромбэктомию, у 1 пациента с баллом оттока 8,0 вследствие прогрессирования ишемических изменений была выполнена ампутация конечности. В группе больных, перенесших эндоваскулярные вмешательства, в 5 (1,31 %) случаях возникновение пульсирующих гематом в месте доступа потребовало ушивания дефекта стенки артерии. Раневые инфекционные осложнения (абсцесс бедра) отмечены у 1 (0,26 %) пациента, перенесшего подвздошно-бедренное шунтирование.

В отдаленном периоде при анализе показателей изолированной реконструкции аорто-бедренного

Таблица 2

Кумулятивные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств изолированной реваскуляризации аорто-бедренного сегмента к концу срока наблюдения (144 месяца)

Table 2

Cumulative results of open and endovascular interventions for isolated revascularization of the aorto-femoral segment by the end of the follow-up period (144 months)

Показатель	Изолированная реконструкция аорто-бедренного сегмента при интактной глубокой артерии бедра, n=96				Изолированная реконструкция аорто-бедренного сегмента при наличии гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра с ее реконструкцией, n=95			
	Открытые вмешательства, n=35 (36 %)		Эндоваскулярные вмешательства, n=30 (31 %)		Открытые вмешательства, n=34 (36 %)		Эндоваскулярные вмешательства, n=29 (31 %)	
	НПСС n=17 (49 %)	ВПСС n=18 (51 %)	НПСС n=15 (50 %)	ВПСС n=15 (50 %)	НПСС n=18 (53 %)	ВПСС n=16 (47 %)	НПСС n=14 (48 %)	ВПСС n=15 (52 %)
Первичная проходимость, n (%)	13* (76)	12* (67)	7* (47)	6* (40)	13* (72)	10* (63)	6* (43)	5* (33)
Свобода от реинтервенции, n (%)	12*,** (71)	10*,** (56)	9*,** (60)	8*,** (53)	11*,** (61)	9*,** (56)	8*,** (57)	7*,** (47)
Ампутации, n (%) общ.	1*,** (6)	2*,** (11)	1*,** (7)	4*,** (27)	1*,** (6)	3*,** (19)	1*,** (7)	4*,** (27)
% сохранения конечности, n (%)	16*,** (94)	16*,** (89)	14*,** (93)	11*,** (73)	17*,** (94)	13*,** (81)	13*,** (93)	11*,** (73)
Вторичная проходимость, n (%)	15* (88)	14* (78)	12* (80)	11* (73)	15* (83)	12* (75)	12* (86)	10* (67)

* – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями при низком и высоком периферическом сопротивлении;
 ** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями свободы от реинтервенций при изолированной и одномоментной реконструкции.

Таблица 3

Кумулятивные результаты гибридных вмешательств изолированной реваскуляризации аорто-бедренного сегмента к концу срока наблюдения (144 месяца)

Table 3

Cumulative results of hybrid interventions of isolated revascularization of the aorto-femoral segment by the end of the follow-up period (144 months)

Показатель	Изолированная реконструкция аорто-бедренного сегмента при интактной глубокой артерии бедра, n=96		Изолированная реконструкция аорто-бедренного сегмента при наличии гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра с ее реконструкцией, n=95	
	Гибридные вмешательства, n=31 (32 %)		Гибридные вмешательства, n=32 (34 %)	
	НПСС, n=15 (48 %)	ВПСС, n=16 (52 %)	НПСС, n=17 (53 %)	ВПСС, n=15 (47 %)
Первичная проходимость, n (%)	11* (73)	10* (63)	11* (65)	9* (60)
Свобода от реинтервенции, n (%)	10*,** (67)	8*,** (50)	10*,** (59)	8*,** (53)
Ампутации, n (%) общ.	1** (7)	2** (13)	1** (6)	3** (20)
% сохранения конечности, n (%)	14*,** (93)	14*,** (88)	16*,** (94)	12*,** (80)
Вторичная проходимость, n (%)	13* (87)	12* (75)	14* (82)	11* (73)

* – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями при низком и высоком периферическом сопротивлении;
 ** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями свободы от реинтервенций при изолированной и одномоментной реконструкции.

сегмента (табл. 2, 3) первичная проходимость при низком сосудистом сопротивлении была незначительно выше у больных с интактной ГБА, чем у пациентов, у которых требовалась ее коррекция, независимо от вида оперативного вмешательства, и составила 76,47 vs 72,27 % в группе открытых вмешательств, в группе гибридных операций – 73,33 vs 64,70 %

($p > 0,05$). У пациентов, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, результаты уступали открытым и гибридным операциям и составили 46,66 vs 42,85 % соответственно ($p < 0,05$). Вторичная проходимость, учитывая возможность успешного повторного вмешательства за счет сохраненного периферического русла, оставалась достаточно высокой у всех паци-

Таблица 4

Кумулятивные результаты открытых и эндоваскулярных операций одномоментной реваскуляризации аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов при интактной ГБА к концу срока наблюдения (144 месяца)

Table 4

Cumulative results of open and endovascular operations of simultaneous revascularization of the aorto-femoral and femoral-popliteal segments with intact deep femoral artery (DFA) by the end of the follow-up period (144 months)

Показатель	Одномоментная реконструкция аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов при интактной глубокой артерии бедра, n=96							
	Открытые вмешательства, n=32 (33 %)				Эндоваскулярные вмешательства, n=33 (34 %)			
	НПСС, n=16 (50 %)		ВПСС, n=16 (50 %)		НПСС, n=17 (52 %)		ВПСС, n=16 (48 %)	
Первичная проходимость, n (%)	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС
	11* (69)	4* (25)	8* (50)	3* (19)	7* (41)	–* (0)	5* (31)	–* (0)
Свобода от реинтервенции, n (%)	6*,** (38)		4*,** (25)		4*,** (24)		2*,** (13)	
Ампутации, n (%) общ.	5 (31)*,**		7 (44)*,**		8 (47)*,**		9 (56)*,**	
% сохранения конечности, n (%)	11 (69)*,**		9 (56)*,**		9 (53)*,**		7 (44)*,**	
Вторичная проходимость, n (%)	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС
	13* (81)	9* (56)	12* (75)	7* (44)	12* (71)	5* (29)	10* (63)	3* (19)

* – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями при низком и высоком периферическом сопротивлении;

** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями свободы от реинтервенций при изолированной и одномоментной реконструкции.

ентов с низким сосудистым сопротивлением независимо от выполненного вмешательства ($p > 0,05$).

При высоком сосудистом сопротивлении первичная проходимость также значимо не различалась в зависимости от состояния ГБА (интактная/с гемодинамически значимым поражением, потребовавшим коррекции, ГБА), однако достоверно уступала таковой при низком ПСС ($p < 0,05$) и составила 66,66 vs 62,50 % в группе открытых операций, при гибридной реконструкции – 62,50 vs 60,0 %. У больных, которым было выполнено эндоваскулярное вмешательство, результаты были хуже, чем в первых двух группах, и составили 40,0 vs 33,33 % соответственно ($p < 0,05$). Вторичная проходимость была незначительно хуже таковой при низком ПСС, однако достоверно не различалась в зависимости от состояния ГБА. В группе открытых и гибридных вмешательств данный показатель достоверно не различался ($p > 0,05$), но у пациентов, перенесших эндоваскулярную операцию, был значительно ниже при высоком ПСС ($p < 0,05$).

При анализе показателей одномоментной реконструкции аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов (табл. 4–6) первичная проходимость АБС при низком сосудистом сопротивлении была незначительно выше у больных с интактной ГБА, чем при потребовавшем коррекции ее гемодинамически значимом поражении, независимо от вида оперативного вмешательства, и составила 68,75 vs 66,66 % в группе открытых вмешательств, в группе гибридных операций – 62,50 vs 50,0 % ($p > 0,05$). У пациентов, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, результаты оказались хуже, чем в других группах – 41,17 vs 42,85 % соответственно ($p < 0,05$). Показатели первичной проходимости были достоверно выше при проведении изолированной реконструкции, чем при одномоментном вмешательстве у больных, которым

были выполнены открытые и гибридные реконструкции ($p < 0,05$). В случае проведения эндоваскулярных вмешательств достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Вторичная проходимость АБС при низком сосудистом сопротивлении достоверно не различалась в зависимости от вида операции реваскуляризации и состояния ГБА, однако была ниже при одномоментной реконструкции нескольких сегментов.

При высоком сосудистом сопротивлении первичная проходимость АБС также значимо не различалась в зависимости от состояния ГБА (интактная/с гемодинамически значимым поражением, потребовавшим коррекции, ГБА), однако достоверно уступала таковой при низком ПСС, а также показателям изолированной реконструкции ($p < 0,05$), и составила 50,0 vs 53,33 % в группе открытых операций, при гибридной реконструкции – 46,66 vs 42,85 %. У больных, которым было выполнено эндоваскулярное вмешательство, результаты уступали и составили 31,25 vs 26,66 % соответственно ($p < 0,05$). Вторичная проходимость АБС была достоверно хуже таковой при низком ПСС и значительно уступала данным пациентов, перенесших изолированное вмешательство ($p < 0,05$).

Первичная проходимость БПС была достоверно ниже показателей АБС ($p < 0,05$). При низком сосудистом сопротивлении она составила 25,0 vs 27,77 % в группе открытых вмешательств, в группе гибридных операций – 25,0 vs 18,75 %, достоверно не различаясь в зависимости от состояния ГБА ($p > 0,05$). У пациентов, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, при низком и высоком ПСС первично проходимых бедренно-подколенных сегментов к 144 мес наблюдения зарегистрировано не было. При высоком ПСС первичная проходимость БПС при интактной

Таблица 5

Кумулятивные результаты открытых и эндоваскулярных операций одномоментной реваскуляризации аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов при наличии гемодинамически значимого поражения ГБА с ее реконструкцией к концу срока наблюдения (144 месяца)

Table 5

Cumulative results of open and endovascular operations of simultaneous revascularization of the aorto-femoral and femoral-popliteal segments in the presence of hemodynamically significant DFA lesion with its reconstruction by the end of the follow-up period (144 months)

Показатель	Одномоментная реконструкция аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов при наличии гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра с ее реконструкцией, n=92							
	Открытые вмешательства, n=33 (36 %)				Эндоваскулярные вмешательства, n=29 (32 %)			
	НПСС, n=18 (54 %)		ВПСС, n=15 (45 %)		НПСС, n=14 (48 %)		ВПСС, n=15 (52 %)	
Первичная проходимость, n (%)	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС
	12* (67)	5* (28)	8* (53)	–* (0)	6* (43)	–* (0)	4* (27)	–* (0)
Свобода от реинтервенции, n (%)	8*,** (44)		5*,** (33)		4*,** (29)		2*,** (13)	
Ампутации, n (%) общ.	5*,** (28)		6*,** (40)		6*,** (43)		9*,** (60)	
% сохранения конечности, n (%)	13*,** (72)		9*,** (60)		8*,** (57)		6*,** (40)	
Вторичная проходимость, n (%)	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС
	14* (78)	10* (56)	11* (73)	6* (40)	9* (64)	5* (36)	7* (47)	3* (20)

* – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями при низком и высоком периферическом сопротивлении;
 ** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями свободы от реинтервенций при изолированной и одномоментной реконструкции.

Таблица 6

Кумулятивные результаты гибридных операций одномоментной реваскуляризации аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов к концу срока наблюдения (144 месяца)

Table 6

Cumulative results of hybrid operations of simultaneous revascularization of the aorto-femoral and femoral-popliteal segments by the end of the follow-up period (144 months)

Показатель	Одномоментная реконструкция аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов при интактной глубокой артерии бедра, n=96				Одномоментная реконструкция аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов при наличии гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра с ее реконструкцией, n=92			
	Гибридные вмешательства, n=31 (32 %)				Гибридные вмешательства, n=30 (33 %)			
	НПСС, n= 16 (52 %)		ВПСС, n= 15 (48 %)		НПСС, n=16 (53 %)		ВПСС, n=14 (47 %)	
Первичная проходимость, n (%)	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС
	10* (63)	4* (25)	7* (47)	3* (20)	8* (50)	3* (19)	6* (43)	–* (0)
Свобода от реинтервенции, n (%)	5*,** (31)		4*,** (27)		3*,** (19)		2*,** (14)	
Ампутации, n (%) общ.	5 (31)*,**		7 (47)*,**		7 (44)*,**		6 (43)*,**	
% сохранения конечности, n (%)	11 (69)*,**		8 (53)*,**		9 (56)*,**		8 (57)*,**	
Вторичная проходимость, n (%)	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС	АБС	БПС
	13* (81)	7* (44)	10* (67)	5* (33)	12* (75)	7* (44)	9* (64)	4* (29)

* – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями при низком и высоком периферическом сопротивлении;
 ** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями свободы от реинтервенций при изолированной и одномоментной реконструкции.

ГБА составила 18,75 % в группе открытых вмешательств, в группе гибридных операций – 20,0 %. У больных, перенесших оперативную коррекцию значимого поражения ГБА, первично проходимых БПС в данной группе не было выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют, что адекватно выполненная феморопрофундопластика

приближает результаты показателей проходимости к группе с изначально интактной ГБА. Однако в случае одномоментной реваскуляризации аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов сопутствующее гемодинамически значимое поражение ГБА, несмотря на ее реконструкцию, часто является неблагоприятным фактором для реокклюзии, особенно при вы-

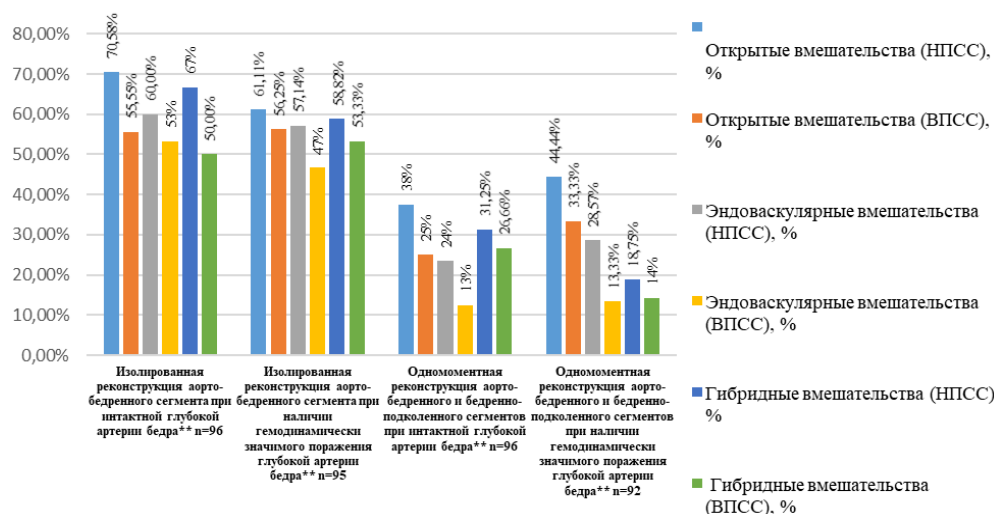


Рис. 1. Динамика свободы от реинтервенций в зависимости от методики реваскуляризации и уровня периферического сосудистого сопротивления к концу срока наблюдения (144 месяца).

** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями свободы

от реинтервенций при изолированной и одномоментной реконструкции

Fig. 1. Dynamics of freedom from reinterventions depending on the revascularization and the level of peripheral vascular resistance by the end of the follow-up period (144 months).

** – $p < 0.05$ – the degree of significance between the indicators of freedom from reintervention in isolated and simultaneous reconstruction

соком периферическом сопротивлении из-за влияния гемодинамической адаптации русла оттока.

Следует отметить, что реконструкция БПС после выполнения изолированного вмешательства требовалась в основном при высоком ПСС. У больных, перенесших эндоваскулярные операции, этапная коррекция была произведена в большем числе случаев, чем в остальных группах, вследствие более частых реокклюзий и затруднения притока крови. Пациентам, которым при первичной открытой операции уже была выполнена длинная ФПП и при тромбэктомии из аорто-бедренного шунта, емкость ГБА была недостаточна для создания адекватного русла оттока; для улучшения кровотока в конечности приходилось прибегать к реконструкции бедренно-подколенного сегмента. Однако в большинстве случаев изолированного вмешательства на АБС было достаточно для достижения компенсации ишемии и заживления трофических дефектов. Реконструкция БПС либо многоуровневое вмешательство выполнялось в целях спасения конечности при сохранении или рецидиве критической ишемии.

Свобода от реинтервенций (рис. 1) при одномоментной реконструкции нескольких артериальных сегментов была достоверно ниже, чем при изолированном вмешательстве ($p < 0,05$), из-за частой реокклюзии именно БПС и необходимости повторных вмешательств. Данные достоверно не различались в зависимости от состояния ГБА, а также в группах больных, перенесших открытые и гибридные операции. Однако пациенты, которым были выполнены эндоваскулярные вмешательства, впоследствии подверглись значительно большему числу реинтервенций. Также было установлено, что при высоком ПСС свобода от реинтервенций была достоверно ниже, чем при низком сопротивлении русла оттока ($p < 0,05$).

Ампутации были выполнены в большинстве случаев у больных с высоким ПСС. Процент сохранен-

ных конечностей (рис. 2) не различался достоверно в зависимости от состояния ГБА, что свидетельствует о компенсации кровообращения после адекватно выполненной феморопрофундопластики.

Следует отметить, что большая часть ампутаций нижней конечности была выполнена на фоне функционирующего аорто-бедренного сегмента. Причиной этого являлось прогрессирование атеросклероза дистального артериального русла и развитие критической ишемии после повторных безуспешных вмешательств на бедренно-подколенно-тибиальном сегменте.

В настоящее время основной причиной критической ишемии нижних конечностей является многоуровневое поражение артерий нижних конечностей. Большое количество исследований посвящено одновременному и поэтапному лечению аорто-бедренных и бедренно-подколенных окклюзий различными методами: открытыми, эндоваскулярными и гибридными. До сих пор отсутствует единое мнение о хирургических подходах к лечению этих пациентов. В настоящей работе мы попытались обосновать тактику хирурга в зависимости от периферического сосудистого сопротивления на артериях голени и состояния глубокой артерии бедра.

При изолированной реконструкции аорто-бедренного сегмента лучшие результаты первичной и вторичной проходимости отмечены в группах открытых и гибридных вмешательств по сравнению с эндоваскулярными операциями. При этом лучшие результаты были получены у больных с низким периферическим сосудистым сопротивлением. Адекватно выполненная феморопрофундопластика также обеспечивала хорошие отдаленные результаты.

В группе одномоментных реконструкций проходимость АБС достоверно не отличалась от таковой при изолированном вмешательстве. Однако к концу срока наблюдения первичная проходимость реконструированного БПС не превышала 25 % в группе

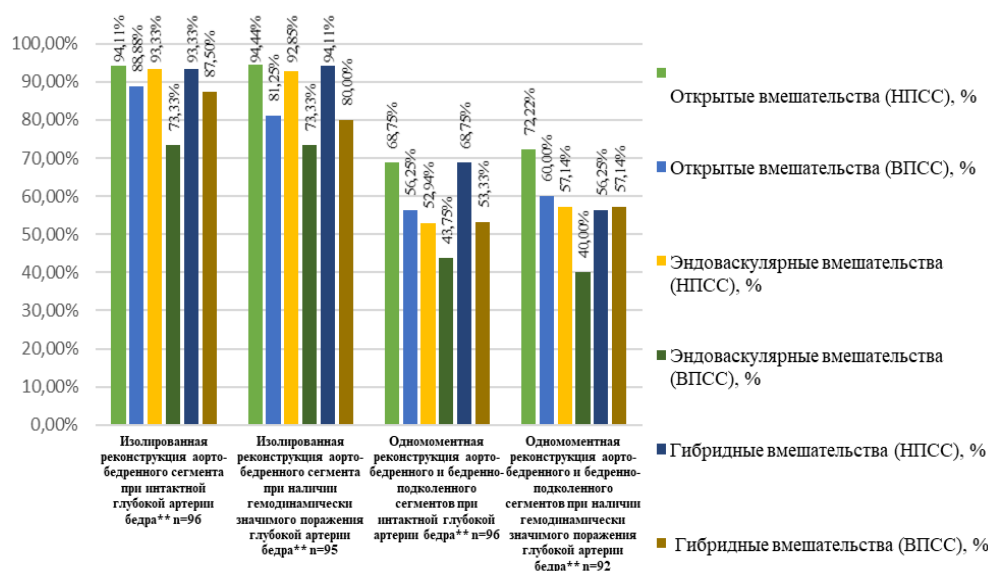


Рис. 2. Зависимость количества сохраненных конечностей от методики реваскуляризации и уровня периферического сосудистого сопротивления к концу срока наблюдения (144 месяца); ** – $p < 0,05$ – степень значимости между показателями количества сохраненных конечностей при изолированной и одномоментной реконструкции

Fig.2. Dependence of the number of preserved limbs on the revascularization method and the level of peripheral vascular resistance by the end of the follow-up period (144 months); ** – $p < 0.05$ – the degree of significance between the indicators of the number of preserved limbs during isolated and simultaneous reconstruction

с низким ПСС, была значительно хуже в группе с высоким ПСС, и достоверно не зависела от факта выполнения феморопрофундопластики. У большинства пациентов после реокклюзии БПС ишемия рецидивировала до критической, что потребовало повторных вмешательств.

Показатели свободы от реинтервенций в этой группе значительно уступали таковым при изолированном вмешательстве на АБС в отдаленном периоде и напрямую зависели от уровня периферического сопротивления. Обращает на себя внимание и большее количество ампутаций, выполненных в группе одномоментных вмешательств по сравнению с группой изолированных реконструкций, особенно при высоком ПСС.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что тактически правильным при критической ишемии является изолированная реконструкция АБС. Ее дополнение бедренно-подколенной реконструкцией имеет смысл только в случае отсутствия купирования клинических проявлений критической ишемии и заживления трофических изменений.

В отдаленном периоде (до 10 лет) при любой тактике реваскуляризации нижних конечностей открытые и гибридные вмешательства по сравнению с эндоваскулярными операциями обеспечивали лучшие результаты проходимости зон реконструкции, свободы от реинтервенций и сохранения нижних конечностей независимо от уровня ПСС.

Закключение

1. При выборе тактики реваскуляризации многоуровневого поражения артерий нижних конечностей и прогнозе ее эффективности необходимо оценивать уровень периферического сосудистого сопротивления артерий голени.

2. При наличии стено-окклюзионного поражения глубокой артерии бедра реконструктивное вмешательство всегда должно быть дополнено феморопрофундопластикой.

3. Изолированную реконструкцию АБС при поражении нескольких артериальных сегментов можно считать операцией выбора для достижения компенсации кровообращения у пациентов с критической ишемией. Только в случае отсутствия динамики заживления трофических изменений и сохранения значимой ишемии дистальных отделов пораженной конечности необходимо выполнять реконструкцию БПС, дополненную пластикой артерий голени при высоком периферическом сопротивлении русла оттока.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Ethics Compliance

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. / The authors confirm that the rights of the participants of the study were respected, including obtaining informed consent where necessary.

Литература / References

1. Козловский Б. В., Михайлов И. П., Исаев Г. А., и др. Оценка эффективности оперативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических осложнений // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020. Т. 9, №4. С. 545–550. [Kozlovsky BV, Mikhailov IP, Isayev GA, et al. Evaluation of the efficacy of surgical treatment of patients with

chronic critical ischemia of lower extremities at the stage of trophic complications. Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2020;9(4): 544-549. (In Russ.)). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-545-550>.

2. Янушко В. А., Турлюк Д. В., Ладыгин П. А., и др. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии // Новости хирургии. 2011. Т. 19, №6. С. 115–128. [Yanushko VA, Turlyuk DV, Ladygin PA, et al. Sovremennyye podhody diagnostiki i lecheniya mnogourovnevnykh porazheniy arteriy nizhnih konechnostey nizhe pahovoy skladki v stadii kriticheskoy ishemii. Novosti hirurgii. 2011;19(6):115-128. (In Russ.)].

3. Иоскевич Н. Н., Васильчук Л. Ф., Ванькович П. Э., и др. Ближайшие и отдаленные результаты рентгено-эндоваскулярных вмешательств при лечении хронической критической атеродиабетической ишемии нижних конечностей // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, №6. С. 710–715. [Ioskevich NN, Vasilchuk LF, Vankovich PE, et al. Next and long-term results of x-ray endovascular interventions in treatment of chronic critical atherodiabetic lower extremities. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(6):710-715. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-710-715>.

4. Темрезов М. Б., Коваленко В. И., Булгаров Р. С., и др. Гибридные хирургические вмешательства у больных с критической ишемией нижних конечностей // Российский медицинский журнал. 2017. Т. 23, №5. С. 233–236. [Temrezov MB, Kovalenko VI, Bulgarov RS, et al. The hybrid surgical interventions in patients with critical ischemia of lower extremities. Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2017;23(5):233-236. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-4-233-236>.

5. Матюшкин А. В., Лобачев А. А. Отдаленные результаты различных методов хирургической реваскуляризации у больных с окклюзией бедренно-подколенного сегмента // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018. Т. 13, №2. С. 18–25. [Matyushkin AV, Lobachev AA. Long-term results of different methods of surgical revascularisation of the femoral-popliteal occlusions. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2018;13(2):18-25. (In Russ.)].

6. Кательницкий И. И., Кательницкий Иг. И. Влияние вида и объема восстановления кровотока на отдаленные результаты оперативного лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом при критической ишемии нижних конечностей // Новости хирургии. 2014. Т. 22, №1. С. 68–74. [Katelnitskiy II, Katelnitskiy IgI. The impact of type and volume of blood flow restoration on long-term surgical treatment results in patients with obliterating atherosclerosis in stage of chronic critical ischemia of the lower extremities. Novosti Khirurgii. 2014;22(1):68-74. (In Russ.)].

7. Голощапов-Аксенов Р. С., Шугушев З. Х., Матвеев Д. В., и др. Оценка эффективности рентгенэндоваскулярного лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с протяженными окклюзиями поверхностной бедренной артерии // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2017. Т. 21, №2. С. 234–245. [Goloshchapov-Aksenov RS, Shugushev Z Kh, Matveev DV, et al. Evaluation of the effectiveness of endovascular treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries with long occlusions of the superficial femoral artery. RUDN Journal of Medicine. 2017;21(2):234-245. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/231302452017212234245>.

8. Гавриленко А. В., Котов А. Э., Крайник В. М., и др. Выбор метода повторной артериальной реконструкции

у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Анналы хирургии. 2019. Т. 24, №3. С. 198–201. [Gavrilenko AV, Kotov AE, Krainik VM, et al. Methods of repeat arterial reconstruction in patients with critical limb ischemia. Russian Annals of Surgery. 2019;24(3):198-201. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24022/1560-9502-2019-24-3-198-201>.

9. Бокерия Л. А., Аракелян В. С., Папиташивили В. Г., и др. Отдаленные результаты проксимальных и дистальных реконструкций у пациентов с диффузным поражением артерий нижних конечностей и сахарным диабетом // Вестник Российского университета дружбы народов. 2021. Т. 25, №4. С. 271–281. [Bokeria LA, Arakelyan VS, Papitashvili VG, et al. Long-term results of proximal and distal reconstructions in patients with lower limb arteries diffuse lesions and diabetes mellitus. RUDN Journal of Medicine. 2021;25(4):271-281. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-4-271-281>.

10. Гороховский С. Ю., Лызики А. А., Каплан М. Л., и др. Необходимость и варианты функционального контроля в определении объема оперативного вмешательства при окклюзирующих поражениях артерий нижних конечностей // Новости хирургии. 2020. Т. 28, №5. С. 505–514. [Gorohovskiy SJu, Lyzikov AA, Kaplan ML, et al. Expediency and options for functional control in determining the extent of surgery for occlusive lesions of the lower extremity arteries. Novosti hirurgii. 2020;28(5):505-514. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.505>.

11. Маслов А. Л., Зотиков А. Е. Балльная оценка сопротивления оттока при поражениях бедренно-подколенных артерий с помощью МСКТ-ангиографии // Медицинская визуализация. 2017. Т. 21, №2. С. 90–102. [Maslov AL, Zotikov AE. Score assessment of outflow resistance in lesions of the femoropopliteal arteries using MSCT angiography. Meditsinskaja vizualizatsiya. 2017;21(2):90-102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-2-90-102>.

12. Митичкин А. Е., Папоян С. А., Щеголев А. А., и др. Сочетанные эндоваскулярные и реконструктивные операции при многоэтажных поражениях артерий нижних конечностей // Анналы хирургии. 2016. Т. 21, №3. С. 187–192. [Mitichkin AE, Papoyan SA, Shegolev AA, et al. Hybrid endovascular and open reconstructive procedure in severe multilevel lower extremity arterial disease. Annaly khirurgii (Annals of Surgery, Russian journal). 2016;21(3):187-192. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-3-187-192>.

13. Поцелуев Д. Д., Турсынбаев С. Е., Сапарбаев Р. А., и др. Эндоваскулярные и открытые хирургические операции критической ишемии нижних конечностей // Вестник КАЗНМУ. 2021. №3. С. 304–312. [Potseluyev DD, Tursynbayev SE, Saparbayev RA, et al. Endovascular and open surgical operations of critical ischemia of the lower extremities. Vestnik KAZNMU. 2021;(3):304-312. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.53065/kaznm.2021.44.97.059>.

Информация об авторах

Данилова Дарья Александровна – врач-ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: danilovadar4@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2053-3678.

Гусинский Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexey100265@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0966-4693.

Шломин Владимир Владимирович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением, Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: soshirurb2@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1141-9301.

Пуздыряк Петр Дмитриевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: hirurg495@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2631-3622.

Жданович Кристина Витальевна – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: krsamko2012@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4529-1388.

Фионик Ольга Владимировна – д-р мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: fvolga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9730-1226.

Арутюнян Самвел Овакимович – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sarutunan@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-0767-8315.

Паненкина Виктория Викторовна – старший лаборант, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: panenkina@bk.ru, ORCID: 0009-0004-0947-8972.

Authors information

Danilova Darya A. – Resident Physician, Almazov National Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: danilovadaria4@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2053-3678.

Gusinskiy Alexey V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almazov National Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: alexey100265@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0966-4693.

Shlomin Vladimir V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Head, Cardiovascular Department, City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: soshirurb2@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1141-9301.

Puzdryak Petr D. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: hirurg495@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2631-3622.

Zhdanovich Kristina V. – PhD Student, Almazov National Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: krsamko2012@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4529-1388.

Fionik Olga V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Almazov National Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: fvolga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9730-1226.

Arytunan Samvel O. – PhD Student, Almazov National Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: sarutunan@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-0767-8315.

Panenkina Viktoria V. – Senior Laboratory Assistant, Almazov National Research Center, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: panenkina@bk.ru, ORCID: 0009-0004-0947-8972.

УДК 612.13+612.15+519.23

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-37-44>

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

Оценка показателей кровотока в микроциркуляторном русле у здоровых людей на основе дискриминантного анализа

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А
E-mail: skedina@imbp.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.24 г.; принята к печати 02.06.25 г.

Резюме

Введение. Изменения параметров микроциркуляторного русла (МЦР) являются наиболее чувствительными предикторами, которые первыми реагируют на патогенные факторы до появления клинических симптомов. При сравнении линейных и объемных показателей кровотока в МЦР, получаемых методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВУЗД), у 25 здоровых лиц в покое методом главных компонент показатели обследуемых разделились на 3 группы. **Цель** – на основе дискриминантного анализа (ДА) определить наиболее значимые показатели кровотока в МЦР, влияющие на разделение практически здоровых лиц. **Материалы и методы.** На основе подобранных дискриминантных функций были сформированы три классификационные функции, куда вошли только те характеристики, которые повлияли на разделение обследуемых. К ним относятся: максимальная линейная систолическая скорость V_s , максимальная линейная средняя скорость V_m , средняя объемная систолическая скорость Q_{as} , максимальная линейная диастолическая скорость V_d . **Результаты.** По показателям кровотока в МЦР обследуемые разделились на группы: в 1-й группе следующие показатели кровотока были ниже границы доверительного интервала (ГДИ) ($V_s=1,12$ см/с, $V_m=0,77$ см/с, $V_d=0,39$ см/с), а $Q_{as}=0,55$ мл/мин – выше ГДИ. Для 2-й группы характерны высокие значения V_m и V_d (выше 1,26 см/с и 0,9 см/с соответственно) при значении Q_{as} ниже 0,229 мл/мин, показатель V_s находится в пределах ГДИ. Группа 3 характеризуется значениями: $V_s=1,89$ см/с (выше ГДИ), $V_d=0,42$ см/с (ниже ГДИ), V_m и Q_{as} в ГДИ (1,17 см/с, 0,28 мл/мин соответственно).

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, высокочастотная ультразвуковая доплерография, дискриминантный анализ, многомерная математическая модель

Для цитирования: Скедина М. А., Ковалева А. А., Носовский А. М. Оценка показателей кровотока в микроциркуляторном русле у здоровых людей на основе дискриминантного анализа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):37–44. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-37-44>.

UDC 612.13+612.15+519.23

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-37-44>

М. А. SKEDINA, A. A. KOVALEVA, A. M. NOSOVSKY

Assessing the Parameters of the Microvascular Bed in Healthy Individuals Using Discriminant Analysis

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
76 A, Xoroshevskoe highway, Moscow, Russia, 123007
E-mail: skedina@imbp.ru

Received 03.12.24; accepted 02.06.25

Summary

Introduction. Changes in the parameters of the microvascular bed (MVB) are the most sensitive predictors that are the first to respond to pathogenic factors before the appearance of clinical symptoms. When comparing linear and volumetric blood flow indices in the MVB, obtained by high-frequency Doppler ultrasound (HFUS), in 25 healthy individuals at rest using the principal component method, the indicators of the subjects were divided into 3 groups. **The purpose** of the work was on the basis of discriminant analysis (DA) to determine the most significant indicators of blood flow in the microcirculatory system that affect the division of practically healthy individuals. **Materials and methods.** Based on the selected discriminant functions, three classification functions were formed, which included only those characteristics that influenced the division of the subjects. These include: maximum systolic velocity (V_s), maximum average velocity (V_m), average volume systolic velocity (Q_{as}), maximum diastolic velocity (V_d). **As a result**, according to the blood flow indices in the MVB, the subjects were divided into following groups: in group 1, the following blood flow indices were below the confidence interval (CI) ($V_s=1.12$ cm/s, $V_m=0.77$ cm/s, $V_d=0.39$ cm/s), while $Q_{as}=0.55$ ml/min was above the CI. Group 2 is characterized by high V_m and V_d values (above 1.26 cm/s and 0.9 cm/s, respectively) with a Q_{as} value below 0.229 ml/min, while V_s was within the CI. Group 3 is characterized by the following values: $V_s=1.89$ cm/s (above the CI), $V_d=0.42$ cm/s (below the CI), V_m and Q_{as} within the CI (1.17 cm/s and 0.28 ml/min, respectively).

Keywords: microvascular bed, high-frequency ultrasound Doppler flowmetry, discriminant analysis, multidimensional mathematical model

For citation: Skedina M. A., Kovaleva A. A., Nosovsky A. M. Assessing the Parameters of the Microvascular Bed in Healthy Individuals Using Discriminant Analysis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(3):37–44. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-37-44>.

Введение

Состояние сосудистого русла является одним из определяющих звеньев патогенеза различных заболеваний и играет ключевую роль в трофическом обеспечении тканей организма, а также в формировании и управлении процессами при развитии как воспалительных, так и ишемических повреждений тканей. Именно здесь в конечном итоге реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается трансапикалярный обмен [1]. От функционального состояния микроциркуляторного русла (МЦР) зависят выбор и дальнейшая разработка ряда актуальных вопросов практической медицины, в том числе профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Изменения параметров МЦР являются наиболее чувствительными предикторами, которые первыми реагируют на патогенные факторы до появления клинических симптомов. Актуальным является изучение маркеров донозологической диагностики функциональных нарушений в сосудистой системе, в том числе локальных изменений гемодинамики, для обоснованного и дифференцированного подхода к лечению и профилактике различной патологии.

Одним из самых ранних сосудистых изменений в патогенезе сердечно-сосудистой патологии является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [2]. Показано, что ЭД предшествует развитию изменений в сердечно-сосудистой системе [3, 4]. Эндотелиальная дисфункция – это системное расстройство сосудистой системы, при котором синергическое действие сердечно-сосудистых факторов риска приводит к ослабленной эндотелий-зависимой вазодилатации, усилению вазоконстрикции, провоспалительного и протромботического эффектов [4–8].

Одной из основных проблем подхода к первичной профилактике ССЗ является отсутствие таких маркеров ЭД, которые могут выявить лиц, предрасположенных к развитию ССЗ [5].

Профилактическая направленность современной медицины делает актуальным поиск критериев предвидения развития сердечно-сосудистых событий у здоровых людей. Поэтому поиск наиболее перспективных предикторов ССЗ и их осложнений среди маркеров повреждения эндотелия представляет большую научную задачу.

Понимание роли ЭД как ключевого звена патологического состояния, которое связано с факторами риска ССЗ, привело к огромному росту исследований эндотелия в течение последних трех десятилетий.

Как показывает практика, ЭД возникает в результате сложной сети молекулярных нарушений, которые приводят к нарушению сосудистого тонуса, проницаемости и воспалению [8]. Прогресс в жидкостных анализах и инструментальных методах исследования обеспечивает появление новых потенциальных маркеров, специфичных для прогнозирования и диагностики ЭД, которые широко применяются в научных исследованиях. Однако ни один из них пока не внедрен в клиническую практику [2, 3], поскольку необходимо понять, на какие из них обращать внимание в первую очередь. Один из вариантов

выхода из данной сложной ситуации – использование средств статистического анализа для ранжирования факторов влияния на функцию эндотелия и степени значимости их прогноза на развитие ССЗ.

Использование многомерных методов статистики является актуальным при изучении кровотока в МЦР. Сложное строение объекта изучения [9], наличие нескольких звеньев со своими механизмами регуляции диктует необходимость проведения глубокого анализа с целью понимания взаимодействия между отдельными звеньями МЦР.

Полноценная статистическая обработка данных любых исследований, включая исследования в области биологии и медицины, осуществляется в два этапа. Сначала в рамках описательной (дескриптивной) статистики выполняется анализ распределения первичных данных, за которым следует сравнение групп между собой (в динамике или с контрольной группой). Данные процедуры необходимы для обеспечения принципов доказательной медицины [10, 11].

Показано, что для обоснования клинического решения методов дескриптивной статистики недостаточно, и необходим комплексный подход, сочетающий методы многомерной статистики [12].

Методы многомерной статистики дают ответы на такие вопросы, как: существуют ли в выборке разные группы, сколько их, по каким ключевым характеристикам разделяются, а также решают ряд прогностических задач [13]. К методам многомерной статистики относятся: дискриминантный анализ, многомерное шкалирование, кластерный анализ, метод главных компонент.

При этом на любом этапе немаловажное значение имеет такой аспект, как качество статистической обработки данных, которое зависит от используемых прикладных программ. Статистические пакеты для расчета должны быть описаны и получить высокую оценку в трудах следующих журналов: *Proceedings of the American Mathematical Society* (PAMYAR, Print ISSN: 0002-9939, Online ISSN: 1088-6826), *Proceedings of the London Mathematical Society* (PLMS, Print- ISSN: 0024-6115, Online ISSN: 1460-244X), *International Journal of Mathematical, Engineering and Management Sciences* (IJMEMS, ISSN: 2455-7749).

Также следует понимать, что статистические расчеты, выполненные в MS Excel, могут давать ошибочные результаты, так как встроенные алгоритмы в данной программе не исследованы на устойчивость и эффективность полученных результатов [14].

Отсутствие многомерного статистического анализа данных значительно снижает научную и практическую ценность получаемых результатов, именно поэтому на современном этапе развития науки и проведения медико-биологических исследований важно в полной мере осуществлять статистическую обработку данных с использованием общепризнанных статистических пакетов прикладных программ.

В предыдущей нашей работе [15] было отмечено, что показатели кровотока в МЦР, получаемые методом ВУЗД у практически здоровых людей, отличаются большой внутригрупповой вариабельностью. Нами решался вопрос о диагностической ценности показателей кровотока в различных звеньях МЦР

в покое, поскольку было показано, что данные центральной гемодинамики (ЧСС, АД) имеют незначительный внутригрупповой разброс у обследуемых. С этой целью был проведен углубленный математический анализ показателей гемодинамики в различных звеньях МЦР. При этом применялся метод главных компонент, критерий Шапиро–Уилка (после центрирования и нормирования данных), критерий наименее значимой разницы (LSD-критерий) и критерий достоверной значимой разности Тьюки (Tukey's HSD test). После преобразования и нормирования данных показатели обследуемых разделились на 3 разные группы. Были представлены общие характеристики обследуемых, входящих в каждую из групп. Однако не были определены значимые показатели кровотока, которые повлияли на разделение обследуемых на группы.

Целью настоящего исследования являлось: на основе дискриминантного анализа (ДА) определить наиболее значимые показатели кровотока в МЦР, влияющие на разделение практически здоровых лиц.

Материалы и методы исследования

В нашей работе [15] был проведен ретроспективный анализ данных, полученных при обследовании добровольцев, которые проходили врачебно-экспертную комиссию для участия в различных модельных экспериментах, проводимых в Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ-ИМБП РАН). Все они были признаны практически здоровыми (25 мужчин в возрасте от 19 до 60 лет) [16].

Для принятия решения о том, по каким из показателей кровотока в МЦР, получаемых методом ВУЗД, обследуемые разделяются на разные группы, был использован ДА. Задача ДА заключается в определении значений коэффициентов, минимизирующих вероятность ошибочной классификации [17]. При этом можно не только оценить достоверность межгрупповых различий и «расстояния» между группами, но и определить те признаки, которые в первую очередь обуславливают межгрупповые различия. Кроме того, когда уже произошло разделение на группы, возможно определить принадлежность нового объекта к одной из них. При ДА учитывается не только изолированное влияние фактора на результат классификации, но и эффекты взаимного влияния факторов (диагностических признаков) друг на друга [18].

Показатели кровотока в МЦР измеряли в покое методом высокочастотный ультразвуковой доплерографии (ВУЗД), прибором «Минимакс-Допплер-К» (ООО «СП-Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) с рабочей частотой датчика 20 МГц на коже ногтевого валика большого пальца правой руки обследуемого по стандартной методике [19]. Режим излучения сигнала – непрерывный. Запись сигнала проводилась с МЦР преимущественно капиллярного наполнения, что определялось путем качественного (визуального) анализа доплерограммы в режиме on-line. Анализировали все получаемые данные параметры кровотока в МЦР (12 показателей), при этом были выбраны безартефактные фрагменты доплерограммы. При анализе данных

использовали только исходные характеристики кровотока, полученные в результате обработки встроенного цифрового анализа ультразвукового сигнала.

Для автоматизированной оценки состояния микроциркуляции в каждой из 3 групп по данным ультразвуковой доплерографии был применен пошаговый ДА. При статистической обработке данных использовали линейный дисперсионный анализ Фишера и связанные с ним процедуры однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA=analysis of variance и MANOVA=multivariate analysis of variance соответственно) с принятым уровнем значимости $p=0,05$. Все расчеты были выполнены в статистическом пакете прикладных программ STATISTICA 13.0. В статье данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты исследования и их обсуждение

Как было показано в статье [15], 25 здоровых мужчин по показателям кровотока в МЦР в покое разделились на 3 группы. В той же работе была проверена статистическая гипотеза о том, что рассматриваемая выборка взята из нормального распределения. Для этого применили статистический критерий Шапиро–Уилка, значение которого было $p < 0,325$. Это доказывает принадлежность преобразованных данных к одной генеральной совокупности, имеющей нормальное распределение. В случае нормального распределения данные представляются как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) [20].

В таблице приведены средние значения показателей кровотока в МЦР у обследуемых 3 групп.

Как видно из данных таблицы, практически все показатели кровотока в МЦР имеют достоверные различия между группами. И выбрать из них наиболее значимые, при сравнении групп между собой, не представляется возможным. Нами была поставлена задача – определить, по каким показателям кровотока произошло разделение обследуемых на группы. Для выявления параметров с наибольшей разделяющей способностью был использован линейный ДА. Результаты данного анализа позволяют сформировать методику интеллектуальной поддержки диагностики по наиболее значимым показателям [12]. При интерпретации данных должен быть получен ответ на вопрос – возможно ли по данному набору характеристик отличить одну группу от другой, насколько данные переменные информативны. При классификации данных формируется система функций (математических выражений), позволяющая отнести каждый изучаемый объект к одной из групп [12].

Каждый обследуемый характеризовался набором из 17 показателей (12 показателей кровотока в МЦР; 4 показателя центральной гемодинамики ЧСС, АДс, АДд, АДп; возраст), которые могли быть потенциально значимы для отнесения его к одной из трех групп. Поэтому были сформированы две дискриминантные функции. Дискриминантные функции для каждого обследуемого из групп 1, 2 и 3 представляют собой систему выражений (1). Подбор коэффициентов β осуществляется встроенными методами пакета STATISTICA 13.0 до достижения условия (2).

Средние значения показателей кровотока в МЦР по данным ВУЗД (M±SD)

Average values of blood flow indicators in the MVB according to HFSU data (M±SD)

Показатель, ед. изм.	Группа 1, n=10	Группа 2, n=8	Группа 3, n=7	Достоверность различий между группами*
Возраст, лет	26,2±7,74	36,0±13,63	31,7±10,5	–
Vs, см/с максимальная линейная систолическая скорость	1,1198±0,2469	1,5074±0,3019	1,8949±0,3143	p ₁₋₂ =0,012818 p ₂₋₃ =0,043345 p ₁₋₃ =0,000997
Vas, см/с средняя линейная систолическая скорость	1,1714±0,3521	0,3231±0,144	0,5906±0,3567	p ₁₋₂ =0,000341 p ₁₋₃ =0,008834
Vm, см/с максимальная линейная средняя скорость	0,7695±0,2097	1,2604±0,2326	1,1743±0,2497	p ₁₋₂ =0,00053 p ₁₋₃ =0,008416
Vam, см/с средняя линейная скорость	0,4069±0,1449	0,1556±0,055	0,1151±0,0707	p ₁₋₂ =0,000730 p ₁₋₃ =0,000636
Vd, см/с максимальная линейная диастолическая скорость	0,3879±0,1219	0,9043±0,1529	0,4186±0,1952	p ₁₋₂ =0,000565 p ₂₋₃ =0,001264
Vad, см/с средняя линейная диастолическая скорость	0,287±0,1725	0,2799±0,1581	0,3446±0,2111	–
Vakd, см/с конечная линейная диастолическая скорость	0,4066±0,1437	0,1754±0,0686	0,1183±0,086	p ₁₋₂ =0,003367 p ₁₋₃ =0,001791
Qs, мл/мин максимальная объемная систолическая скорость	0,5276±0,1164	0,7103±0,1423	0,8930±0,1482	p ₁₋₂ =0,012818 p ₂₋₃ =0,043345 p ₁₋₃ =0,000997
Qas, мл/мин средняя объемная систолическая скорость	0,552±0,1659	0,1522±0,0677	0,2783±0,168	p ₁₋₂ =0,000341 p ₁₋₃ =0,008834
Qam, мл/мин средняя объемная скорость	0,1917±0,0683	0,0734±0,0259	0,0543±0,0334	p ₁₋₂ =0,000730 p ₁₋₃ =0,000636
PI – индекс тонуса сосудов (Гослинга)	1,1490±0,5122	0,4713±0,1082	1,2643±0,1977	p ₁₋₂ =0,003302 p ₂₋₃ =0,001146
RI – индекс сопротивления сосудов (Пурсело).	0,7270±0,1918	0,3937±0,0767	0,7757±0,0981	p ₁₋₂ =0,000922 p ₂₋₃ =0,001065

* – индексы рядом с величиной p обозначают, между какими группами описывает различия приведенная величина.

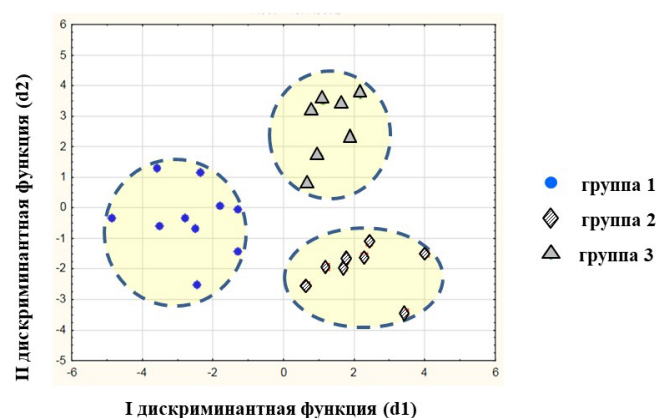


Рис. 1. Отображение результатов разделения на группы на плоскости по I и II дискриминантным функциям

Fig. 1. Results of dividing into groups on the plane according to I and II discriminant functions

$$d_{ik} = \beta_0 + \beta_1 \times X_{1ik} + \beta_2 \times X_{2ik} + \beta_3 \times X_{3ik} + \dots + \beta_{16} \times X_{16ik} + \beta_{17} \times X_{17ik}, \quad (1)$$

где $i=1 \dots 3$; $k=1 \dots n_i$; n_i – число испытуемых, попавших в группу i .

$$B(d)/W(d) \rightarrow \max, \quad (2)$$

где $B(d)$ – межгрупповая матрица рассеяния; $W(d)$ – внутригрупповая матрица рассеяния.

Был использован метод пошагового включения потенциально значимых характеристик в функцию. При этом на каждом шаге добавления характеристики в выражение (1) проводится проверка условия (2) для уточнения коэффициентов β , а также сравнение с помощью алгоритмов MANOVA значимости вновь добавленной характеристики. Если рассчитанные по выражению (1) величины для всех обследуемых статистически значимо не отличались от значений, полученных на предыдущем шаге, то характеристика признавалась незначимой для разделения обследуемых по группам и исключалась из выражения (1).

Таким образом, после составления дискриминантных функций каждый обследуемый был отображен в двухмерном пространстве с координатами d_{1ik} и d_{2ik} (рис. 1).

В новых координатных осях (d_1 , d_2) группы характеризуются центроидами. В данном случае различия между группами 1, 2 и 3 очевидны, полученные центроиды не пересекаются, что свидетельствует о высоком качестве дискриминантных функций.

На основе подобранных дискриминантных функций были сформированы три классификационные функции для групп – формулы (3), (4) и (5), куда вошли только те характеристики,

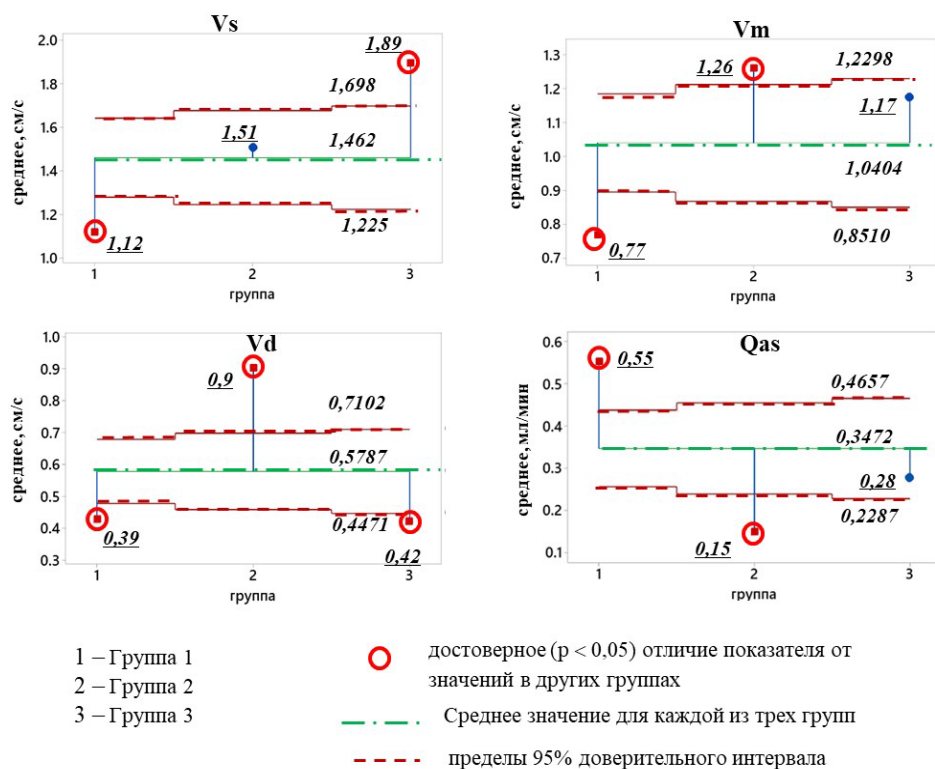


Рис. 2. Диагностическая карта распознавания образов 3 групп

Fig. 2. Diagnostic card of pattern recognition for 3 groups

которые повлияли на разделение по группам. К ним относятся: максимальная линейная систолическая скорость V_s , максимальная линейная средняя скорость V_m , средняя объемная систолическая скорость Q_{as} , максимальная линейная диастолическая скорость V_d .

На основе линейного ДА сформированы классификационные функции по данным ВУЗД, которые представляют собой 3 выражения:

$$Gr1 = 10,8258 \times V_s - 1,3386 \times V_m + 12,8658 \times V_d + 17,4168 \times Q_{as} - 14,0378, \quad (3)$$

$$Gr2 = 17,7063 \times V_s + 1,3355 \times V_m + 33,9117 \times V_d - 11,7763 \times Q_{as} - 29,7795, \quad (4)$$

$$Gr3 = 48,2614 \times V_s - 32,6105 \times V_m + 18,2811 \times V_d - 13,7261 \times Q_{as} - 29,7879. \quad (5)$$

При подстановке значений величин V_s , V_m , V_d и Q_{as} , полученных методом ВУЗД, во все три выражения (3)–(5) следует выбрать максимальное значение из трех. Именно оно будет определять принадлежность к группе 1, 2 или 3.

Проверка качества классификационных функций (3) – (5) путем подстановки значений величин V_s , V_m , V_d и Q_{as} показала высокую точность определения принадлежности к группе 1, 2 или 3. Из 12 показателей кровотока в МЦР, получаемых методом ВУЗД, четыре показателя оказались значимыми маркерами, определяющими принадлежность к одной из групп. На основе однофакторного дисперсионного анализа были построены графики для наглядного представления и распознавания значимых показателей кровотока в МЦР, характерные для каждой из групп.

На рис. 2 представлена диагностическая карта распознавания образов 3 групп, которая складывается из 4 наиболее значимых характеристик кровотока в

МЦР, полученных методом ВУЗД. На графиках представлены границы доверительного интервала с достоверностью 95 % и средние показатели для каждого значимого показателя. Такая диагностическая карта значительно упрощает оценку состояния МЦР благодаря сокращению характеристик с 12 до 4. Визуализация маркеров групп, позволяет без проведения вычислений с вероятностью 95 % отнести вновь обследуемого к одной из трех групп для последующего алгоритма наблюдения.

Так, если в результате проведенного исследования у обследуемого значения будут ниже нижней границы доверительного интервала (V_s ниже 1,225 см/с, V_m ниже 0,851 см/с, V_d ниже 0,4471 см/с, а Q_{as} выше верхней границы доверительного интервала 0,4657 мл/мин), то его показатели будут отнесены к 1-й группе. Для группы 2 будут характерны высокие значения V_m и V_d (выше 1,23 см/с и 0,71 см/с соответственно) при значении Q_{as} ниже 0,229 мл/мин, при этом показатель V_s будет находиться в границах доверительного интервала. Группа 3 характеризуется значениями: V_s выше 1,698 см/с и V_d ниже 0,447 см/с, V_m и Q_{as} в границах доверительного интервала.

Закключение

Классификационные функции являются современной технологией анализа данных, что, по сути, представляет элемент искусственного интеллекта, внедрение которого проводится на современном этапе во всех сферах деятельности.

При рассмотрении данных обследуемых по каждому из звеньев МЦР обращает на себя внимание следующее: во 2-й группе обследуемых отмечаются самые высокие показатели $V_m = 1,2604 \pm 0,2326$ см/с и $V_d = 0,9043 \pm 0,1529$ см/с, которые относятся

к высокому диапазону скорости в артериальном и венозном звеньях МЦР [15], при этом в этой группе самый низкий показатель $Q_{as}=0,1522\pm 0,0677$ мл/мин, который определяет капиллярное кровенаполнение объема ткани. Вероятнее всего, у этих лиц снижен кровоток через капиллярное звено МЦР, и кровоток преимущественно осуществляется через более крупные сосуды (артериолы и вены), тонус которых снижен, при этом возможно и наличие шунтирующего кровотока. Следует отметить, что это самая пожилая группа обследуемых. В первой группе показатели скорости кровотока в артериальном звене ($V_s=1,1198\pm 0,2469$ см/с, $V_m=0,7695\pm 0,2097$ см/с) относятся к диапазону средних скоростей при низкой скорости кровотока в венозном звене ($V_d=0,3879\pm 0,1219$ см/с). В этой группе отмечены достоверно самые высокие показатели ($0,552$ мл/мин) объемного кровенаполнения ткани (Q_{as}) относительно 2 и 3 групп, что указывает на хорошее кровенаполнение капиллярного звена МЦР. Для 3-й группы характерна самая высокая скорость кровотока ($V_s=1,8949\pm 0,3143$ см/с) по артериальному звену МЦР, скорость кровотока в венозном звене ($V_d=0,4186\pm 0,1952$ см/с) ниже границы доверительного интервала, возможно, это указывает на наличие застойных явлений в венозном звене, показатель объемного кровенаполнения ткани ($Q_{as}=0,2783\pm 0,168$ мл/мин) в пределах доверительного интервала.

Математический анализ показателей скорости кровотока в МЦР у практически здоровых обследуемых в покое разделил их на 3 группы, у которых наблюдались различия в особенностях кровотока в системе микроциркуляции. Основными диагностическими критериями явились показатели скорости кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях МЦР.

Обращает на себя внимание 2-я группа обследуемых, у которых кровоток осуществляется через артериолы и вены в обход капиллярного звена МЦР. Это состояние характерно для «синдрома обкрадывания кровотока», которое является признаком ЭД при эссенциальной артериальной гипертензии [21].

В результате исследования с помощью ДА определены наиболее значимые показатели кровотока в МЦР, влияющие на разделение практически здоровых лиц. На их основе создана многомерная математическая модель, состоящая из классификационных функций, которая позволяет оценить состояние системы микроциркуляции.

Такого рода функции, созданные в процессе ДА, используются в рамках клинической медицины для диагностики состояния пациентов по некоторому набору дифференциально-диагностических показателей [22, 23], а также для прогнозирования состояния пациентов при тяжелом течении заболевания [24, 25] и оценки рисков возникновения осложнений.

Следует отметить, что обследуемые, попавшие в разные группы, не различались по показателям ЧСС и АД [15], регистрация которых входит в программу стандартного обследования пациентов.

Для более углубленного понимания состояния сосудов МЦР в различных группах обследуемых необходимо проанализировать показатели динамики

кровотока в различных звеньях МЦР при нагрузочных пробах.

Выводы

1. Показатели кровотока в системе микроциркуляции очень вариабельны и подвержены влиянию множества регуляторных механизмов, что создает технические трудности для выявления маркеров, отражающих начальные проявления сосудистых изменений.

2. Использование методов многомерной статистики позволило определить наиболее значимые показатели кровотока в МЦР, определяемые методом ВУЗД в генеральной совокупности здоровых людей, которые влияют на определение различий в системе микроциркуляции обследуемых. К ним относятся: максимальная линейная систолическая скорость V_s , максимальная линейная средняя скорость V_m , средняя объемная систолическая скорость Q_{as} , максимальная линейная диастолическая скорость V_d .

3. Представленная диагностическая карта распознавания образцов позволяет визуализировать наиболее значимые показатели (маркеры) и с вероятностью 95 %, без проведения вычислений, оценить состояние системы микроциркуляции обследуемых лиц.

Работа выполнена в рамках темы FMFR-2024-0039 ФНИ РАН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. Т. 7, №1. С. 5–19. [Polenov SA. Basic aspects of microcirculation. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2008;7(1): 5-19. (In Russ.)].
2. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л., и др. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине // Медицинский академический журнал. 2017. Т. 17, № 1. С. 7–23. [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Role and methods of endothelial estimation dysfunction in the practical medicine. *Medical academic journal*. 2017;17(1):7-23. (In Russ.)].
3. Benincasa G, Coscioni E, Napoli C. Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention. *Biochemical Pharmacology*. 2022;202:115108. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115108>.
4. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, Al-Omran M, Barbieri M, Sommesse L, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(2):89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.070>.
5. Napoli C, Cacciatore F. Novel pathogenic insights in the primary prevention of cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009;51(6):503-523. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.01.003>.
6. Pepin ME, Schiano C, Miceli M, Benincasa G, Mansueto G, Grimaldi V, et al. The human aortic endothelium undergoes dose-dependent DNA methylation in response to transient hy-

- perglycemia. *Experimental cell research*. 2021;400(2):112485. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112485>.
7. Sommese L, Benincasa G, Lanza M, Sorriento A, Schiano C, Lucchese R, et al. Novel epigenetic-sensitive clinical challenges both in type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(11):1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.012>.
8. Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, Lin S, Tai SC, D'Abreo C, et al. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(26):24824-24838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502115200>.
9. Cracowski JL, Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol*. 2020;10(3):1105-1154. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008>.
10. Бахрамов Р., Норкулова Х., Набиев Б., Жуманазаров Ж. Роль и значение математической статистики в медицине // Евразийский журнал академических исследований. 2022. Т. 2, №13. С. 1615–1619. [Bahramov R, Norkulova H, Nabiev B, ZHumanazarov ZH. The role and significance of mathematical statistics in medicine. *Eurasian Journal of Academic Research*. 2022;2(13):1615-1619. (In Russ.)].
11. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021. 136 с. [Mamaev AN, Kudlaj DA. *Statistical methods in medicine*. Moscow: *Prakticheskaya medicina*, 2021. 136 p. (In Russ.)].
12. Ватьян А. С., Голубев А. А., Гусарова Н. Ф., и др. Интеллектуальная поддержка клинических решений при небольших выборках числа пациентов // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2023. Т. 23, № 3. С. 595–607. [Vatyan AS, Golubev AA, Gussarova NF, et al. Intelligent clinical decision support for small patient datasets. *Nauchno-tehnicheskij vestnik informacionnyh tekhnologij, mekhaniki i optiki*. 2023;23(3):595-607. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2023-23-3-595-607>.
13. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nature medicine*. 2023;29(1):49-58. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>.
14. Баврина А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных // Медицинский альманах. 2021. Т.1, №66. С. 64–73. [Bavrina AP. Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data. *Medicinskij al'manah*. 2021;1(66):64-73. (In Russ.)].
15. Скедина М. А., Ковалева А. А., Носовский А. М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, №4. С. 76–86. [Skedina MA, Kovaleva AA, Nosovskij AM. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(4):76-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86>.
16. Скедина М. А., Ковалёва А. А. Показатели кровотока в различных звеньях микроциркуляторного русла у здоровых людей по данным метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Свидетельство о регистрации базы данных РФ, RU 2024623277. 2024. [Skedina MA, Kovaleva AA. Indicators of blood flow in various parts of the microvasculature bet in healthy people according to the method of high-frequency ultrasound Dopplerography. Russian Federation database registration certificate RU 2024623277. 24 June 2024. (In Russ.)].
17. Тюрин В. В., Щеглов С. Н. Дискриминантный анализ в биологии: монография. Краснодар: Кубанский гос. ун-т., 2015. 126 с. [Tyurin VV, Shcheglov SN. *Diskriminannyj analiz v biologii: monografiya*. Krasnodar: Kubanskij Gos. un-t, 2015. 126 p. (In Russ.)].
18. Токмакова С. И., Куриенкова Е. А., Бондаренко О. В., и др. Оценка микрогемодиализации тканей пародонта на основе применения метода дискриминантного анализа // Институт стоматологии. 2021. Т. 90, №1. С. 62–64. [Tokmakova SI, Kirienkova EA, Bondarenko OV, et al. Evaluation of microhemocirculation of periodontal tissues based on the use of the discriminant analysis method. *Institut stomatologii*. 2021;90(1):62-64. (In Russ.)].
19. Петрищев Н. Н., Васина Е. Ю., Корнеев Н. В., Скедина М. А., Гирина М. Б. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии. СПб.: СП-Минимакс, 2009. 20 с. [Petrishchev N. N., Vasina E. YU., Korneev N. V., Skedina M. A., Girina M. B. *Sposob opredeleniya reaktivnosti sosudov mikrociirkulyatornogo rusla i vazomotornoj funkcii endoteliya s ispol'zovaniem vysokochastotnoj dopplerografii*. St.-Petersburg: SP-Minimax, 2009. 20 p. (In Russ.)].
20. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh program STATISTICA*. Moscow: MediaSfera, 2006. 312 p. (In Russ.)].
21. Королев А. И., Федорович А. А., Горишков А. Ю., Дранкина О. М. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т.19, №2. С. 4–10. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(2):4-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10>.
22. Федоров Д. С., Калюжнин О. В., Афанасьев С. С., и др. Скрининговая диагностика рака кишечника по результатам метаэкспозомного исследования // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, №1. С. 58–64. [Fedorov DS, Kalyuzhin OV, Afanas'yev SS, et al. Screening diagnosis of color cancer according to the results of a metaexposome study. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;29(1):58-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51620/EIB-2024-29-1-58-64>.
23. Статинова Е. А., Кузьменко Н. А., Сохина Е. С., и др. Дифференциально-диагностическая значимость кардиоваскулярных показателей в развитии когнитивных нарушений у больных хронической ишемией мозга // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2023. Т. 56, №4. С. 62–69. [Statinova EA, Kuz'menko NA, Sohina ES, et al. [Differential diagnostic significance of cardiovascular parameters in the development of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal psikiatrii i medicinskoj psilogii*. 2023;56(4):62-69. (In Russ.)].
24. Волчкова Е. В., Тутова О. Н., Кузубова Н. А., и др. Возможности прогнозирования развития летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии // Медицинский Альянс. 2024. Т. 12, №1. С. 12–18. [Volchkova EV, Titova ON, Kuzubova NA, et al. Possibilities of predicting the death development in severe community-acquired pneumonia. *Medical alliance*. 2024;12(1):12-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-12-18>.
25. Ермоленко К. Д. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов кампилобактериоза у детей // Детские инфекции. 2023. Т. 22, №1. С. 14–18. [Ermolenko KD. Possibilities of prediction of campylobacteriosis adverse outcomes in children. *Children infections*. 2023;22(1):14-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-14-18>.

Информация об авторах

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

Ковалева Анна Александровна – научный сотрудник, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия, e-mail: inj.ann@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3697-1007.

Носовский Андрей Максимович – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия, e-mail: nam@imbp.ru, ORCID: 0000-0002-2657-2723.

Authors information

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

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

Nosovskij Andrej M. – Doctor of Sciences in Biology, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: nam@imbp.ru, ORCID: 0000-0002-2657-2723.

УДК 616.379-008.64

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-45-49>

Н. И. ТРОИЦКАЯ, К. Г. ШАПОВАЛОВ

Ассоциация полиморфных маркеров A1298C гена MTHFR с изменениями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

E-mail: troicachita@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.05.25 г.; принята к печати 08.08.25 г.

Резюме

Введение. Сахарный диабет 2 типа занимает лидирующие позиции в структуре заболеваний неинфекционного происхождения в мире. Развитие тяжелых сосудистых осложнений заболевания, к которым относится синдром диабетической стопы, требует сложного лечения и является экономически затратным процессом, сопровождающимся высокой инвалидизацией и смертностью больных. **Цель** – оценить ассоциацию полиморфных маркеров A1298C гена MTHFR с изменениями микроциркуляторного русла при развитии диабетической стопы. **Материалы и методы.** На 1-м этапе исследования у 198 пациентов с неосложненным сахарным диабетом 2 типа и 199 пациентов с диабетической стопой изучали распределение генотипов полиморфизма A1298C гена MTHFR. На 2-м этапе исследования из общих групп больных выделили по 30 человек с сопоставимым в процентном соотношении распределением частот изучаемого полиморфизма как на 1-м этапе, у которых исследовали состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. На 3-м этапе исследования проанализированы показатели микроциркуляции в зависимости от носительства генотипа полиморфизма A1298C гена MTHFR. **Результаты.** У больных с синдромом диабетической стопы, носителей генотипов A/A и A/C, в отдаленной точке выявлено уменьшение временной изменчивости перфузии в 2 и 1,2 раза. Локально у пациентов с изучаемым осложнением сахарного диабета 2 типа и генотипами C/C, A/C отмечается ухудшение общего состояния микроциркуляторного русла в 2 и 2,2 раза. Зарегистрировано снижение вариабельности микрокровотока в точке на 1 пальце стопы при синдроме диабетической стопы с носительством генотипов A/A и A/C в 2 и 1,8 раза. **Заключение.** Носительство разных вариантов генотипов полиморфизма A1298C гена MTHFR ассоциировано с разными путями реализации механизмов нарушения состояния микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, генетический полиморфизм, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляторное русло

Для цитирования: Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г. Ассоциация полиморфных маркеров A1298C гена MTHFR с изменениями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):45–49. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-45-49>.

UDC 616.379-008.64

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-45-49>

N. I. TROITSKAYA, K. G. SHAPOVALOV

Association of Polymorphic Markers A1298C of the MTHFR Gene with Changes in the State of the Microcirculatory Bed in Treatment of Diabetic Foot Syndrome

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

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

E-mail: troicachita@mail.ru

Received 20.05.25; accepted 08.08.25

Summary

Introduction. Type 2 diabetes mellitus occupies a leading position in the structure of non-infectious diseases in the world. The development of severe vascular complications of the disease, including diabetic foot syndrome, requires complex treatment and is an economically costly process accompanied by high disability and mortality of patients. **Objective.** To evaluate the association of polymorphic markers A1298C of the MTHFR gene with changes in the microcirculatory bed during the development of diabetic foot. **Materials and methods.** At the 1st stage of the study, the distribution of genotypes of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene was studied in 198 patients with uncomplicated type 2 diabetes mellitus and 199 patients with diabetic foot. At the 2nd stage of the study, 30 patients with a comparable percentage distribution of the frequencies of the studied polymorphism as at the 1st stage were selected from the general groups of patients, and their microcirculation was examined using laser Doppler flowmetry. At the 3rd stage of the study, microcirculation parameters were analyzed depending

on the carriage of the genotype of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Results.* In patients with diabetic foot syndrome, who are carriers of the A/A and A/C genotypes, a decrease in the temporal variability of perfusion by 2 and 1.2 times was revealed at a remote point. Locally, in patients with the studied complication of type 2 diabetes mellitus and genotypes C/C, A/C, a deterioration in the general condition of the microcirculatory bed by 2 and 2.2 times was noted. A decrease in the variability of microcirculation at a point on the 1st toe in diabetic foot syndrome with carriage of the A/A and A/C genotypes by 2 and 1.8 times was recorded. *Conclusion.* Carriage of different genotype variants of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene is associated with different pathways for the implementation of mechanisms of microcirculatory bed impairment.

Keywords: diabetic foot syndrome, genetic polymorphism, laser Doppler flowmetry, microcirculatory bed

For citation: Troitskaya N. I., Shapovalov K. G. Association of Polymorphic Markers A1298C of the MTHFR Gene with Changes in the State of the Microcirculatory Bed in Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2025;24(3):45–49. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-45-49>.

Введение

По общеизвестным данным, сахарный диабет 2 типа, рост заболеваемости которым сопоставим с масштабом эпидемии входит в группу самых часто встречающихся патологий неинфекционного генеза в мировой практике [1–3]. Развивающиеся сосудистые осложнения заболевания, в том числе и синдрома диабетической стопы, сложно и не всегда эффективно лечатся, и требуют существенных экономических затрат [4]. Частота высоких ампутаций, сопровождающихся высокой послеоперационной смертностью и инвалидизацией пациента, при данном осложнении сахарного диабета в 17–45 раз выше, чем в популяции в целом [3]. Возникновение микроциркуляторных нарушений является одной из причин развития синдрома диабетической стопы [5]. В число многих факторов, играющих существенную роль в патогенезе развития микроангиопатий при развитии сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа, входит и повышение уровня гомоцистеина в крови, в свою очередь, играющее роль в развитии дисфункции эндотелия, снижении биодоступности оксида азота [4–7]. При этом на уровень гомоцистеина в крови существенно влияет фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), выработка которого кодируется геном MTHFR. Наличие полиморфизмов указанного гена снижает активность кодируемого вещества и способствует развитию гипергомоцистеинемии. В связи с вышеизложенным изучение механизмов взаимосвязи носительства генотипов полиморфизма гена MTHFR и состояния микроциркуляции при развитии синдрома диабетической стопы представляет значительный научный интерес.

Цель работы – оценить ассоциацию полиморфных маркеров A1298C гена MTHFR с изменениями микроциркуляторного русла при развитии синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования

Данное исследование носило проспективный характер и было выполнено на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Нами обследовано 2 группы больных с различными вариантами течения – без осложнений и с развитием синдрома диабетической стопы. В первую группу было включено 198 пациентов, во 2 группу – 199 больных.

Критериями включения являлись: наличие сахарного диабета 2 типа, возраст больных от 50 до 75 лет, подписанное добровольное письменное информационное согласие.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $66,1 \pm 7,0$ лет, 2-й группы – $65,4 \pm 6,8$ лет. Стаж заболевания сахарным диабетом 2 типа при синдроме диабетической стопы составил 10 лет, при неосложненном течении – 5,9 лет. Уровень гликированного гемоглобина в группе с диабетической стопой был 8,7 %, при сахарном диабете без изучаемого осложнения – 8,0 %. Исследуемые группы были сопоставимы по сопутствующей патологии.

Сахарный диабет 2 типа у всех обследуемых лиц был подтвержден на основании критериев, указанных в действующих на момент проведения исследования клинических рекомендациях [8].

Исследование имело 3 этапа. На 1-м этапе изучались частота носительства вариантов генотипов полиморфизма A1298C гена MTHFR в обследуемых группах. На 2-м этапе из групп больных с различными вариантами течения сахарного диабета 2 типа было выделено по 30 человек, имеющих одинаковое процентное распределение частоты вариантов генотипов исследуемого полиморфизма гена MTHFR относительно данных, полученных на 1-м этапе исследования, у которых изучалось состояние микроциркуляторного русла. На 3-м этапе изучалось изменение показателей микроциркуляции в обследованных группах больных в зависимости от носительства варианта генотипа полиморфизма A1298C гена MTHFR.

Выделение исследуемого полиморфизма проведено на геномной ДНК, полученной из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Репид» производства ООО «ДНК-Технология» (Москва). Применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Использовались Амплификатор «ДТ-96» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) и наборы реактивов (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Москва). Данное исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Состояние микроциркуляторного русла изучали с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Применялся аппарат ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Исследование выполняли с учетом требований методики. Состояние микроциркуляторного русла изучали в трех точках: отдаленно – в точке на нижней трети предплечья, расположенной по средней линии на 4 см выше шиловидных отростков локтевой и лучевой костей (точка 1), локально – в точках на тыле стопы в 1 межплюсневом промежутке (точка 2) и на подошвенной поверхности 1 пальца стопы (точка 3). Оценивались следующие значения: показатель микро-

Таблица 1

Показатели микроциркуляторного русла в группах больных с различными вариантами течения сахарного диабета (Ме (25-й; 75-й))

Table 1

Indicators of the microcirculatory bed in groups of patients with different variants of the diabetes mellitus course (Me (25th; 75th))

Показатель	Сахарный диабет 2 типа без осложнений (n=30)	Сахарный диабет 2 типа с развитием синдрома диабетической стопы (n=30)	P
Точка 1			
ПМ, пф. ед.	4,9 (3,69; 5,77)	3,59 (2,88; 5,01)	0,031*
σ, пф. ед	1,13 (0,74; 1,47)	0,73 (0,61; 0,97)	0,001*
Ан, пф. ед	0,54 (0,29; 0,68)	0,35 (0,23; 0,52)	0,028*
Ам, пф. ед	0,39 (0,29; 0,62)	0,29 (0,21; 0,43)	0,026*
Ад, пф. ед	0,28 (0,19; 0,42)	0,18 (0,13; 0,26)	0,013*
Ас, пф. ед	0,21 (0,17; 0,29)	0,15 (0,11; 0,25)	0,014*
Точка 2			
ПМ, пф. ед.	3,52 (2,36; 4,23)	1,94 (1,45; 2,88)	0,003*
Kv, %	20,51 (15,69; 32,75)	34,3 (23,61; 62,82)	0,020*
Точка 3			
ПМ, пф. ед.	3,66 (2,79; 4,57)	2,46 (1,94; 3,4)	0,004*
Kv, %	26,62 (16,77; 54,42)	41,36 (26,58; 54,53)	0,007*

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень статистической значимости различий между группами; М – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; Ан – максимальная амплитуда колебаний кровотока в нейрогенном диапазоне; Ам – максимальная амплитуда колебаний кровотока в миогенном диапазоне; Ад – максимальная амплитуда колебаний кровотока в дыхательном диапазоне; Ас – максимальная амплитуда колебаний кровотока в пульсовом диапазоне; полужирным шрифтом выделены значимые результаты.

циркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока (σ), коэффициент вариации (Kv), максимальные амплитуды колебаний кровотока в нейрогенном, миогенном, дыхательном и пульсовом диапазонах (Ан, Ам, Ад, Ас). Указанные значения были представлены в перфузионных единицах (пф. ед.).

Изучаемый полиморфизм A1298C гена MTHFR в группах пациентов оценен на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Для выявления статистической значимости между значениями генотипов исследованного полиморфизма гена MTHFR использовался критерий «хи-квадрат Пирсона». Значимость различий данных определялась с помощью отношения шансов (OR). Статистическая значимость OR интерпретировалась с помощью значений 95 % доверительного интервала (95 % CI). Статистически значимым являлось $p < 0,05$. Для оценки нормальности распределения показателей микроциркуляторного русла применялся критерий Шапиро-Уилка. Полученные результаты представлены медианой и интерквартильным интервалом (Ме (25 %; 75 %)). Показатели в группах сопоставлялись с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот изучаемого полиморфизма гена MTHFR соответствовало равновесию Харди-

Вайнберга. Частота встречаемости генотипа А/А составила 41,4 % у пациентов с неосложненным сахарным диабетом 2 типа и 52,8 % у больных с развитием синдрома диабетической стопы. Генотип А/С полиморфизма A1298C гена MTHFR выявлялся реже в 1,5 раза (45,4 % и 29,1 %) в группе с развитием синдрома диабетической стопы, чем при сахарном диабете без осложнений, что имело статистическую значимость ($\chi^2=11,55$, $p=0,004$). Генотип С/С определялся в 13,2 % при сахарном диабете без осложнения и в 18,1 % при диабетической стопе.

Далее нами выделено по 30 больных из каждой группы, имеющих одинаковую в процентном соотношении частоту распределения генотипов А/А, А/С, С/С полиморфизма A1298C гена MTHFR, как на первом этапе ($\chi^2=0,192$, $p=0,909$, $\chi^2=0,650$, $p=0,723$, $\chi^2=0,05$, $p=0,976$, $\chi^2=0,033$, $p=0,984$). У данных пациентов нами было изучено состояние микроциркуляторного русла в различных точках. В табл. 1 приведены показатели микроциркуляции, имеющие уровень статистической значимости.

Далее были оценены показатели микроциркуляции в группах пациентов относительно частот генотипов полиморфизмов A1298C гена MTHFR, статистически значимые данные представлены в табл. 2.

Установлено, что при генотипах А/А и А/С у больных с развитием синдрома диабетической стопы в точке 1 показатель σ ниже, чем при сахарном диабете

Таблица 2

Значения показателей микроциркуляции у пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета в зависимости от носительства варианта генотипа полиморфизма A1298C гена MTHFR

Table 2

Values of microcirculation indicators in patients with different variants of the diabetes mellitus course depending on the carriage of genotype variant of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene

Показатель	Группа	Генотип			Значение p по критерию Манна–Уитни между генотипами
		A/A	A/C	C/C	
Точка 1					
σ, пф. ед	Сахарный диабет	1,25 (0,73 – 1,48)	0,89 (0,77 – 1,29)	0,98 (0,77 – 1,56)	p ₁ =0,769 p ₂ =1,0 p ₃ =0,684
	Диабетическая стопа	0,62 (0,44 – 0,8) p=0,02	0,78 (0,62 – 0,95) p=0,031	0,68 (0,66 – 0,72) p=0,343	p ₁ =0,196 p ₂ =0,521 p ₃ =0,527
Точка 2					
ПМ, пф. ед.	Сахарный диабет	3,4 (2,29 – 4,32)	3,15 (2,12 – 4,03)	3,8 (3,61 – 4,02)	p ₁ =0,614 p ₂ =0,785 p ₃ =0,35
	Диабетическая стопа	2,61 (1,74 – 4,1) p=0,323	1,58 (1,37 – 2,19) p=0,298	1,92 (1,71 – 2,45) p=0,016	p ₁ =0,084 p ₂ =0,349 p ₃ =0,518
Точка 3					
ПМ, пф. ед.	Сахарный диабет	2,9 (2,44 – 4,07)	4,23 (3,11 – 4,82)	4,46 (4,12 – 4,81)	p ₁ =0,139 p ₂ =0,102 p ₃ =0,412
	Диабетическая стопа	2,51 (2,21 – 3,73) p=0,548	1,89 (1,65 – 2,88) p=0,022	3,08 (2,0 – 3,58) p=0,19	p ₁ =0,155 p ₂ =0,933 p ₃ =0,438

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратическое отклонение колебаний кровотока; p₁ – значимость различий между вариантами генотипа A/A и A/C, p₂ – значимость различий между вариантами генотипа A/A и C/C, p₃ – значимость различий между вариантами генотипа A/A и C/C.

без изучаемого осложнения в 2 и 1,2 раза соответственно (p=0,02, p=0,031).

Уровень ПМ в точке 2 в группе с развитием синдрома диабетической стопы у носителей генотипа C/C полиморфизма A1298C гена MTHFR ниже, чем в группе с сахарным диабетом 2 без осложнения в 2 раза (p=0,016).

По полученным нами данным, в точке 3 уровень ПМ у носителей генотипа A/C в группе больных с развитием синдрома диабетической стопы ниже, чем при сахарном диабете без исследуемого осложнения в 2,2 раза (p=0,022). Зарегистрировано повышение Kv в данной точке у носителей генотипов A/A и A/C полиморфизма A1298C гена MTHFR с развитием синдрома диабетической стопы относительно неосложненного сахарного диабета в 2 и 1,8 раза соответственно.

В литературе нами найдены единичные работы, посвященные взаимосвязи носительства вариантов полиморфизмов различных генов и состояния микроциркуляторного русла при различной патологии. В работе А. П. Власова и др. (2021) исследована взаимосвязь полиморфизма C774T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и изменений микроциркуляции при остром панкреатите. Выявлено, что в ранние сроки заболевания выраженность нарушений состояния микроциркуляторного русла коррелирует со степенью тяжести заболевания. Более значимые

расстройства микроциркуляции выявлены у носителей полиморфизма T774T гена eNOS [10].

В исследованиях Ю. Л. Карповича и др. (2022) изучалась взаимосвязь частоты встречаемости полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR с вазомоторной функцией эндотелия сосудов у пациентов при гипермобильных суставах. По результатам исследования, связи между носительством мутантных аллелей и параметров вазомоторной функции эндотелия в исследуемых группах не выявлено [11].

На наш взгляд, изучение взаимосвязи влияния носительства полиморфизмов генов на изменение состояния микроциркуляторного русла при различной патологии может существенно расширить понимание механизмов патогенеза развития заболеваний. Комплексная оценка индивидуальных генетических и микроциркуляторных параметров человека позволит более полно оценить связь с патогенезом развития заболевания.

Заключение

У пациентов с диабетической стопой с генотипами A/A и A/C полиморфизма A1298C гена MTHFR в точке на предплечье отмечено снижение показателя, характеризующего среднее колебание перфузии. При развитии диабетической стопы в точке на тыле стопы при варианте генотипа C/C зарегистрировано сниже-

ние общего показателя микроциркуляции. Выявленные изменения микроциркуляторного русла при носительстве указанных вариантов генотипа полиморфизма A1298C исследуемого гена свидетельствуют о снижении вариабельности микрокровотока и общем обеднении микроциркуляторного русла. В точке на 1 пальце стопы при развитии диабетической стопы с генотипом A/C полиморфизма A1298C гена MTNFR отмечено снижение показателя общей микроциркуляции и повышение коэффициента вариации, что свидетельствует об снижении венозного оттока из микроциркуляторного русла и развитии нарушений по типу застойной формы.

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 standards

Данное исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.). Все лица, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. / This study complied with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2013) and was approved by the Ethics Committee of the Chita State Medical Academy (Minutes of the meeting No. 74 dated 06.11.2015). All persons who participated in the study signed an informed consent.

Литература / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. №26(2). С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 10th Edition*. 2021. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;40(Suppl 1):S4-S5. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>.
4. Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019 Feb 1;8(2):39-48. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0946>.
5. Воробьев Л. В. Возможности фотоплетизмографии в ранней диагностике диабетической ангиопатии нижних конечностей // Международный эндокринологический журнал. 2017. №3. С. 208–214. [Vorob'ev LV. The possibilities of photoplethysmography in the early diagnosis of diabetic angiopathy of the lower extremities. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2017;3:208-214. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.3.2017.104121>.

6. Рундо А. И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. 2015. №1. С. 97–104. [Rundo AI. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of diabetic foot syndrome. *Novosti khirurgii*. 2015;1: 97-104. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.1.97>.

7. Baszczuk A, Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2014;2(68):579-89. <https://doi.org/10.5604/17322693.1102340>. [Article in Polish].

8. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. 2020. №1. С. 151–163. [Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020;1:151-163. (In Russ.)].

9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. № 1S. С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Vikulova O. K., et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2017;1S:1-121. (In Russ.)]. <https://doi.org/0.14341/DM20171S8>.

10. Власов А. П., Трофимов В. А., Аль-Кубайси А. С., и др. Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена eNOS (C774T) в прогрессировании острого панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. 2021. № 26(2). С. 101–109. [Vlasov AP, Trofimov VA, Al'-Kubaysi AS, et al. Microcirculation disorders in association with eNOS gene polymorphism (C774T) in the progression of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021;26(2):101-109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>.

11. Карпович Д. Л., Пронько Т. П., Карпович Ю. И., Горчакова О. В. Связь полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы с показателями дисфункции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов // Кислород и свободные радикалы. 2022. С. 67–69. [Karpovich DL, Pron'ko TP, Karpovich YuI, Gorchakova OV. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with indicators of endothelial dysfunction in patients with joint hypermobility syndrome. *Kislород i svobodnye radikaly*. 2022:67-69. (In Russ.)].

Информация об авторах

Троицкая Наталья Игоревна – д-р мед. наук, доцент кафедры онкологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: troicachita@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8973-753X.

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176.

Authors information

Troitskaya Natalya I. – MD, Assistant, Associate Professor, Department of Oncology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: troicachita@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8973-753X.

Shapovalov Konstantin G. – MD, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care, Chita, Russia, e-mail: shkg26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-5176.

УДК 616-71

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-50-56>

З. Л. МАЛАХОВА¹, Н. Б. МАРГАРЯНЦ¹, А. В. ТИШКОВ¹,
А. В. МУРАШЕВА^{1, 2}, О. А. ЛАЗОВСКАЯ¹, О. В. ЛУКИНА¹,
Т. Д. ВЛАСОВ¹

Функциональные пробы в повышении эффективности ультразвуковой доплерографии сосудов микроциркуляторного русла в диагностике эндотелиальной функции при сахарном диабете 2 типа

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

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

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

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

E-mail: zinaida.malahova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 19.06.25 г.; принята к печати 08.08.25 г.

Резюме

Введение. Исследования последних десятилетий доказали значимость роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса при различных патологиях и существенно изменили представление о нем, а также показали его ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий, таких как сахарный диабет, атеросклероз, гипертония и многих других. **Цель** – сравнить диагностическую значимость ультразвуковой доплерографии сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) с применением двух нагрузочных проб: ионофореза и окклюзионной пробы у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и группой контроля. **Материалы и методы.** Пациентам с СД 2 типа и контрольным группам выполнялись функциональные тесты: окклюзионная проба и ионофорез раствора ацетилхолина с оценкой реакции сосудов микроциркуляции ультразвуковой доплерографией. **Результаты.** Пациенты в группе СД 2 типа демонстрировали измененную динамику ответа на сосудистую окклюзию, достоверные различия в степени прироста показателей кровотока в МЦР в ответ на окклюзионную пробу наблюдались уже на 2-й минуте после дефляции манжеты ($p < 0,001$), а в группе с ионофорезом ацетилхолина – на 4-й минуте после проведения ионофореза ($p < 0,001$). **Заключение:** обе методики оказались эффективны в диагностике дисфункции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и продемонстрировали высокую воспроизводимость.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, реактивная гиперемия, микроциркуляция, эндотелий

Для цитирования: Малахова З. Л., Маргарянц Н. Б., Тишков А. В., Мурашева А. В., Лазовская О. А., Лукина О. В., Власов Т. Д. Функциональные пробы в повышении эффективности ультразвуковой доплерографии сосудов микроциркуляторного русла в диагностике эндотелиальной функции при сахарном диабете 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025; 24(3): 50–56. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-50-56>.

UDC 616-71

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-50-56>

Z. L. MALAKHOVA¹, N. B. MARGARYANTS¹,
A. V. TISHKOV¹, A. V. MURASHEVA^{1, 2},
O. A. LAZOVSKAYA¹, O. V. LUKINA¹, T. D. VLASOV¹
**Functional Tests for Improving the Effectiveness of Ultrasound
Dopplerography of Microvascular Vessels in Diagnosing
of Endothelial Function in Type 2 Diabetes Mellitus**

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

E-mail: zinaida.malahova@gmail.com

Received 19.06.25; accepted 08.08.25

Summary

Introduction. Researches in recent decades have proved the importance of the endothelium role in regulating vascular tone in various pathologies and have significantly changed the perception of it, having shown its key role in the pathogenesis of a

number of systemic pathologies such as diabetes mellitus, atherosclerosis, hypertension and many others. *Aim.* To compare the diagnostic significance of ultrasound dopplerography of microcirculatory vessels (MCV) using 2 stress tests: iontophoresis and occlusion test in patients with type 2 diabetes mellitus and a control group. *Materials and methods.* Patients with type 2 diabetes and control groups were performed functional tests: occlusion test and iontophoresis of acetylcholine solution, with assessment of microcirculatory vascular response by ultrasound dopplerography. *Results.* Patients in the type 2 diabetes group had altered response dynamics to vascular occlusion, with significant differences in the degree of increase in blood flow indicators in the MCV in response to the occlusion test were observed as early as 2 minutes after cuff deflation ($p < 0.001$), and in the group with acetylcholine iontophoresis, 4 minutes after iontophoresis ($p < 0.001$). *Conclusion.* Both techniques proved to be accurate in diagnosing endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, and demonstrated high reproducibility.

Keywords: endothelial dysfunction, reactive hyperemia, microcirculation, endothelium

For citation: Malakhova Z. L., Margaryants N. B., Tishkov A. V., Murasheva A. V., Lazovskaya O. A., Lukina O. V., Vlasov T. D. Functional Tests for Improving the Effectiveness of Ultrasound Dopplerography of Microvascular Vessels in Diagnosing of Endothelial Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2025;24(3):50–56. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-50-56>.

Введение

Многочисленные клинические и экспериментальные работы подтверждают, что нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации формируются уже на ранних стадиях заболевания, нередко предшествуя манифестации клинических симптомов [1–9]. Дисфункция эндотелия – стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [10]. Современная медицина направлена преимущественно на профилактику заболеваний, поэтому диагностические методики, способные определить доклинические формы патологии, а также вектор лечения и возможности улучшения прогноза заболевания оказываются весьма актуальными. Ранее мы изучали диагностическую эффективность методики поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии. По результатам данного исследования, чувствительность и специфичность этой методики оказались очень невысокими – 69 и 62,5% соответственно, что недостаточно для диагностического теста [11]. Несмотря на широкое применение этой методики в научных публикациях, другие авторы также отмечали ее неэффективность [12]. Более того, даже в классических рекомендациях имеются указания на высокую вариабельность метода и подчеркивается, что для получения достоверных результатов необходима строжайшая стандартизация, которую трудно достичь в обычной клинической практике [13]. Именно поэтому в настоящем исследовании был применен другой, менее операторозависимый, и более воспроизводимый метод – ультразвуковая доплерография сосудов микроциркуляторного русла с функциональными пробами. Проведено сравнение реакции сосудов микроциркуляторного русла кожи предплечья на временную артериальную окклюзию («окклюзионная проба») – поток-зависимая вазодилатация сосудов микроциркуляторного русла (ПЗВД МЦР) и ответ на локальное воздействие (ионофорез) агониста мускариновых рецепторов – ацетилхолина. Оценивались различия этих методик не только у здоровых добровольцев, но и у пациентов с СД 2 типа, так как известно, что при этом заболевании, как правило, развивается дисфункция эндотелия [14–17].

Цель – сравнить диагностическую значимость ультразвуковой доплерографии сосудов микроциркуляторного русла с применением двух нагрузочных

проб: ионофорез и окклюзионная проба у пациентов с СД 2 типа и здоровых добровольцев.

Материалы и методы

Исследование проводилось у мужчин и женщин в возрасте от 41 до 73 лет. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

Определение эндотелий-зависимой вазодилатации осуществлялось при помощи доплерографической оценки параметров кровотока в микроциркуляторном русле кожи середины предплечья, в одной и той же области, с использованием прибора «Минимакс-Допплер-К», модель НБ (Санкт-Петербург, Россия), посредством датчика с частотой излучения 25 МГц, позволяющего измерять кровотоки в ткани до глубины 0,5 см. С помощью прибора оценивались такие характеристики, как линейная (прямое измерение) и объемная скорости по срезу ткани. Исследование выполняли натощак, после 12-часового голодания, в тихом помещении с комнатной температурой. Перед проведением исследования соблюдались условия – за сутки перед его началом исключался прием вазоактивных веществ: кофе, какао, алкогольных напитков, шоколада. Было рекомендовано ограничить физические нагрузки накануне. Для оценки состояния эндотелия провели две серии исследований: с применением окклюзионной пробы и с ионофорезом ацетилхолина.

Серия № 1. Окклюзионная проба. В подгруппу «СД» (количество пациентов $n=22$) были включены пациенты возраста $48,4 \pm 15,3$ лет, страдающие СД и имеющие неудовлетворительный контроль гликемии ($HbA1C$ от 7,5 до 9,0 %) на монотерапии метформином. Спектр препаратов, применяемых пациентами с антигипертензивной целью, был ограничен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики. Гиполипидемическая терапия была представлена группой статинов. Такое ограничение сопутствующей терапии было обусловлено стремлением максимально лимитировать возможные лекарственные влияния на функцию эндотелия. В исследование не были включены пациенты с какими-либо сопутствующими патологиями, кроме ожирения, гипертонической болезни и дислипидемии. Подгруппу «Контроль» (количество пациентов $n=12$) составили здоровые испытуемые в возрасте $47,0 \pm 9,9$ лет, не

Таблица 1

Значения прироста скоростных показателей гемодинамики в микроциркуляции при применении окклюзионной пробы (в процентах к исходному уровню) и их статистические характеристики

Table 1

Values of the increase in the rate of hemodynamic parameters in microcirculation when using the occlusion test (as a percentage of the baseline level) and their statistical characteristics

Время, с	УОСК, %, К	95% ДИ, %	УОСК, %, СД2	95% ДИ, %	р-значение	ROC порог, %	dC	Эффект
0(фон)	100 (0)		100 (0)					
30	153 (38)	22	130 (19)	8	0,044	138	0,8	Большой
60	180 (34)	19	124 (22)	9	<0,001	149	2,0	Очень большой
120	179 (38)	22	112 (10)	4	<0,001	137	2,4	Несомненный
180	176 (41)	23	108 (10)	4	<0,001	127	2,3	Несомненный
240	155 (39)	22	105 (11)	5	0,002	124	1,7	Очень большой
300	137 (29)	16	102 (9)	4	0,004	114	1,6	Очень большой
360	126 (24)	14	100 (7)	3	0,014	116	1,4	Очень большой
420	114 (15)	8	101 (10)	4	0,042	116	1,1	Большой
480	108 (11)	6	101 (10)	4	0,17	100	0,6	Умеренный
540	100 (6)	3	101 (8)	3	0,76	100	-0,1	Очень малый
600	100 (5)	3	98 (7)	3	0,98	100	0,2	Очень малый

Примечание: УОСК – увеличение объемной скорости кровотока; К – группа контроля; эффект – вербальная шкала для стандартизированного эффекта dC по Коэну [20]; dC – размер эффекта по Коэну.

имевшие СД, артериальной гипертензии, дислипидемии или каких-либо других клинически значимых патологий.

Для создания артериальной окклюзии в манжету сфигмоманометра, расположенную на плече, нагнеталось давление 250 мм рт. ст. Длительность периода окклюзии составляла 3 минуты. Исследовали показатели кровотока до начала окклюзии и сразу после снятия манжеты. После устранения окклюзии в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи предплечья ниже места окклюзии развивалась реактивная гиперемия, которая оценивалась доплерографически каждую минуту до момента возврата показателей кровотока к исходным (до проведения пробы). У всех испытуемых кровотоки возвращались к исходным показателям менее чем за 10 минут.

Серия № 2. Проба с ацетилхолином. В подгруппу «СД» (количество пациентов n=60) были включены пациенты в возрасте 58,5±8,5 лет, страдающие СД 2 типа (СД) и имеющие неудовлетворительный контроль гликемии (HbA1C от 7,5 до 9,0 %) на монотерапии метформином. Спектр антигипертензивных препаратов был ограничен теми же группами, как и в серии № 1 данного исследования. Подгруппу «Контроль» (количество пациентов n=14) составили здоровые испытуемые в возрасте 53,6±9,2 лет, не имевшие СД, артериальной гипертензии, дислипидемии или каких-либо других клинически значимых патологий.

В этой серии исследований производилась исходная оценка параметров кровотока микроциркуляторного русла в покое, а затем выполнялся ионофорез области предплечья 0,3 % раствором ацетилхолина (АХ) (Сигма-Алдрич, Швейцария) с помощью при-

бора «ПоТок» (Каскад-ФТО, Россия). Сила тока составляла 0,9 мА, время экспозиции – 1 мин. После выполнения ионофореза АХ ежеминутно измерялись доплеровские параметры кровотока до возвращения кровотока к нормальному уровню (время исследования не превышало 8 минут).

Статистические методы. Расчеты выполнены в программном обеспечении R версии 4.4.2 [18]. Нормальность экспериментальных данных оценивалась тестом Шапиро–Уилка. Статистические сравнения нормально распределенных объемных скоростей кровотока у пациентов в группе контроля и в группе СД производились t-критерием Стьюдента с последующим оцениванием размера эффекта по Коэну. Оценивание диагностической точности исследуемых тестов проведено ROC-анализом с определением оптимальной точки отсечения (значения объемной скорости кровотока) по критерию Юдена. На основе множественного сравнения отличий площадей под ROC-кривой определена оптимальная с точки зрения максимальной z – оценки продолжительность теста при окклюзионной и ацетилхолиновой пробах. Полученные данные представлены в виде изменения средних значений объемной скорости кровотока для группы здоровых добровольцев и группы СД в зависимости от времени и указания значения ROC-порога, а также точечного распределения значений объемных скоростей каждого из пациентов в группах в оптимальный (при максимальном значении критерия) момент времени при максимальной чувствительности и специфичности. ROC-анализ позволяет оценить пригодность и диагностическую эффективность выбранной методики.

Таблица 2

Значения прироста скоростных показателей гемодинамики в микроциркуляции при применении пробы с ацетилхолином (в процентах к исходному уровню) и их статистические характеристики

Table 2

Values of the increase in the rate of hemodynamic parameters in microcirculation when using the acetylcholine test (as a percentage of the baseline level) and their statistical characteristics

Время, с	УОСК, %, К	95% ДИ, %	УОСК, %, СД2	95% ДИ, %	р-значение	ROC порог, %	dC	Эффект
0(фон)	100							
60	130(37)	19	134(49)	12	0,77	106	-0,1	очень малый
120	187(68)	36	144(76)	19	0,06	175	0,6	умеренный
180	202(82)	43	132(36)	9	< 0,001	141	1,1	большой
240	256(70)	37	126(42)	11	< 0,001	144	2,2	несомненный
300	206(69)	36	118(28)	7	< 0,001	134	1,7	очень большой
360	162(73)	38	119(61)	15	0,03	121	0,6	средний
420	132(23)	12	109(27)	7	< 0,01	112	0,9	большой
480	109(12)	6	101(17)	4	0,13	101	0,5	средний

Примечание: УОСК – увеличение объемной скорости кровотока; К – группа контроля; эффект – вербальная шкала для стандартизированного эффекта dC по Коэну [20]; dC – размер эффекта по Коэну.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании мы применили ROC-анализ для сравнительной оценки точности доплерографического исследования при АХ-индуцированной эндотелий-зависимой вазодилатации и реактивной гиперемии сосудов микроциркуляторного русла в диагностике дисфункции эндотелия у пациентов с СД и у здоровых испытуемых. Целью ROC-анализа стало определение величины относительного приращения объемной скорости кровотока, ниже которых располагаются значения, характерные только для пациентов с эндотелиальной дисфункцией (ЭД). На рис. 1 представлены значения относительного приращения по отношению к исходному значению объемной скорости кровотока МЦР. Первоначально с помощью программного пакета R проводился ROC-анализ данных доплерографической оценки кровотока МЦР при окклюзионном тесте и тесте с ионофорезом раствора АХ с оценкой параметров чувствительности и специфичности. Используя пакет OptimalCutpoints [19], по критерию Юдена, исходя из требований максимальной чувствительности и специфичности теста в каждой временной точке регистрации данных, мы определяли пороговое значение относительного приращения Qas для данной пробы. Так, например, в точке «30 сек» при окклюзионной пробе сумма значений чувствительности и специфичности достигает максимального значения=1,427 при пороговом значении относительного приращения Qas=138% , при этом чувствительность теста составила 70% , а его специфичность 73%. Далее по такому принципу мы определили пороговые значения для остальных точек (30 сек, 1 мин ... 10 мин) для обоих нагрузочных тестов.

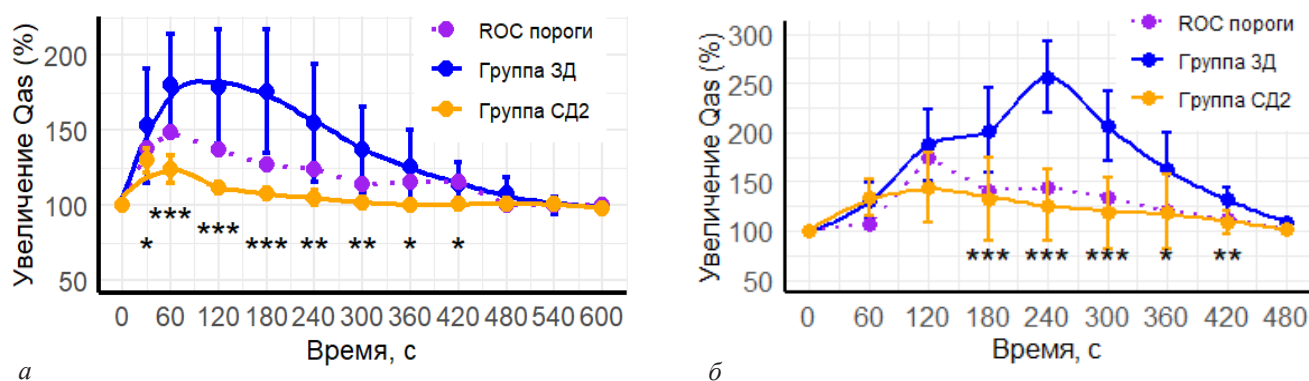
1. Результаты исследования доплерографической оценки кровотока при применении окклюзионного теста. Мы оценивали доплерографические показатели кровотока в покое и после выполнения окклюзионной пробы через 30 сек, 1,2...10 минут.

В табл. 1 приведены значения среднего значения Qas с величиной среднего квадратичного отклонения (СКО) и границами 95% доверительного интервала в фоновом состоянии и в пробе с временной окклюзией плечевой артерии для двух сравниваемых групп. Указано р-значение с оценкой размера эффекта по Коэну, а также вычисленное пороговое значение увеличения относительной скорости кровотока.

Таким образом, мы обнаружили что пациенты, страдающие СД, имеют измененную динамику ответа на сосудистую окклюзию. Достоверные различия в степени прироста показателей кровотока в МЦР между группами «СД» и «контроль» наблюдались уже на 2-й минуте после дефляции манжеты ($p<0,001$), при этом чувствительность и специфичность равны 1. В группе пациентов с СД отмечалось достоверное снижение амплитуды реакции микрососудов по сравнению с группой контроля. Для оценки размера эффекта применялся коэффициент d Коэна, который также показал максимальное значение на 2-й минуте.

2. Результаты исследования доплерографической оценки кровотока предплечья при ионофорезе раствора ацетилхолина. Результаты, полученные при проведении этой пробы, мы проанализировали по тем же критериям, как и при окклюзионной пробе. В табл. 2 приведены значения среднего значения Qas для двух сравниваемых групп и их статистические характеристики.

При определении выраженности ЭД с помощью доплерографической оценки АХ теста мы обнаружили что зависимость Qas от времени статистически значимо отличалась для двух групп в интервале времени после действия ацетилхолина. Достоверные различия в степени прироста показателей кровотока в МЦР между группами «СД» и «контроль» наблюдались на 4-й минуте после проведения ионофореза ($p<0,001$), при этом чувствительность достигла максимального значения 0,8, а специфичность – 1.



а

б

Рис. 1. Относительное приращение объемной скорости кровотока Qas при применении двух различных стимулов: а – окклюзии плечевой артерии; б – ионофорез ацетилхолина и ROC-пороги; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Fig. 1. Relative increment of the volumetric blood flow velocity Qas when using two different stimuli: а – brachial artery occlusion; б – acetylcholine iontophoresis and ROC thresholds; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$

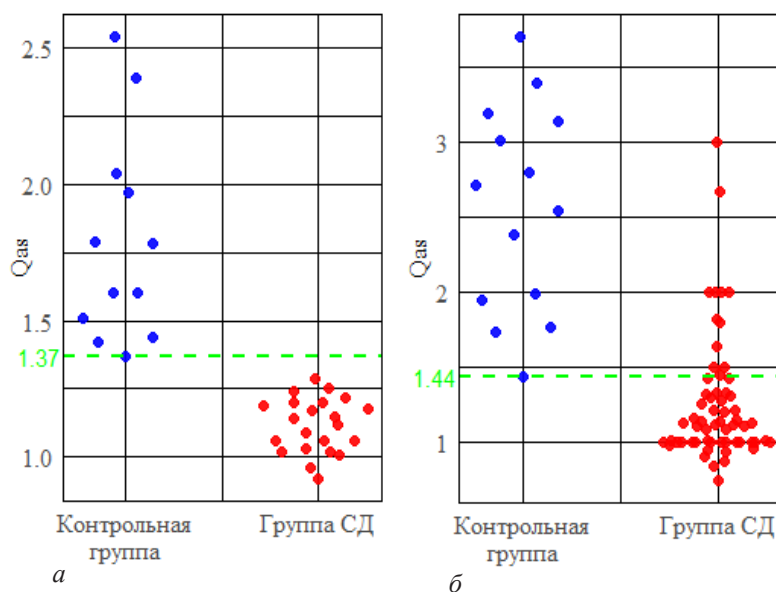


Рис. 2. Точечное распределение пациентов по группам и соответствующее каждому пациенту значение диагностического параметра Qas: а – окклюзионная проба; б – проба с ионофорезом раствора ацетилхолина

Fig. 2. Point distribution of patients by groups and the corresponding value of the diagnostic parameter Qas for each patient: а – occlusal test; б – test with acetylcholine solution iontophoresis

В группе пациентов с СД отмечалось достоверное снижение амплитуды реакции микрососудов по сравнению с группой контроля. Для оценки размера эффекта применялся коэффициент d Коэна, который также показал максимальное значение на 4-й минуте.

Анализируя полученные данные поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) сосудов микроциркуляции, применив ROC-анализ, мы определили значения ПЗВД для сосудов микроциркуляторного русла, типичные для здоровых возрастных испытуемых. Начиная с 30 секунды мы получили значения, выше которых показатели можно отнести к нормальным. Меньшие значения свидетельствуют о наличии у испытуемых дисфункции эндотелия.

ROC-анализ данных показал высокую диагностическую ценность обоих тестов. При сравнении двух тестов мы увидели, что на 4-й минуте при ацетилхолиновой пробе методика продемонстрировала максимальное значение чувствительности и специфичности, а окклюзионная проба – уже на 2-й минуте.

Таким образом, полученные в ходе нашего исследования данные свидетельствуют о наличии у всех пациентов с СД 2 типа дисфункции эндотелия. В исследуемой методике оба стимула (и ионофорез ацетилхолина, и временная окклюзия) оказались одинаково информативны в подтверждении эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа, хотя окклюзионный тест продемонстрировал большую чувствительность (рис. 2). При проведении «окклюзионного теста» уже на 2-й минуте наблюдались достоверные различия в показателях кровотока между здоровыми испытуемыми и пациентами с СД, тогда как при проведении ацетилхолиновой пробы – только на 4-й минуте. У всех пациентов, страдающих СД 2 типа, регистрировались статистически значимые отличия снижения прироста кровотока по сравнению с группой контроля при проведении окклюзионной пробы и ионофорезе ацетилхолина, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия у пациентов с СД2 типа. При сравнении чувствительности доплерографических методов с применением двух различных

стимулов – временной артериальной окклюзии и локального ионофореза ацетилхолина – отмечается высокая степень воспроизводимости обеих методик для исследования вазомоторной функции эндотелия. Обе методики относительно просты, не требуют от исследователя длительного обучения и в равной степени могут быть рекомендованы для исследования состояния эндотелия при сахарном диабете 2 типа.

Выводы

Измерение поток-зависимой вазодилатации, а также ацетилхолин-зависимой вазодилатации микрососудов являются информативными и точными методиками, которые выявляют эндотелиальную дисфункцию у всех больных СД 2 типа без ложно-отрицательного результата.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Покровская Е. В., Шестакова Е. А., Шестакова М. В. Эндотелиальная дисфункция у лиц с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа: оценка специфических маркеров // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 5. С. 439–445. [Pokrovskaya EV, Shestakova EA, Shestakova MV. Endothelial dysfunction in individuals with obesity in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus: assessment of specific markers. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):439-445. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13088>.
2. Babik B, Peták F, Agócs S, Blaskovics I, Alács E, Bodó K, et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis. // *Orv Hetil*. 2018;159(33):1335-1345. (In Hung.). <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>.
3. Capellini VK, Celotto AC, Baldo CF, Olivon VC, Viaro F, Rodrigues AJ, et al. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(4):526-544. <https://doi.org/10.2174/157016110791330834>.
4. Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport // *Biochem Soc Trans*. 2021;49(1):313-325. <https://doi.org/10.1042/BST20200611>.
5. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130(5):963-974. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703393>.
6. Marfella R, Sardu C, Balestrieri ML, Siniscalchi M, Minicucci F, Signoriello G, et al. Effects of incretin treatment on cardiovascular outcomes in diabetic STEMI-patients with culprit obstructive and multivessel non obstructive-coronary-stenosis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018;10:1-11. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0304-3>.
7. Gero D. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. In book: *Endothelial dysfunction - old concepts and new challenges* / ed. by Lenasi H. London: Intechopen, 2018. P. 179-210. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71433>.
8. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;17(1): 121. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>.
9. Shi Y, Vanhoute PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-449. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>.
10. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 2. С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(2):76-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84>.
11. Малахова З. Л., Амосов В. И., Власов Т. Д. Плюсы и минусы поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии // Клиническая патофизиология. 2024. Т. 30, № S2. С. 78. [Malakhova ZL, Amosov VI, Vlasov TD. Pros and cons of flow-dependent vasodilation of the brachial artery. *Clinical Pathophysiology*. 2024;30(S2):78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2076.0804>.
12. Хрипун И. А., Моргунов М. Н., Воробьев С. В., и др. Новый критерий ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у мужчин // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 7. С. 642–647. [Khripun IA, Morgunov MN, Vorobiev SV, et al. A new criterion for the early diagnosis of endothelial dysfunction in men. *Clinical Medicine*. 2017;95(7):642-647. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-7-642-647>.
13. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-265. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01746-6).
14. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12): 1527-1532. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32>.
15. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2000;49(6):1615-1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>.
16. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2006;113(15):1888-1904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213>.
17. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*. 2007;28(5):463-491. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0006>.
18. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. <https://www.R-project.org/>.
19. Lopez-Raton M, Rodriguez-Alvarez MX, Cadarso-Suarez C, Gude-Sampedro F. OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *J Stat Softw*. 2014;61(8):1-36. <https://doi.org/10.18637/jss.v061.i08>.
20. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. *J Mod Appl Stat Methods*. 2009;8(2):597-599. <https://doi.org/10.22237/jmasm/1257035100>.

Информация об авторах

Зинаида Леонидовна Малахова – врач отделения ультразвуковой диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zinaida.malahova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2062-290X.

Никита Борисович Маргарянц – канд. техн. наук, доцент кафедры физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nikita.optic@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3867-3618.

Тишков Артем Валерьевич – канд. физ.-мат. наук, доцент, зав. кафедрой физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: artem.tishkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4282-8717.

Мурашева Анна Владимировна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: annasimanenkova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3300-1280.

Лазовская Ольга Александровна – ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olazovskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7115-7123.

Лукина Ольга Васильевна – д-р мед. наук, доцент, и. о. зав. кафедрой рентгенологии и радиационной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: griluk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0882-2936.

Тимур Дмитриевич Власов – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Malakhova Zinaida L. – Sonographer, Department of Ultrasound Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zinaida.malahova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2062-290X.

Margaryants Nikita B. – Candidate (PhD) of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Physics, Mathematics and Informatics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nikita.optic@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3867-3618.

Tishkov Artem V. – Candidate (PhD) of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Physics, Mathematics, and Informatics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: artem.tishkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4282-8717.

Murasheva Anna V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Senior Researcher, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg; Assistant, Faculty Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: annasimanenkova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3300-1280.

Lazovskaya Olga A. – Assistant Lecturer, GP (Family Medicine) Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: olazovskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7115-7123.

Lukina Olga V. – MD, Associate Professor, Acting Head, Radiology and Radiation Medicine Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: griluk@yandex.ru, ORCID: 00000002-0882-2936.

Vlasov Timur D. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru., ORCID: 0000-0002-6951-7599.

М. С. БАЛЕЕВ¹, Е. Б. КИСЕЛЕВА¹, О. Г. СКИПЕНКО²,
С. Ю. СЛЕПНЕВ³, Е. Л. БЕДЕРИНА¹, М. А. СИРОТКИНА¹,
Н. Д. ГЛАДКОВА¹, М. Г. РЯБКОВ¹

Морфофункциональное состояние тонкой кишки в остром периоде спинальной травмы: ранние нарушения микроциркуляции и пути их коррекции (экспериментальное исследование)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Нижний Новгород, Россия

603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

E-mail: baleev_ms@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.02.25 г.; принята к печати 13.06.25 г.

Резюме

Введение. Одной из важных систем, которая требует пристального внимания у пациентов с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ), является желудочно-кишечный тракт. Развитие спинального шока приводит к резкому падению артериального давления, к нарушению спланхнического кровообращения и, как следствие, к ишемическому поражению кишечника, его парезу, нарушению всасывания питательных веществ, кахексии. Активная внутрикишечная терапия позволяет улучшить результаты лечения таких пациентов. **Цель.** В эксперименте установить изменения интрамурального кровоснабжения стенки тонкой кишки в остром периоде травматического поражения спинного мозга и влияния на него повышенного внутрикишечного давления. **Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на крысах-самцах с массой тела 215–315 г (n=20), у которых моделировали травму спинного мозга. Мониторинг интрамурального сосудистого русла тонкой кишки проводили с помощью оптической когерентной ангиографии (ОКА): на первом этапе эксперимента – до моделирования травмы, через 3 часа и спустя 24 часа; на втором этапе эксперимента – через 24 часа после травмы и далее при нагнетании физиологического раствора (0,9 % NaCl) в просвет кишки с разным давлением. **Результаты.** Повреждение спинного мозга приводит к уменьшению общей плотности сосудистой сети уже через 3 часа после травмы в сравнении с интактной кишкой и статистически значимо прогрессирует к истечению 24 часов. Введение физиологического раствора в просвет тонкой кишки спустя 24 часа после моделирования спинальной травмы, при давлении 7 см вод. ст., приводит к появлению части ранее исчезнувших кровеносных сосудов малого диаметра. **Заключение.** Интрамуральная микроциркуляция тонкой кишки, по данным ОКА, в остром периоде спинальной травмы характеризуется снижением общей плотности сосудистой сети. Дозированное нагнетание физиологического раствора в просвет тонкой кишки в 7 см вод. ст. приводит к увеличению плотности сосудистой сети, приближая показатели к исходным.

Ключевые слова: спинальная травма, микроциркуляция, тонкая кишка, оптическая когерентная ангиография, внутрикишечное давление

Для цитирования: Балеев М. С., Киселева Е. Б., Скипенко О. Г., Слепнев С. Ю., Бедерина Е. Л., Сироткина М. А., Гладкова Н. Д., Рябков М. Г. Морфофункциональное состояние тонкой кишки в остром периоде спинальной травмы: ранние нарушения микроциркуляции и пути их коррекции (экспериментальное исследование). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):57–65. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-57-65>.

M. S. BALEEV¹, E. B. KISELEVA¹, O. G. SKIPENKO²,
S. Yu. SLEPNEV³, E. L. BEDERINA¹, M. A. SIROTKINA¹,
N. D. GLADKOVA¹, M. G. RYABKOV¹

Morphofunctional State of the Small Intestine in the Acute Period of Spinal Injury: Early Microcirculation Disorders and Ways of their Correction (Experimental Study)

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

10/1, Minina i Pozharskogo sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603005

Association of hepatopancreatobiliary surgeons of the CIS countries

City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

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

E-mail: baleev_ms@mail.ru

Received 17.02.25; accepted 13.06.25

Summary

Introduction. One of the important systems that requires close attention in patients with traumatic spinal cord disease (TSCD) is the gastrointestinal tract. The development of spinal shock leads to a sharp drop in blood pressure, to disruption of splanchnic blood circulation and, as a consequence, to ischemic damage to the intestine, its paresis, disruption of nutrient absorption, and cachexia. Active intrainstestinal therapy can improve the treatment results of such patients. **Objective.** In the experiment, to determine changes in the intramural blood supply to the small intestinal wall in the acute period of traumatic damage to the spinal cord and the effect of increased intrainstestinal pressure on it. **Materials and methods.** The experimental study was performed on male rats weighing 215–315 g (n=20), with spinal cord injury modeled. The intramural vascular bed of the small intestine was monitored using optical coherence angiography (OCA): at the first stage of the experiment — before modeling the injury, after 3 hours and after 24 hours; at the second stage of the experiment, 24 hours after the injury and then with the injection of physiological solution (0.9% NaCl) into the intestinal lumen at different pressures. **Results.** Spinal cord injury results in a decrease in the overall density of the vascular network within 3 hours after injury compared to the intact intestine and statistically significantly progresses by the end of 24 hours. The introduction of a physiological solution into the lumen of the small intestine 24 hours after spinal injury modeling, at a pressure of 7 cm, results in the reappearance of some of the small-diameter blood vessels that had previously disappeared. **Conclusion.** According to the OCA data, intramural microcirculation of the small intestine in the acute period of spinal injury is characterized by a decrease in the overall density of the vascular network. Dosed injection of physiological solution into the lumen of the small intestine at 7 cm of H₂O leads to an increase in the density of the vascular network, bringing the indicators closer to the original ones.

Keywords: spinal injury, microcirculation, small intestine, optical coherence tomography angiography, intestinal pressure

For citation: Baleev M. S., Kiseleva E. B., Skipenko O. G., Slepnev S. Yu., Bederina E. L., Sirotkina M. A., Gladkova N. D., Ryabkov M. G. Morphofunctional State of the Small Intestine in the Acute Period of Spinal Injury: Early Microcirculation Disorders and Ways of their Correction (Experimental Study). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(3):57–65. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-57-65>.

Введение

Лечение пациентов с травматической болезнью спинного мозга является сложной задачей, решение которой требует мультидисциплинарного подхода, с вовлечением специалистов различного профиля. Прогноз многих пациентов, перенесших травму спинного мозга, принято считать «сомнительным», и подобные сомнения обоснованы стабильно высоким уровнем летальности, который составляет 20 % в раннем и 40 % в позднем травматическом периоде [1]. Указанные цифры обусловлены различными факторами, и к одному из решающих относят энтеральную недостаточность, прогрессия которой является ранней причиной более поздних осложнений. Так, известно, что острый период травмы характеризуется катаболической направленностью обмена веществ, подобные явления обусловлены

перфузионным дисбалансом в самой кишечной стенке [2]. На сегодняшний день известны механические и медикаментозные методы коррекции микроциркуляторного русла кишки при различной патологии органов брюшной полости. Так, в качестве механического воздействия широко используются методики магнитной и селективной резонансной электростимуляции желудочно-кишечного тракта [3, 4]. Также с положительной стороны себя зарекомендовал энтеральный лаваж озонированной водой, который, по мнению М. К. Абдулжалилова, способствует повышению уровня микроциркуляции тонкой кишки на 49,3 %, а pO₂ – на 15,3 % [5]. Однако часть авторов считают, что активное внедрение в практику указанных методов не оправдывает возложенных на них надежд, поэтому предпочтение в этом вопросе отдается медикаментозным препаратам [6].

Так, в качестве энтеральной антигипоксанта и селективной терапии используют внутривенное введение 0,9 % раствора хлорида натрия и аскорбиновой кислоты из расчета 10–20 мл/кг [5]. Многочисленные экспериментальные исследования доказывают эффективность таких препаратов, как: симвастатин, тетраметилпирозин, лефлуномид, пальмитолэтиленамид, ремифентанил, аминолазароид, пентоксифиллин и простагландин E1, эритропоэтин, фенэтиловый эфир кофеиновой кислоты, L-аргинин и аprotинин, проантоцианидин, цитофлавин, лептин, которые оказывает стимулирующее действие на выработку оксида азота, ингибирующих агрегацию тромбоцитов, обеспечивающих вазодилатацию, повышая при этом количество секреторных и снижая число апоптотических клеток в слизистой оболочке тонкой кишки [7–9]. Также в работе Д. А. Басараба отмечается возможность сохранения росткового слоя ворсинок кишки и ускоренное восстановление слизистой оболочки при ее ишемическом повреждении благодаря применению полифункционального препарата с газотранспортными функциями перфторана [10]. Лучшие результаты относительно перечисленных препаратов в вопросе улучшения интрамуральной микроциркуляции тонкой кишки, по мнению многих научных коллективов авторов, показало внутривенное введение 1 % раствора серотонина адипината, разведенного на 5,0–10,0 мл. 0,9 % физиологического раствора в дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела, а дополнительное его введение в корень брыжейки усиливает эффект системного применения в виде повышения скорости кровотока, насыщения тканей кислородом [9, 11, 12]. Вместе с тем сложность рутинного использования препаратов заключается в патогенетическом обосновании каждого из них при той или иной катастрофе брюшной полости, приводящей к микроциркуляторному дисбалансу кишечной стенки [13].

Стоит отметить, что нарушение микроциркуляторного русла кишки в свете ее деиннервации является малоизученной темой, поэтому для определения роли перфузии у пациентов с травмой спинного мозга, прежде всего, необходим более точный метод визуализации интрамуральных сосудов в режиме реального времени. Перспективным методом для решения этой задачи является оптическая когерентная ангиография – ОКА [14]. Известно, что активность механочувствительных структур подавляется под действием ишемии тканей, что в свою очередь неизбежно приводит к нарушению тканевого метаболизма, потенциалом для его коррекции могут явиться знания о должном воздействии на интрамуральные баро- и хеморецепторы тонкой кишки, обеспечивающие функцию собственной метасимпатической нервной системы кишки, осуществляющие довольно сложные местные висцеральные рефлексy [15, 20].

Таким образом, разработка перспективных алгоритмов коррекции острой неокклюзивной ишемии кишки в остром периоде спинальной травмы является ключевым компонентом в предотвращении энтеральной недостаточности и, как следствие, снижения ряда других отдаленных хирургических осложнений у данной группы пациентов.

Цель исследования – в эксперименте установить изменения интрамурального кровоснабжения стенки тонкой кишки в остром периоде травматического поражения спинного мозга и влияние на него повышенного внутрикишечного давления.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на лабораторных животных – крысах линии Wistar (самцы, массой от 230 до 285 г, n=20). Содержание животных в сертифицированном виварии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и исследовательская работа проводились в соответствии с международными правилами Guide for the Care and Use of Laboratory Animals и отвечали требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 г. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 12 от 5 августа 2022 г.

Лабораторные животные находились в равных условиях, за 6 часов до начала эксперимента каждое животное помещалось в отдельную клетку размерами 160 см², при этом параметры микроклимата в виварии соответствовали общепринятым нормам, где температура воздуха составляла 20–22 °С, относительная влажность воздуха – 50–60 %, освещение – 50 лк., количество воздуха – 1,40 куб. м/час/гол., скорость движения воздуха – 0,2 м/с. В целях чистоты эксперимента и исключения воздействия питательных веществ на микроциркуляторное русло кишечной стенки при внутрипросветном и мембранном пищеварении, с одной стороны, и влияния тонкокишечных хеморецепторов – с другой, все животные имели общие условия содержания в виде ограничения в пище за 6 часов до операции и голода на всем протяжении эксперимента, с сохранением свободного доступа к воде в межоперационном периоде [16]. Кроме того, в целях сохранения водно-электролитного баланса и снижения болевого синдрома животные получали инфузионную (теплый 0,9 % NaCl подкожно в объеме, равном 2 мл/100 г) и обезболивающую (Кетопрофен 2 мл в/м) терапию сразу после нанесения спинальной травмы и после выхода лабораторных животных из наркоза во второй подгруппе и группе [17]. Оперативные вмешательства в ходе эксперимента проводили под общим обезболиванием смесью растворов 3,5 % тилетамина гидрохлорида, золазепам и 2 % ксилазина гидрохлорида (в объеме, пропорциональном массе тела), которые вводили внутривентрально. Длительность анестезии зависела от этапа эксперимента и в среднем составила 240 [233,4; 254,2] минут.

Экспериментальное исследование состояло из двух этапов. Первый этап включал моделирование спинальной травмы, получение с помощью ОКА данных интрамурального кровоснабжения тонкой кишки до и на разных временных точках после нанесения травмы: десять животных исследовали до и спустя 3 часа после травмы (при этом животные находились на термостатном столике с автоматическим поддержанием температуры на уровне 37,5 °С, что соответствует средней температуре тела крысы

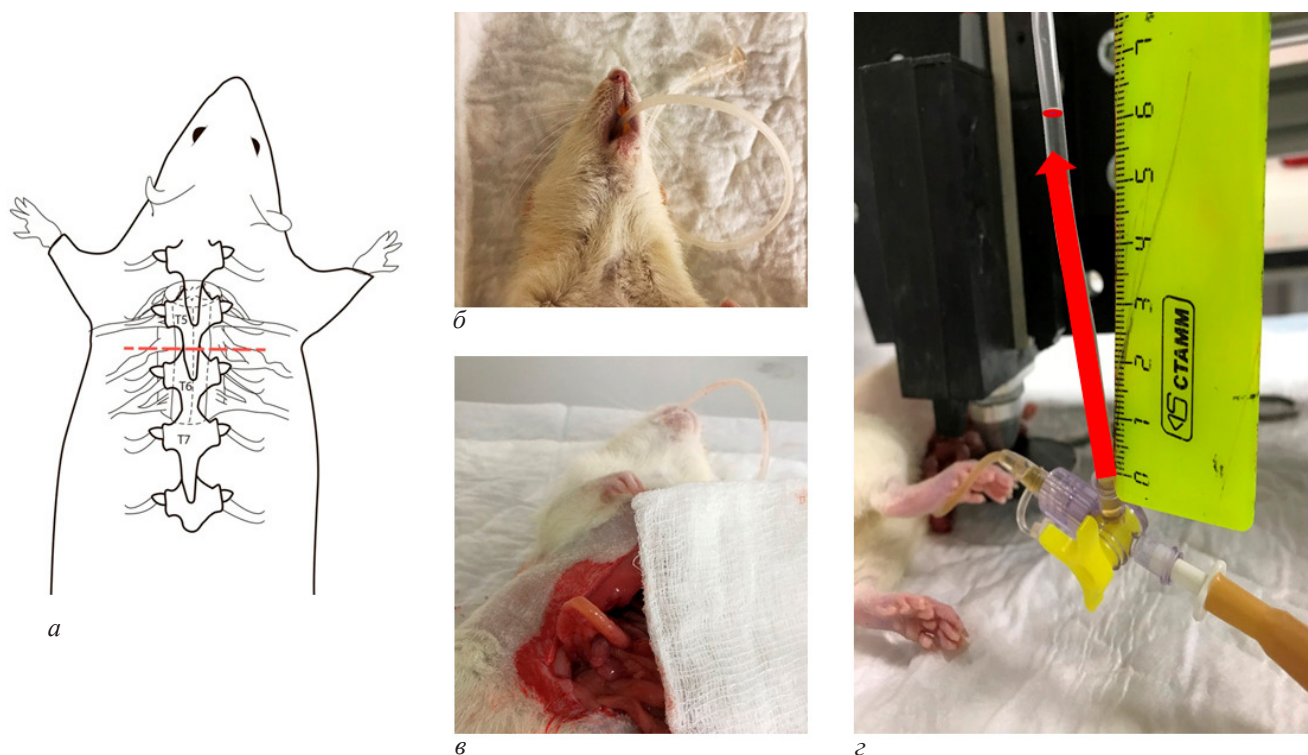


Рис. 1. Схема нанесения спинальной травмы (а), интубация тонкой кишки назоинтестинальным зондом (б–в), дозированное нагнетание (0,9 % NaCl) в просвет тонкой кишки и динамическая оценка интрамурального сосудистого русла с помощью ОКА (г)
 Fig. 1. Scheme of spinal trauma (a), intubation of the small intestine with a nasointestinal tube (б–в), a section of the small intestine brought out into the laparotomy wound (в), dosed injection of physiological solution (0.9 % NaCl) into the lumen of the small intestine and dynamic assessment of the intramural vascular bed using OCA (г)

в норме), пять животных – только через 24 часа после травмы, чтобы исключить дополнительную травматизацию тканей кишки и искажение получаемых данных. Второй этап проведен у 5 животных, он включал моделирование спинальной травмы, получение ОКА данных интрамурального кровоснабжения тонкой кишки через 24 часа после травмы и в ответ на введение в просвет кишки физиологического раствора под разным давлением (1, 4, 7, 10, 14 см вод. ст.).

Всем животным выполняли срединную лапаротомию длиной до 3 см, выбирали и выводили в рану участок тонкой кишки длиной 5–7 см, локализованный на 18–20 см дистальнее связки Трейтца и записывали ОКА-изображения сосудистого русла стенки тонкой кишки со стороны серозной оболочки. Моделирование спинальной травмы добивались путем полного пересечения спинного мозга на уровне Th₅–Th₆-позвонков после ламинэктомии. После получения ОКА-данных животных выводили из эксперимента передозировкой миорелаксанта, исследованные участки тонкой кишки забирали для гистологической оценки.

На втором этапе эксперимента животным осуществляли интубирование тонкой кишки назоинтестинальным зондом с последующим дозированным (в диапазоне от 1 до 14 см вод. ст.) нагнетанием физиологического раствора (0,9 % NaCl) температурой 37,5 °C и динамической ОКА-оценкой интрамурального сосудистого русла (рис. 1).

Динамику кровоснабжения стенки тонкой кишки проводили в стандартизированных условиях – температура и влажность объекта поддерживались постоянными на протяжении всего эксперимента. Показатели

микроциркуляции регистрировали *in vivo* с помощью технологии оптической когерентной ангиографии (ОКА), реализованной в спектральном многофункциональном оптическом когерентном томографе (ОКТ), разработанном в Институте прикладной физики РАН (г. Нижний Новгород). Метод основан на регистрации обратно рассеянного низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм и мощностью 2 мВт. Продольное разрешение составляет 10 мкм, разрешение по глубине – 15 мкм, глубина сканирования в воздухе – 1,7 мм, скорость сканирования – 20 000 А-сканов в секунду. ОКТ-устройство оснащено гибким волоконно-оптическим зондом, который заканчивается торцевым съемным объективом с внешним диаметром 8 мм. Режим ОКА основан на анализе вариации спекловой картины ОКТ-сигнала и позволяет визуализировать кровеносные сосуды, включая капилляры, с функционирующим кровотоком. Построение одного ОКА-изображения размером 2,4×2,4 мм составляет 26 секунд [18, 19].

При анализе ОКА-изображений выполняли их визуальную и количественную оценку. Визуальная оценка заключалась в сравнении вида сети кровеносных сосудов в норме и после моделирования спинальной травмы, при этом обращали внимание на выпадение капилляров, образующих яркий фон между крупными кровеносными сосудами, а также на исчезновение сосудов более крупного диаметра. С помощью количественного анализа ОКА-изображений рассчитывались два показателя плотности сосудистой сети (mean density), значения выражались в долях единиц – д. е. [14]. Расчеты проведены

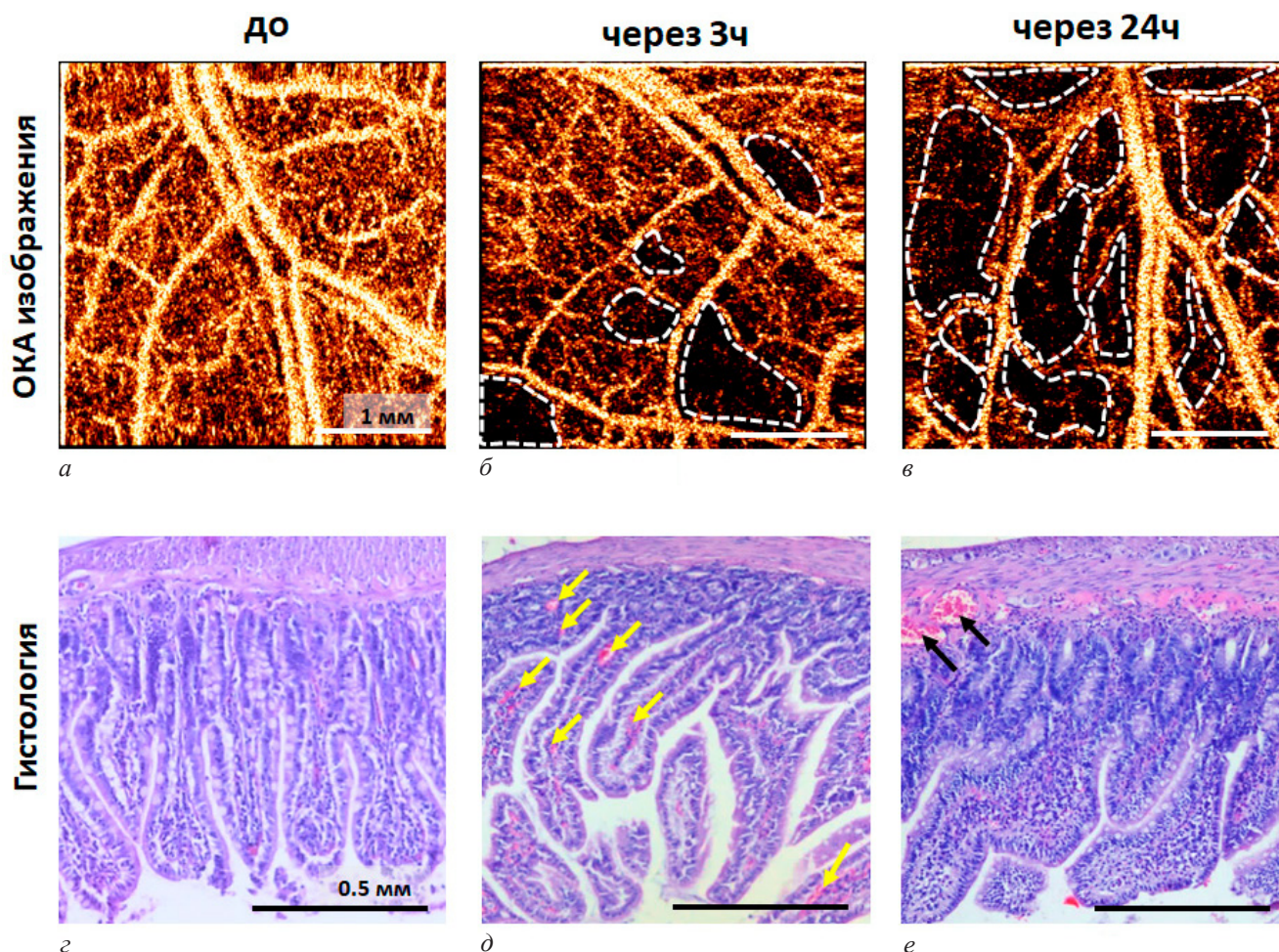


Рис. 2. Репрезентативные ОКА-изображения интрамуральной сети кровеносных сосудов до спинальной травмы (а), через 3 (б) и 24 часа после спинальной травмы (в) и соответствующие гистологические изображения (z–e)

Fig. 2. Representative OCA images of the intramural blood vessel network before spinal injury (a), 3 (b) and 24 hours after spinal injury (v) and the corresponding histological images (z–e)

с помощью оригинальной программы, написанной в математической среде Anaconda 4.3.1 (Python 3.6 version). Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics. 20. Оценку статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку вычисляли по критерию Манна–Уитни для непараметрических выборок. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_2]$, где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль, n – объем анализируемой подгруппы, p – величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

На 1-м этапе эксперимента изучено влияние травмы спинного мозга на микроциркуляцию тонкой кишки в разные сроки после ее нанесения. Показано, что через 3 часа после травмы на ОКА-изображениях появляются аваскулярные области, где кровеносные сосуды не визуализируются (рис. 2, б – белые пунтирные области), при этом показатель общей плотности сосудистой сети имел тенденцию к снижению и составил 0,318 [0,282; 0,336] д. е. по сравнению с интактной кишкой, где значения были 0,338 [0,328; 0,342] д. е. (рис. 3, а). Через 24 часа после травмы на ОКА-изображениях наблюдалось исчезновение боль-

шей части кровеносных сосудов (рис. 2, в), значения общей плотности сосудистой сети еще больше снижались относительно нормы и составили 0,293 [0,279; 0,315] д. е. ($p=0,001$) (рис. 3, а).

Такое существенное снижение показателя произошло за счет выключения из кровотока прекапиллярного звена после нанесения травмы спинного мозга: в первые часы после травмы на ОКА-изображениях частично исчезают кровеносные сосуды малого диаметра – капилляры и артериолы/венулы (рис. 2, б); через 24 часа их количество еще больше уменьшается (рис. 2, в), и плотность сосудов малого диаметра ($d \leq 60$ мкм) статистически значимо снижается до 0,208 [0,195; 0,212] д. е. по сравнению с функционирующими сосудами того же диаметра до моделирования травмы 0,224 [0,220; 0,226] д. е. ($p=0,001$) (рис. 3, б). В гистологических препаратах стенки тонкой кишки через 3 часа после травмы в единичных капиллярах наблюдаются легкие расстройства кровообращения: полнокровие и стаз эритроцитов (рис. 2, д, желтые стрелки); через 24 часа после травмы в слизистой оболочке наблюдается выраженное диффузное воспаление и острые расстройства кровообращения во всех слоях кишечной стенки (рис. 2, е, черные стрелки).

На 2-м этапе эксперимента изучено влияние нагнетания физиологического раствора в просвет

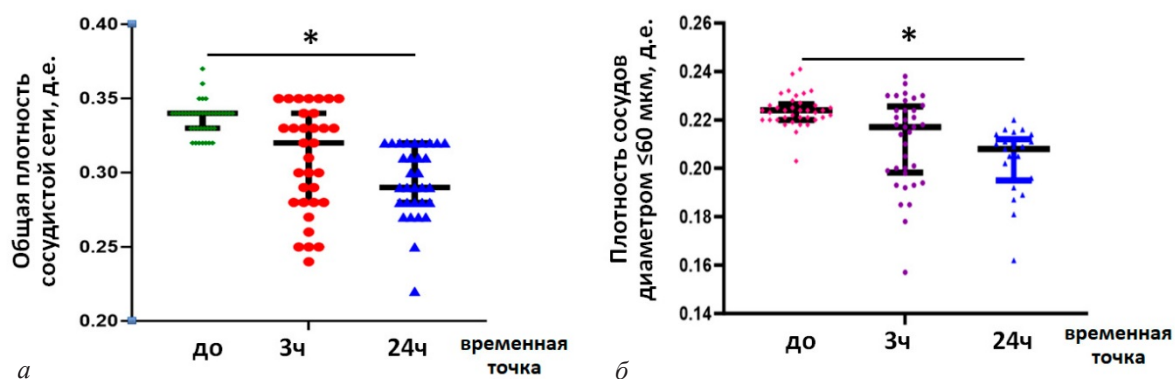


Рис. 3. Динамика показателя общей плотности сосудистой сети (а) и отдельно сосудов малого диаметра ($d \leq 60$ мкм) (б) стенки тонкой кишки до и в различные временные промежутки после травмы спинного мозга
Fig. 3. Dynamics of the general density of the vascular network (а) and separately of small-diameter vessels ($d \leq 60$ μm) (б) of the small intestinal wall before and at different time intervals after spinal cord injury

Параметры ОКА-изображений тонкой кишки при спинальной травме в исследуемых группах

Parameters of OCA images of the small intestine in spinal trauma in the study groups

Группа, n-кол-во ОКА-изображений	Параметры ОКА-изображений	
	общая плотность сосудистой сети, д. е. Ме [Q1; Q3]	плотность сосудов малого диаметра, д. е. ($d \leq 60$ мкм), Ме [Q1; Q3]
До травмы (n=30)	0,338 [0,328; 0,342]	0,224 [0,220; 0,226]
Через 3 ч после травмы (n=30)	0,318 [0,282; 0,336]	0,217 [0,198; 0,224]
Через 24 ч после травмы, взятие гистологии (n=15)	0,293 [0,279; 0,315]*	0,208 [0,195; 0,212]*
Через 24 ч после травмы с последующим введением 0,9 % физиологического раствора (n=15)	0,281 [0,278; 0,282]	0,207 [0,199; 0,208]*
1 см вод. ст. (n=5)	0,291 [0,283; 0,291]	0,217 [0,215; 0,217]
4 см вод. ст. (n=5)	0,298 [0,294; 0,299]	0,222 [0,220; 0,224]
7 см вод. ст. (n=5)	0,314 [0,306; 0,316]	0,231 [0,229; 0,232]
10 см вод. ст. (n=5)	0,280 [0,277; 0,288]	0,219 [0,203; 0,219]
14 см вод. ст. (n=5)	0,263 [0,260; 0,272]	0,208 [0,203; 0,208]

* – статистически значимые отличия от группы «до травмы» (критерий Манна–Уитни, $p=0,001$).

тонкой кишки на микроциркуляцию кишечной стенки. В случае положительного эффекта от воздействия физиологического раствора на интрамуральные баро- и хеморецепторы ожидалось восстановление сеток кровеносных сосудов – появление на ОКА-изображениях спазмированных после нанесения травмы кровеносных сосудов, на время выпавших из кровообращения.

Для данного исследования выбрана группа крыс через 24 часа после травмы, что обусловлено более выраженными расстройствами интестинальной микроциркуляции (по данным ОКА первого этапа эксперимента). Отметим, что до введения физиологического раствора общая плотность сосудистой сети у пяти животных, которые выбраны случайным образом для последующего введения физиологического раствора в просвет тонкой кишки, статистически значимо не отличалась от этого же показателя, рассчитанного у других пяти животных, которых выводили на временной точке 24 часа (0,281 [0,278; 0,282] д. е. и 0,293 [0,279; 0,315] д. е., $p>0,05$).

Результаты показали, что дозированное введение физиологического раствора в просвет тонкой кишки изменяло количество визуализируемых с помощью ОКА кровеносных сосудов в зависимости от давления в просвете кишки, что подтверждено вычислением общей плотности кровеносных сосудов и плотностью сосудов малого диаметра ($d \leq 60$ мкм) (таблица).

На рис. 4 представлена характерная тенденция изменения микроциркуляторного русла при повышении внутрипросветного давления: при увеличении давления в просвете кишки от 1 до 7 см вод. ст. количество наблюдаемых на ОКА-изображениях функционирующих кровеносных сосудов (рис. 4, а–г) и, соответственно, рассчитанная общая плотность сосудистой сети увеличивается с 0,291 [0,283; 0,291] д. е. до 0,314 [0,306; 0,316] д. е., что приближается к нормальным показателям микроциркуляции кишки до травмы – 0,338 [0,328; 0,342] д. е. (рис. 4, б–г, ж) по сравнению с состоянием сосудистого русла спустя 24 часа после травмы спинного мозга 0,281 [0,278; 0,282] д. е. (рис. 4, а, ж). Дальнейшее повышение

После введения 0,9% NaCl под разным давлением, см вод. ст.

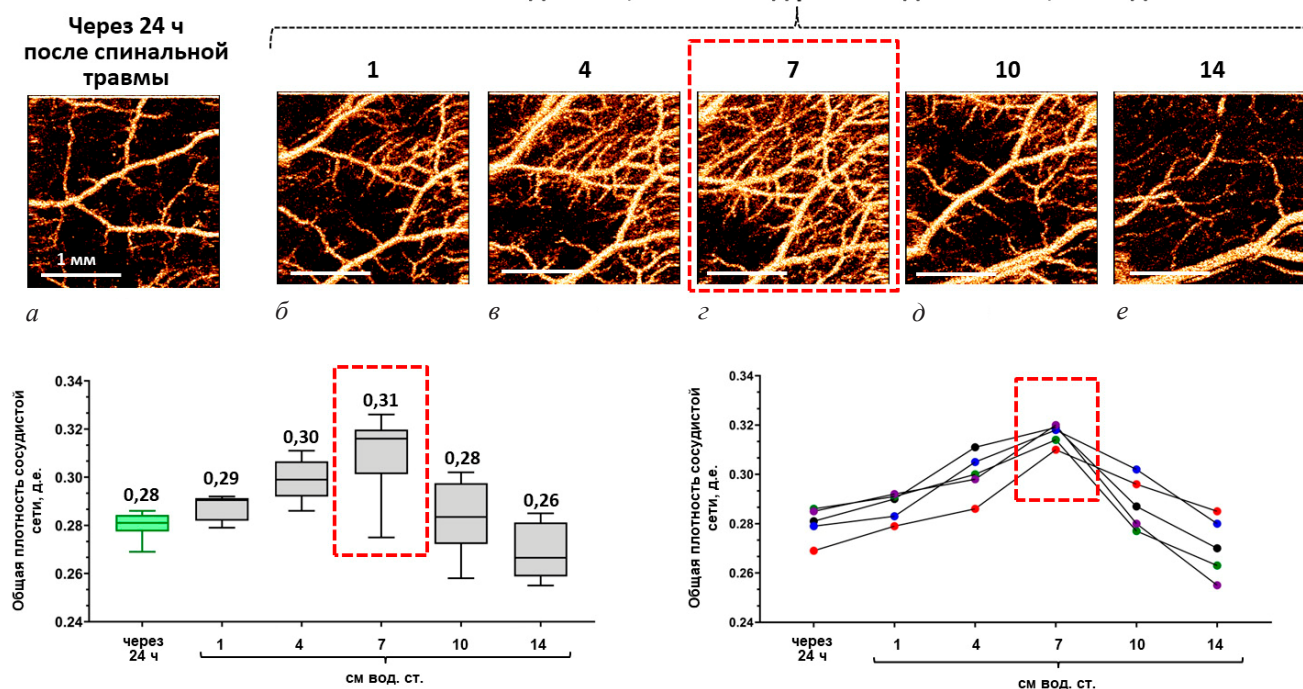


Рис. 4. Динамический ОКА-мониторинг микроциркуляции тонкой кишки крыс после введения физиологического раствора в просвет кишки под разным давлением. ОКА-изображения до введения физиологического раствора (состояние через 24 ч после нанесения спинальной травмы) (а) и при введении физиологического раствора под давлением 1 (б), 4 (в), 7 (г), 10 (д) и 14 см вод. ст. (е). Диаграммы медианных значений плотности кровеносных сосудов в исследуемых группах (ж–з)

Fig. 4. Dynamic OCA monitoring of the microcirculation of the small intestine of rats after the introduction of a physiological solution into the intestinal lumen under different pressures. OCA images before the introduction of a physiological solution (condition 24 hours after the spinal injury) (a) and after the introduction of a physiological solution under a pressure of 1 (b), 4 (v), 7 (g), 10 (d) and 14 cm of water (e). Diagrams of the median values of the density of blood vessels in the study groups (ж–з)

давления до 10 и 14 см вод. ст. приводит к резкому уменьшению количества видимых на ОКА-изображениях кровеносных сосудов в исследуемой группе (рис. 4, д, е); значения общей плотности сосудистой сети снижаются – это наблюдается как по медианным значениям группы в целом (рис. 4, ж), так и у каждого лабораторного животного в частности (рис. 4, з).

В данной работе было установлено, что острый период спинальной травмы характеризуется угнетением интрамурального сосудистого русла тонкой кишки. С течением времени наблюдается прогрессия интрамуральной дисфункции в виде уменьшения плотности сосудистой сети: так, спустя 3 часа после травмы данный показатель составил 0,318 [0,282; 0,336] д. е. относительно нормы – 0,338 [0,328; 0,342] д. е., однако статистической значимости не имел. Попарное сравнение данных ОКА в группах «через 24 часа после травмы» и «до травмы» показало статистически значимое снижение средней плотности сосудистой сети до 0,293 [0,279; 0,315] д. е. ($p=0,001$). Подобное явление обусловлено прогрессией спинального шока, с одной стороны, и патологической реакцией интрамуральных нервных сплетений – с другой.

Повышение внутрикишечного давления до 7 см вод. ст. статистически увеличивает показатели общей плотности сосудистой сети до 0,316 [0,314; 0,318] д. е., которые стремятся к показателям нормы 0,338 [0,328; 0,342] д. е. (таблица). На сегодняшний день существуют данные, подтверждающие клиническую значимость механо- и хеморецепторов желу-

дочно-кишечного тракта в регуляции двигательной активности кишечника [15, 20], однако прямой зависимости интрамурального сосудистого русла от внутрикишечного давления на фоне острой денервации кишки в современной мировой литературе описано не было.

Дальнейшее повышение внутрикишечного давления до 10 и 14 см вод. ст., наоборот, приводит к резкому снижению плотности сосудистой сети, что, на наш взгляд, связано с пережатием кровеносных сосудов из-за чрезмерного давления на кишечную стенку.

Заключение

Впервые с помощью прижизненного бесконтрастного метода – оптической когерентной ангиографии – проведено экспериментальное исследование динамики интрамурального микроциркуляторного русла в тканях тонкой кишки при нанесении спинальной травмы. Показано, что острый период спинальной травмы сопровождается нарушением гемодинамики в толще кишечной стенки: легкие расстройства кровообращения в виде локального исчезновения капиллярной сети, наблюдаемые через 3 часа и через 24 часа, перерастают в более серьезные нарушения микроциркуляции с выпадением из кровообращения большей части артериол и венул. Выраженность патологических процессов изменяется на фоне повышения внутрикишечного давления посредством увеличения объема жидкости в просвете кишки, его оптимальным уровнем является 7 см вод. ст.

Выводы

Наряду с известными механическими и медикаментозными методами коррекции перфузии кишечной стенки поддержание внутрикишечного давления на уровне 7 см вод. ст. улучшает интрамуральную микроциркуляцию тонкой кишки при ее центральной денервации, что в конечном счете позволит сократить перфузионные нарушения в стенке кишки, сохранит жизнеспособность слизистой оболочки кишечника, обеспечит должное всасывание питательных веществ при дальнейшей терапии, а следовательно, снизит риски отдаленных хирургических осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарность / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 19-75-10096-п. / The work was supported by the Russian Science Foundation, project No. 19-75-10096-p.

Литература / References

1. Sadeghi-Naini M, Youseffard M, Ghodsi Z, Azarhomayoun A, Kermanian F, Golpayegani M, et al. In-hospital mortality rate in subaxial cervical spinal cord injury patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023;198(2):69-74. <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05720-5>.
2. Балеев М. С., Рябков М. Г., Перльмуттер О. А., и др. Лабораторные признаки энтеральной недостаточности – предикторы пролежней при травматической болезни спинного мозга // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021. Т. 14, №2. С. 112–118. [Baleev MS, Ryabkov MG, Perlmutter OA, et al. Laboratory Signs of Enteric Failure - Predictors of Pressure Ulcers in Traumatic Spinal Cord Disease. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2021;14(2):112-118. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2021-14-2-112-118>.
3. Халидов О. Х. Комбинация резонансной электро-стимуляции, серотонинергических средств и энтерального лаважа в комплексной коррекции внутрибрюшной гипертензии и пареза кишечника при тяжелом остром панкреатите // Высотехнологическая медицина. 2018. №. 1. С. 23–34. [Khalidov OKh. Combination of resonant electrical stimulation, serotonergic agents and enteral lavage in complex correction of intra-abdominal hypertension and intestinal paresis in severe acute pancreatitis // *High-tech medicine*. 2018;12(1):23-34. (In Russ.)].
4. Евсеев М. А., Фомин В. С., Никитин В. Е. Патогенетические аспекты развития синдрома энтеральной недостаточности в послеоперационном периоде // Анналы хирургии. 2018. Т. 23, №. 1. С. 5–13. [Evseev MA, Fomin VS, Nikitin VE. Pathogenetic aspects of the development of enteral insufficiency syndrome in the postoperative period // *Annals of Surgery*. 2018; 23(1):5-13. (In Russ.)].
5. Абдулжалилов М. К. Эффективность энтеральной антигипоксантажной и селективной терапии кишечного анастомоза при лечении острой тонкокишечной непроходимости // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018. №. 4. С. 15–20. [Abdulzhililov MK. Efficiency of enteral antihypoxic and selective therapy of intestinal anastomosis in the treatment of acute small intestinal obstruction // *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2018;(4):5-20. (In Russ.)].
6. Higa OH. Protective effects of ascorbic acid pretreatment in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury: a histomorphometric study. *Clinics*. 2007;(3):315-320. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322007000300017>.
7. Sizlan A. Proanthocyanidin protects intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury. *World J. Surg.* 2009;33(7):1384-1391. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0011-9>.
8. Tóth Š, Pekárová T, Varga J, Tóth Š, Tomečková V, Gál P, et al. Intravenous administration of tetramethylpyrazine reduces intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *Am. J. Chin. Med.* 2013; 41(4):817-829. <https://doi.org/10.1142/S0192415X13500559>.
9. Widgerow AD. Ischemia-reperfusion injury: influencing the microcirculatory and cellular environment. *Ann. Plast. Surg.* 2014;72(2):253-260. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31825c089c>.
10. Басараб Д. А. Микроциркуляторные эффекты перфторана на модели острой интестинальной ишемии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 2, №2. С. 67–75. [Basarab DA. Microcirculatory effects of perfluorane on the model of acute intestinal ischemia. *Regional circulation and microcirculation*. 2013;2(2):67-75. (In Russ.)].
11. Шур В. Ю. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // Фундаментальные исследования. 2014. №7 –3. С. 621–629. [Shur VYu. Serotonin: biological properties and prospects for clinical use. *Fundamental research*. 2014. 7(3):621-629. (In Russ.)].
12. Магомедов М. А. Патогенетическое обоснование и опыт применения серотонина адипината в комплексной терапии функциональной кишечной непроходимости в хирургической практике // Клинический разбор в общей медицине. 2022. №6. С. 70–76. [Magomedov MA. Pathogenetic substantiation and experience of using serotonin adipate in complex therapy of functional intestinal obstruction in surgical practice. *Clinical analysis in general medicine*. 2022;6:70-76. (In Russ.)].
13. Ayididaer A. Post-treatment with yiqifumai injection and its main ingredients attenuates lipopolysaccharide-induced microvascular disturbance in mesentery and ileum. *Microcirculation*. 2021;28(4):e12680. <https://doi.org/10.1111/micc.12680>.
14. Kiseleva E, Ryabkov M, Baleev M, Bederina E, Shilyagin P, Moiseev A, et al. Prospects of intraoperative multimodal OCT application in patients with acute mesenteric ischemia. *Diagnostics. Special Issue "Multimodal Optical Coherence Tomography in Diagnostics and Treatment Monitoring of Human Diseases"*. 2021;11(4):705:1-23. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040705>.
15. Dowling LR, Strazzari MR, Keely S, Kaiko GE. Enteric nervous system and intestinal epithelial regulation of the gut-brain axis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):513-522. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.015>.
16. Fedoniuk LY, Lomakina YV, Bilyk YO. Assessment of laboratory animal functional status: modern methodological approaches for conducting biomedical research. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;51(5):569-574. <https://doi.org/10.36740/Merkur202305118>.
17. Yu G, Zhou X. Gender difference in the pharmacokinetics and metabolism of VX-548 in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2024;45(2):107-114. <https://doi.org/10.1002/bdd.2387>.
18. Matveev LA, Zaitsev VY, Gelikonov GV, Matveyev AL, Moiseev AA, Ksenofontov SY, et al. Hybrid M-mode-like OCT imaging of three-dimensional microvasculature in vivo using reference-free processing of complex valued B-scans. *Opt Lett*. 2015;40(7):1472-1475. <https://doi.org/10.1364/OL.40.001472>.
19. Moiseev A, Ksenofontov S, Gorozhantseva M, Shakhova N, Sirotkina M, Kiseleva E, et al. Real time OCT-based

angiography device with hand-held probe for everyday clinical use. *J Biophotonics* 2018;11:e201700292. <https://doi.org/10.1002/jbio.201700292>.

20. Шульпекова Ю. О. Механо- и хеморецепторы толстой кишки и возможности лекарственного воздействия на них // *РМЖ*. 2013. Т. 21, №. 13. С. 714–718. [Shulpekova Yu O. Mechano and chemoreceptors of the large intestine and the possibility of medicinal effects on them. *Russian medical journal*. 2013;21(13):714-718. (In Russ.)].

Информация об авторах

Балеев Михаил Сергеевич – канд. мед. наук, хирург-консультант, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: baleev_ms@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6943-9757.

Киселева Елена Борисовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: kiseleva84@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4769-417X.

Скипенко Олег Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, e-mail: oskipenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4192-9620.

Слепнев Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, зав. отделением гнойной хирургии, Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: sergeyslepnev@gmail.ru, ORCID: 0000-0001-6943-9757.

Бедерина Евгения Львовна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: genacrok@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5368-8396.

Сироткина Марина Александровна – канд. биол. наук, директор Научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: sirotkina_m@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4665-8292.

Гладкова Наталья Дороевевна – д-р мед. наук, профессор, зав. научной лабораторией, Приволжский исследовательский

медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: natalia.gladkova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8386-7157.

Рябков Максим Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9555-190X.

Authors information

Baleev Mikhail S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Consulting Surgeon, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: baleev_ms@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6943-9757.

Kiseleva Elena B. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Senior Researcher, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: kiseleva84@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4769-417X.

Skipenko Oleg G. – MD, Professor, Hepato-Pancreato-Biliary Association of CIS, e-mail: oskipenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4192-9620.

Slepnev Sergey Yu. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, Purulent Surgery Department L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia, e-mail: sergeyslepnev@gmail.ru, ORCID: 0000-0001-6943-9757.

Bederina Evgeniya L. – Pathologist, Pathological Anatomy Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: genacrok@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5368-8396.

Sirotkina Marina A. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Director, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: sirotkina_m@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4665-8292.

Gladkova Natalia D. – MD, Professor, Head, Scientific Laboratory, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: natalia.gladkova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8386-7157.

Ryabkov Maxim G. – MD, Professor, Leading Researcher, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9555-190X.

УДК 616-005.3; 616-08-035

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-66-75>

А. Р. ХАСАНОВ¹, К. П. ГОЛОВКО¹, Е. К. ГАВРИЛОВ¹,
А. В. КОСУЛИН², А. С. БУНТОВСКАЯ¹, Е. И. КОРЕШОВА¹,
Р. И. ГЛУШАКОВ¹

Регулирование ангиогенеза при ранении артерий конечности (экспериментальное исследование)

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

194044, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

194100, Россия, Санкт-Петербург, улица Литовская, 2

E-mail: gavrilo_v_evgeny@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.25 г.; принята к печати 13.06.25 г.

Резюме

Введение. В современном вооруженном конфликте в структуре боевой хирургической патологии повреждения конечностей имеют высокий удельный вес. При этом повреждения артерий конечности часто сопровождаются массивным наружным кровотечением и/или острой ишемией, что является одной из основных причин летального исхода. Представляется перспективным применение адъювантной лечебной стимуляции ангиогенеза при боевой сосудистой патологии. **Цель.** Исследовать влияние и динамику регуляции ангиогенеза и определить роль VEGF в патогенезе повреждений артерий конечности на экспериментальной модели острой ишемии задней конечности (ОИЗК) у лабораторных животных. **Материалы и методы.** Выполнены отработка экспериментальной модели острой ишемии задней конечности (ОИЗК), динамическое наблюдение и оценка влияния лекарственно индуцированного ангиогенеза и системного введения антиангиогенных антител у лабораторных животных (кролики-самцы породы Белый Великан) одной партии массой 3673 ± 113 г. ($n=36$). **Результаты.** В группе Ia (лекарственно индуцированный ангиогенез) отмечается длительная положительная динамика выживаемости до 24 суток экспериментального исследования в отличие от остальных 3 групп. Данные выживаемости в группе Ia имеют корреляционную связь с количественным определением VEGF в сыворотке крови, которая к 30-м суткам составляет $87,08 \pm 2,44$ пг/мл ($p < 0,001$). К 30-м суткам экспериментального исследования уровень перфузии тканей после лигирования бедренной артерии составил $81,75 \pm 4,2$ % ($p < 0,05$). **Выводы.** Генные и клеточные технологии могут стать одним из важнейших методов восстановления перфузии в ишемизированных тканях за счет формирования и роста микрососудистой сети, что впоследствии существенно снизит количество выполняемых ампутаций и улучшит конечный результат лечения при данной патологии. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности адъювантной стимуляции ангиогенеза, что также отразилось на выживаемости лабораторных животных.

Ключевые слова: ранение артерий конечностей; острая ишемия конечности; повреждения сосудов конечностей; ангиогенез; vascular endothelial growth factor (VEGF), выживаемость

Для цитирования: Хасанов А. Р., Головки К. П., Гаврилов Е. К., Косулин А. В., Бунтовская А. С., Корешова Е. И., Глушаков Р. И. Регулирование ангиогенеза при ранении артерий конечности (экспериментальное исследование). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):66–75. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-66-75>.

UDC 616-005.3; 616-08-035

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-66-75>

A. R. KHASANOV¹, K. P. GOLOVKO¹, E. K. GAVRILOV¹,
A. V. KOSULIN², A. S. BUNTOVSKAYA¹, E. I. KORESHOVA¹,
R. I. GLUSHAKOV¹

Regulation of Angiogenesis in Limb Arterial Injury (Experimental Investigation)

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100

E-mail: gavrilo_v_evgeny@mail.ru

Received 16.04.25; accepted 13.06.25

Summary

Introduction. In the modern armed conflict, limb injuries have a high proportion in the structure of combat surgical pathology. In this case, injuries to the arteries of the limbs are often accompanied by massive external bleeding and/or acute ischemia, which

is one of the main causes of death. The use of adjuvant therapeutic stimulation of angiogenesis in combat vascular pathology seems promising. **Objective.** To investigate the influence and dynamics of angiogenesis regulation and determine the role of VEGF in the pathogenesis of limb artery injuries in an experimental model of acute hind limb ischemia (AHLI) in laboratory animals. **Materials and methods.** An experimental model of acute hind limb ischemia (AHLI) was developed, dynamic observation and evaluation of the effect of drug-induced angiogenesis and systemic administration of antiangiogenic antibodies in laboratory animals (male White Giant rabbits) of one batch weighing 3673 ± 113 g ($n=36$). **Results.** In Group Ia (drug-induced angiogenesis), there was a long-term positive survival rate of up to 24 days of the experimental study, in contrast to the other 3 groups. The survival data in Group Ia correlates with the quantitative determination of VEGF in blood serum, which by day 30 is 87.08 ± 2.44 pg/ml ($p<0.001$). By 30 day of the experimental study, the level of tissue perfusion after ligation of the femoral artery was $81.75 \pm 4.2\%$ ($p<0.05$). **Conclusions.** Gene and cellular technologies can become one of the most important methods for restoring perfusion in ischemic tissues due to the formation and growth of the microvascular network, which subsequently significantly reduces the number of amputations performed and improves the final result of treatment for this pathology. The results obtained indicate the effectiveness of adjuvant stimulation of angiogenesis, which also affected the survival of laboratory animals.

Keywords: limb arterial injury, acute limb ischemia, limb vascular injury, angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), survival rate

For citation. Khasanov A. R., Golovko K. P., Gavrilov E. K., Kosulin A. V., Buntovskaya A. S., Koreshova E. I., Glushakov R. I. Regulation of Angiogenesis in Limb Arterial Injury (Experimental Investigation). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(3):66–75. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-66-75>.

Введение

В мире ишемия нижних конечностей диагностирована у 200 млн человек [1]. Актуальной и важной проблемой современной реконструктивной сосудистой хирургии остается восстановление трофики в тканях, которые подверглись острой и/или длительной ишемии. Для этих целей используется широкий спектр хирургических методов лечения, современных средств консервативной терапии, 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].

Значимость проблемы стимулирования ангиогенеза при ранениях артерий конечности заключается в необходимости разработки альтернативных методов адьювантного лечения в области медицины. С учетом растущего интереса к возможности сохранного лечения и улучшения исходов хирургических манипуляций на поврежденных артериях конечностей исследование в данной области является первоочередным.

Эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) играет ключевую роль в патофизиологии развития новых коллатералей в условиях повреждения тканей и гипоксии [8, 9]. VEGF представляет собой сигнальный белок, синтезируемый эндотелиальными клетками сосудов в ответ на гипоксию и травматизацию сосудистой стенки. Также VEGF является одним из многих, но тем не менее одним из важных, факторов для подавления воспаления, реализуемым в восстановлении костной ткани путем индуцирования изоформы VEGF-A [10]. Регенерация в ране обусловлена взаимодействием рецептора VEGFR1 с моноцитами (макрофагиальная линия), результатом которого является сигнализация для миграции и последующей продукции цито-/хемокинов. Линия взаимодействия VEGFR1-моноциты регулирует воспалительные реакции в ране [10].

Проведенное экспериментальное исследование на биологических объектах, где использовалась смесь

пДНК с генами VEGF с ангиопоэтином-1, bFGF, урокиназным активатором плазминогена (uPA), стромальным фактором-1 (SDF) или HGF, достоверно усиливает ангиогенез и уменьшает некротизированную зону в скелетных мышцах. Также определена большая эффективность при комбинированном использовании по сравнению с применением каждого фактора по отдельности [11]. Результаты локального применения генно-инженерной конструкции VEGF у 194 лабораторных животных демонстрируют действенность терапевтического эффекта стимуляции ангиогенеза [12]. По данным зарубежных авторов, клиническое исследование у 14 пациентов, в лечении которых применяли бицистронную плазмиду, сочетающую в себе VEGF и HGF, демонстрирует достоверное увеличение проангиогенных факторов в пораженных тканях и улучшает клиническую картину при хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК), осложненной сахарным диабетом [13]. Использование микрофлюидного чипа для оценки ангиогенных свойств различных изоформ VEGF (VEGF121, VEGF165, VEGF189 и т. д.), в том числе по длине и количеству сосудистых ростков, продемонстрировало, что изоформа VEGF165 обладает наибольшей способностью индуцировать рост сосудистых ростков в сравнении с другими изоформами [14].

Исследование механизма и исходов применения стимуляции ангиогенеза в ишемизированных тканях в результате повреждения артерий конечностей послужит толчком к развитию новых методов, способствующих ускоренному восстановлению кровоснабжения в ишемизированных тканях, снижению риска инвалидизации и улучшению исходов лечения повреждений и травм мирного и военного времени.

Цель – исследовать влияние и динамику регуляции ангиогенеза и определить роль VEGF в патогенезе повреждений артерий конечности на экспериментальной модели острой ишемии задней конечности (ОИЗК) у лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

Общий дизайн экспериментального исследования. Экспериментальное исследование одобрено независимым этическим комитетом при федераль-

Характеристика исследуемых групп лабораторных животных

Table 1

Characteristics of the studied groups of laboratory animals

№ группы	Название группы	Количество лабораторных животных	ОИЗК	Введение	
				про-VEGF	анти-VEGF
Ia	Лекарственно индуцированный ангиогенез (после моделирования ОИЗК)	10	+	+	–
Ib	Лекарственно индуцированный ангиогенез (до моделирования ОИЗК)	10	+	+	–
II	Системное введение антиангиогенных антител	10	+	–	+
III	Группа сравнения	6	+	–	–

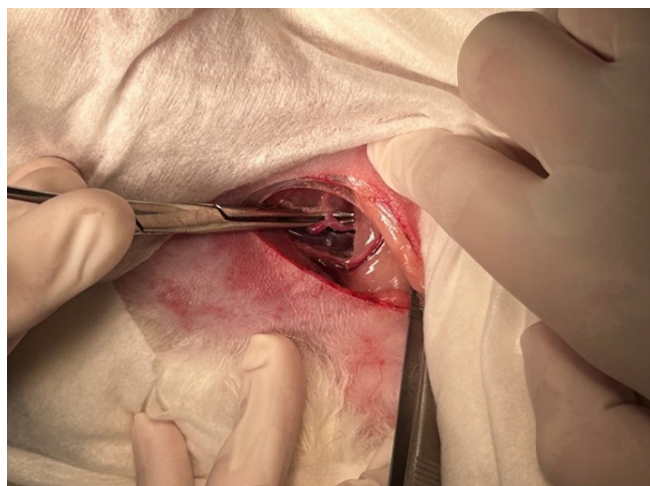


Рис. 1. Хирургический доступ к бедренной артерии у лабораторного животного

Fig. 1. Surgical access to the femoral artery in a laboratory animal

ном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 286 от 19.12.2023 г.

Выполнены отработка экспериментальной модели острой ишемии задней конечности (ОИЗК), динамическое наблюдение и оценка влияния лекарственно индуцированного ангиогенеза и системного введения антиангиогенных антител у лабораторных животных. Эксперимент проводили на кроликах-самцах (порода Белый Великан) одной партии массой 3673 ± 113 г. ($n=36$), полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Рапполово, Ленинградская область, РФ).

Эксперименты с участием лабораторных животных проводились в специализированной экспериментальной операционной для выполнения хирургических вмешательств на лабораторных животных, где имелось необходимое материально-техническое обеспечение и подготовленный квалифицированный персонал. Накануне проведения экспериментальных исследований персонал инструктировался по порядку методики проведения исследований, регистрации полученных результатов, а также по мерам техники безопасности.

Содержание животных, формирование опытных групп и рандомизация. Лабораторные животные ($n=36$) содержались в стандартных условиях вивария в одноместных индивидуальных клетках. Исследования проводили в режиме виварного содержания животных при оптимальной температуре окружающей среды в проветриваемых помещениях с наличием приточно-вытяжной системой, исключающих возникновение сквозняков. Каждое лабораторное животное имело доступ к воде и пище *ad libitum*. После получения из питомника лабораторных животных содержали в условиях карантина, длительность которого составила 14 суток. В период карантина проводили динамический осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) дважды в день (в утренние и вечерние часы). Лабораторные животные с подозрением на любое заболевание и/или имеющие изменения в поведении исключались из исследования в течение карантина.

Лабораторные животные после окончания карантина были разделены с конкурентным набором при помощи генератора случайных чисел на 3 равные группы, после чего оставшиеся невключенные кролики-самцы составили группу сравнения (табл. 1). Всем животным воспроизведена модель ОИЗК с различными режимами введения про- и антиангиогенных препаратов.

Для оптимизации и стандартизации экспериментальное исследование было разделено на этапы:

1-й этап – подготовительный;

2-й этап – моделирование ОИЗК на лабораторных животных;

3-й этап – лекарственное индуцирование/ингибирование ангиогенеза на модели ОИЗК;

4-й этап – определение и анализ VEGF в крови;

5-й этап – исследование и оценка микроциркуляции ОИЗК с учетом индуцирования/ингибирования ангиогенеза;

6-й этап – оценка выживаемости лабораторных животных.

Подготовительный этап. Животных не кормили за сутки до эксперимента. В день моделирования ОИЗК, перед транспортировкой из вивария в экспериментальную операционную для индукции анестезии внутримышечно введено 5 мг/кг Золазепам

Фармакологические субстанции, используемые в исследовании

Table 2

Pharmacological substances used in the study

Наименование субстанции	Торговое название	Фирма-производитель (страна)	Способ применения
Дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная [сверхскрученная кольцевая двуцепочечная] (Deoxyribonucleic acid plasmid [supercoiled annular double-stranded]) pCMV VEGF165 – 1,2 мг	Неоваскулген® (Neovascugen)	АО «НекстГен» (РФ)	Группа Ia – 1,2 мг pCMV VEGF165 в 4 мл 0,9 % раствора NaCl, локальное в/м дробное введение посредством множественных вколов в пораженный сегмент конечности Группа Ib – 1,2 мг pCMV VEGF165 в 4 мл 0,9 % раствора NaCl, локальное в/м дробное введение посредством множественных вколов в пораженный сегмент конечности
Бевацизумаб (Bevacizumab) – 25 мг	Аверга® БИОКАД (Avegra® BIOCAD)	БИОКАД, АО (РФ)	5 мг/кг массы тела лабораторного животного, в/в капельно в 0,9 % растворе NaCl

(Zoletil®100, Франция). Животное укладывалось на операционный стол в положении «на спине» с разведенными в стороны передними и задними конечностями. Выполнялось распыление Лидокаина гидрохлорид (Intubeze) в ротовую полость. После экспозиции в течение 2–3 минут выполнялась визуализация трахеи и голосовой щели при помощи ларингоскопа ветеринарного с размером клинка 0–1. Подконтрольно вводилась эндотрахеальная трубка, предварительно смазанная тонким слоем водорастворимого лубриканта с лидокаином Луан (Luan, Италия). Контроль дыхания осуществлялся при помощи фонендоскопа по мере продвижения трубки. Полученный конденсат на стенках эндотрахеальной трубки и шум дыхания на выдохе служили критерием правильной постановки, после чего выполнена фиксация при помощи бинта и подключение к контуру искусственного дыхания. Применялась ингаляционная анестезия Изофлюраном, введение в наркоз осуществлялось с концентрацией 2–3 %, а поддержание анестезии – 1–2 % в 100 % кислороде через эндотрахеальную трубку (наркозно-дыхательный аппарат Chirana VENAR TS, Словакия). Мониторинг и динамический контроль жизненных показателей осуществлялись при помощи прикроватного монитора пациента (Comen STAR 8000 C, Китай). По окончании подготовительного этапа производились подготовка операционного поля и ограничение одноразовым стерильным хирургическим бельем, переход к следующему этапу.

Моделирование ОИЗК на лабораторных животных. Моделирование ОИЗК реализовано путем хирургического доступа – послойное выделение сосудисто-нервного пучка (СНП) и перевязка магистрального сосуда (бедренная артерия – БА). Доступ к БА осуществлялся с медиальной поверхности задней конечности лабораторного животного в паховой области по проекции БА (рис. 1). Разрез кожи выполнялся лапчатым скальпелем согласно анатомической линии для исключения риска возникновения расхождений

краев раны. После послойного доступа к СНП задней конечности бережно выделена БА проксимально от места ее бифуркации (на глубокую и поверхностную БА) из состава СНП, наложена лигатура (VICRYL Plus 3–0, ETCHICON®, США) дистально и проксимально, выполнено пересечение БА между лигатурами. Далее выполнен контроль гемостаза, укрытие СНП мышечной массой с последующим их ушиванием, выход из раны. Кожа ушита внутрикожным швом (VICRYL Plus 3–0, ETCHICON®, США) по Chassaignac-Halsted для профилактики риска травматизации послеоперационной раны лабораторным животным. Область послеоперационной раны обработана 1 % раствором Повидон-йода (Бетадин, ЭГИС, Венгрия), наложен антисептический пластырь.

После моделирования ОИЗК лабораторные животные всех групп получали ежедневную обработку послеоперационной раны 1 % раствором Повидон-йода (Бетадин, ЭГИС, Венгрия) со сменой асептического пластыря до 10-х суток. Также кролики-самцы получали инъекции противомикробных препаратов (Бициллин в дозе 60000 ЕД/1 кг массы, 1 раз в 2 дня) для профилактики послеоперационных бактериальных осложнений.

Применение про-/антиангиогенных факторов. В экспериментальном исследовании применялись препараты кольцевой плазмидной ДНК в двух режимах введения и антитела к VEGF. Группы Ia и Ib получали высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующий эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК) после и до моделирования ОИЗК соответственно. Группа II получала рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (РГМА), которые избирательно связываются и нейтрализуют биологическую активность VEGF после моделирования ОИЗК. Группе III (контрольная) выполнялось моделирование ОИЗК и плацебо-введение 0,9 % раствора NaCl в объеме 10 мл. У всех

лабораторных животных после моделирования ОИЗК выполнялось стандартизированное лечение послеоперационной раны согласно современным протоколам при данной нозологии. Применяемые фармакологические субстанции представлены в табл. 2.

Определение и оценка про-/антиангиогенных факторов в плазме крови. На 5-е, 10-е, 20-е и 30-е сутки производился забор крови путем транскутанной пункции мышц задней конечности в условиях общего наркоза (Zoletil®100, 2 мл/кг массы тела) в вакуумные шприц-пробирки системы Monovette (Sarstedt AG&Co., Германия) в объеме 6,0 мл. Полученная кровь подвергалась центрифугированию в течение 420 секунд (7 минут) с заданным ускорением 240 g. Обогащенная тромбоцитами плазма крови транспортировалась в следующую пробирку и подвергалась повторному центрифугированию в течение 900 секунд (15 минут) с заданным ускорением 1200 g. Полученная плазма крови с обедненными тромбоцитами транспортировалась в эппендорф и подвергалась заморозке (–22 °C). Длительность криоконсервации составила не более 60 суток.

Для исследования влияния ангиогенных факторов в патогенезе травмы артерий конечности у лабораторных животных на протяжении эксперимента в динамике исследовали уровень сывороточного VEGF с использованием метода Rabbit ELISA (иммуноферментного анализа, ИФА) с помощью реактивов фирмы Cloud-Clone Corporation (США) согласно инструкции фирмы-производителя. Определение выполнялось на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X5 (PerkinElmer Inc., Хьюстон, США). Значение абсорбации считывалось при 450 нм на планшетном ИФА-ридере.

Исследование и оценка микроциркуляции ОИЗК с учетом индуцирования/ингибирования ангиогенеза. Исследование и оценка перфузии мягких тканей проводились с применением метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) бесконтактным способом (PeriScan PIM II, Швейцария) на 5-е, 10-е, 20-е и 30-е сутки с момента моделирования ОИЗК. Критерием сравнения микроциркуляции являлась контралатеральная задняя конечность лабораторного животного.

Для оценки местной и общей реакции мягких тканей конечности на ОИЗК у лабораторных животных проводилось динамическое наблюдение. Местная реакция оценивалась по следующим критериям: состояние операционной раны, цвет кожных покровов конечности, степень отека конечности (соотношение длины окружности поврежденной конечности к контралатеральной на уровне послеоперационной раны), нарушение функции конечности. Общая реакция оценивалась по следующим критериям: внешний вид (состояние волосяного покрова, состояние кожных покровов), поведение животного (двигательная активность, функциональная активность конечности, прием пищи и воды), ректальная температура.

Оценка выживаемости лабораторных животных. В ходе экспериментального исследования, проводимого в течение 30 суток, проводились регистрация, анализ и последующая оценка выживаемости лабораторных животных с учетом применения лекар-

ственно-индуцированного ангиогенеза и системного введения антиангиогенных антител к VEGF.

Статистическая обработка. Методы описательной статистики включали общепринятые методы с учетом статистики малых групп: среднее значение с оценкой стандартной ошибки среднего (SE) и стандартного отклонения (SD), медиану признака с определением верхнего и нижнего квартилей (25 % и 75 % перцентиля). При этом определялся вариант распределения признака в группе: нормальное и отличное от нормального. Распределение признака в группах определяли на основании метода Т. У. Андерсона и Д. А. Дарлинга. С учетом особенностей распределения признака группы в каждом эксперименте количественные показатели сравнивали по средним значениям (t-критерию Стьюдента) или медианным (U-критерий Манна–Уитни). Выживаемость лабораторных животных рассчитывали по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера с определением средних и медианных значений выживаемости. Стандартную ошибку выживаемости лабораторных животных определяли путем использования формулы Гринвуда, а анализ кривых выживаемости, в зависимости от типа кривых, выполняли по тесту Манта–Хансена (Log-ranktest) или тесту Бреслоу–Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. При $p < 0,05$ различия между выборками считали достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех группах успешно выполнено моделирование ОИЗК, все лабораторные животные благополучно перенесли применяемый метод анестезии, а бережный уход за животными обеспечивал благоприятный фон для существования. Лабораторные животные всех групп при помощи переносок доставлены в условия вивария, где каждый помещен в индивидуальную клетку. Для предупреждения перетасовки выполнена маркировка животных в каждой группе цифровыми значениями (группа Ia – № 1–10, группа Ib – № 1–10, группа II – № 1–10, группа III – № 1–6), а для различия биологических объектов между группами выполнена дополнительная маркировка чернилами (неинвазивный метод: группа Ia – красный, группа Ib – зеленый, группа II – фиолетовый, группа III – синий) на внутренней поверхности ушной раковины. Дополнительно выполнена маркировка клеток по цифровым значениям внутри группы и цветовым выделением между группами.

В ходе экспериментального исследования проводились динамический контроль и осмотр лабораторных животных, важным элементом которых является оценка выживаемости.

В группе Ia отмечается длительная положительная динамика выживаемости до 24 суток экспериментального исследования. На 25-е сутки экспериментального исследования лабораторное животное № 1 вышло из экспериментального исследования (летальный исход), что также произошло и на 28-е сутки с лабораторным животным № 4 данной группы. Таким образом, на 30-е сутки эксперимента выжи-

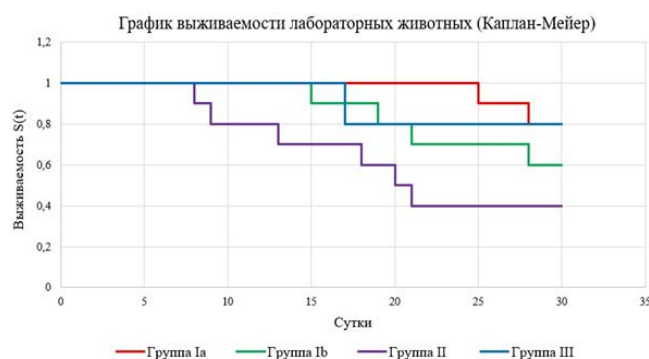


Рис. 2. Данные выживаемости лабораторных животных, представленные в виде кривых Каплана–Мейера

Fig. 2. Survival data for laboratory animals presented as Kaplan–Meier curves

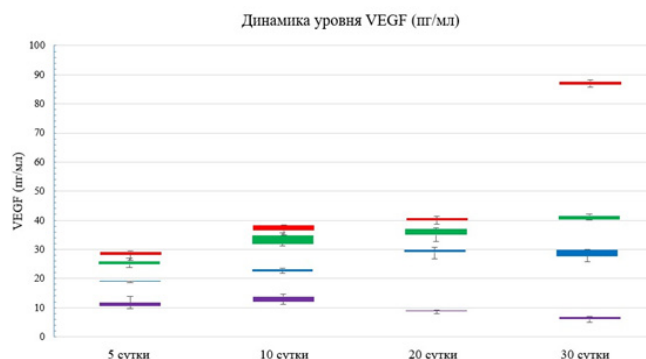


Рис. 3. Концентрация VEGF в крови у лабораторных животных после моделирования ОИЗК

Fig. 3. VEGF concentration in the blood of laboratory animals after modeling of acute hind limb ischemia (AHLI)

Таблица 3

Уровни VEGF в течение эксперимента

Table 3

VEGF levels during the investigation

Уровень VEGF (пг/мл)		Сутки эксперимента			
Группа лабораторных животных		5-е	10-е	20-е	30-е
Ia	среднее	28,52±3,16	37,23±3,64	40,26±2,61	87,08±2,44
	медиана	28,86	37,48	40,26	87,1
Ib	среднее	25,2±3,35	33,05±4,53	35,57±4,82	40,77±2,01
	медиана	25,40	32,43	35,8	40,6
II	среднее	11,37±4,94	13,16±4,69	8,99±1,16	6,6±0,99
	медиана	11,15	14,44	9,08	6,55
III	среднее	19,26±0,53	23,11±1,76	29,48±4,18	28,87±4,24
	медиана	19,29	23,29	29,55	29,5

ваемость среди 10 кроликов-самцов составила 80 % (n=8), средняя продолжительность жизни составила 29,3±1,12 суток (медиана – 30 суток).

В группе Ib среди 10 биологических объектов выход из экспериментального исследования состоялся на 15-е (№ 1), 19-е (№ 10), 21-е (№ 5), 28-е (№ 6) сутки. Следовательно, выживаемость в данной группе среди 10 кроликов-самцов составила 60 % (n=6), а средняя продолжительность жизни – 26,3±4,47 суток (медиана – 30 суток).

В группе II, в отличие от групп Ia и Ib, определяется отрицательная динамика выживаемости и составляет 40 % (n=4) среди 10 кроликов-самцов. Выход из экспериментального исследования биологических объектов состоялся на 8-е (№ 3), 9-е (№ 10), 13-е (№ 4), 18-е (№ 5), 20-е (№ 9) и 21-е (№ 2) сутки, средняя продолжительность жизни равнялась 20,9±7,3 суток (медиана – 20,5 суток).

В III группе наблюдается удовлетворительная динамика выживаемости – 66,7 % (n=4). Из 6 кроликов-самцов выход из экспериментального исследования состоялся у двух, на 17-е (№ 2) и 29-е (№ 5) сутки, средняя продолжительность жизни – 27,7±3,5 суток (медиана – 30 суток). Результаты выживаемости лабораторных животных представлены на рис. 2.

Авторы приходят к выводу, что наиболее благоприятный исход, а соответственно, удельный вес выживаемости – в группе Ia, которой после моделирования ОИЗК выполнено локальное введение высокоочищенной сверхскрученной формы плазмиды pCMV-VEGF165. Данные выживаемости имеют корреляционную связь с количественным определением VEGF в сыворотке крови, которая к 30-м суткам составляет 87,08±2,44 пг/мл (p<0,001). Наиболее неблагоприятный исход по критерию выживаемости Каплана–Мейера наблюдался в группе II, в которой применялось системное введение РГМА к VEGF. Данные выживаемости коррелируют с количественным определением VEGF в сыворотке крови, которая к 30-м суткам составила 6,6±0,99 пг/мл (p<0,001).

Проведенный корреляционный анализ демонстрирует взаимосвязь между выживаемостью и концентрацией VEGF в крови у лабораторных животных и может свидетельствовать о влиянии лекарственно индуцированного/ингибированного ангиогенеза на динамику выживаемости.

Второй приоритетной задачей в экспериментальном исследовании является оценка концентрации VEGF в сыворотке крови у лабораторных животных после моделирования ОИЗК с учетом применения

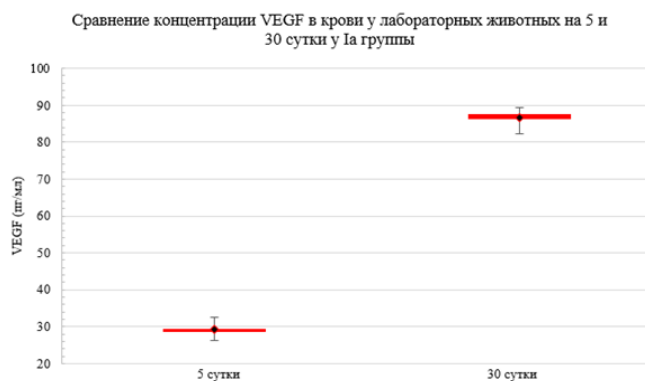


Рис. 4. Динамика VEGF в группе Ia
Fig. 4. VEGF dynamics in Group Ia

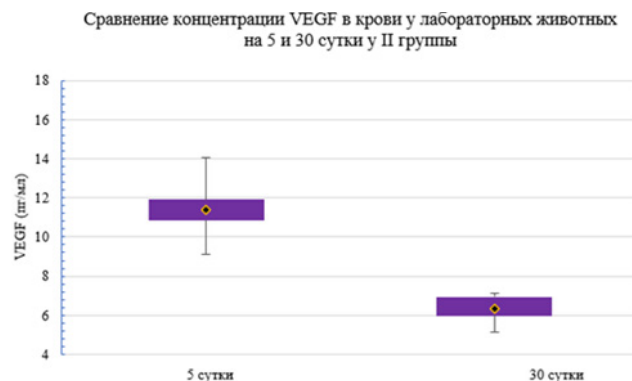


Рис. 5. Динамика VEGF в группе II
Fig. 5. VEGF dynamics in Group II

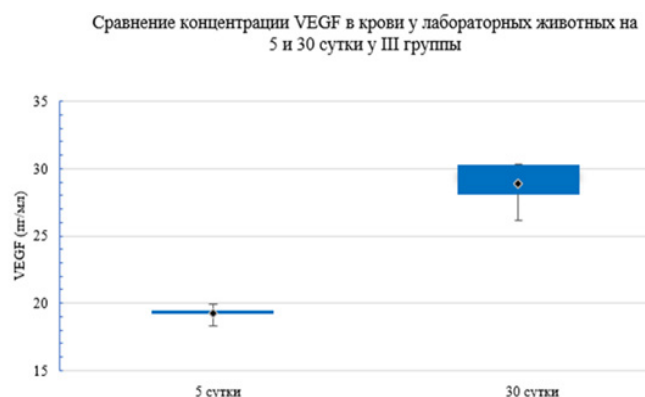


Рис. 6. Динамика VEGF в группе III
Fig. 6. VEGF dynamics in Group III



Рис. 7. Динамика VEGF в группах Ia и II
Fig. 7. VEGF dynamics in Groups Ia and II

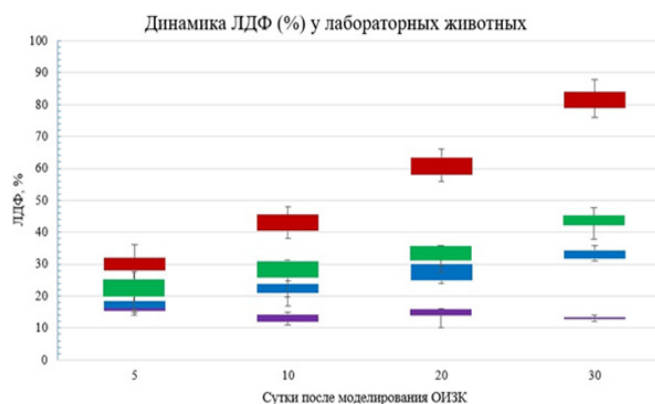


Рис. 8. Динамика ЛДФ (%) у лабораторных животных. Цветовая маркировка: группа Ia – красный, группа Ib – зеленый, группа II – фиолетовый, группа III – синий

Fig. 8. LDF dynamics (%) in laboratory animals. Color coding: Group Ia – red, Group Ib – green, Group II – purple, Group III – blue

стимуляторов и ингибиторов VEGF. Полученные данные продемонстрированы на рис. 3.

Определение концентрации VEGF в крови реализовано с помощью ИФА с применением метода ELISA. Данные представлены в табл. 3. Для показательности определено среднее со стандартным отклонением значений и медиана.

Анализ полученных данных у биологических объектов демонстрирует значимые различия концентрации VEGF в плазме крови в динамике с учетом индуцирования/ингибирования ангиогенеза ($p < 0,001$).

В группе Ia уровень VEGF в плазме крови постепенно нарастал по мере восстановления функциональной активности задней конечности с лигированной БА. К 30-м суткам экспериментального исследования уровень VEGF в крови был достоверно выше, чем у контрольной группы и составил $87,08 \pm 2,44$ пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 4). Причина повышения концентрации VEGF в крови, возможно, объясняется тем, что моделирование ОИЗК запустило механизм естественного ангиогенеза, который был дополнительно индуцирован применением рCMV-VEGF165. Синергия привела к росту концентрации VEGF в плазме крови, что также отразилось на восстановлении функциональной возможности конечности (потепление конечности, постепенный рост шерсти, реакция на болевую чувствительность, восстановление подвижности конечности) и поведении лабораторного животного.

Динамика уровня VEGF в плазме крови у лабораторных животных группы Ib также статистически отличалась от контрольной группы и к 30-м суткам составила $40,77 \pm 2,01$ пг/мл ($p < 0,001$). Однако введение рCMV-VEGF165 до моделирования ОИЗК не привело к существенному росту концентрации VEGF в крови. Фрагменты рCMV VEGF165 при локальном введении определяются лишь на первые сутки, так как после попадания в кровеносное русло плазмида полностью разрушается к исходу первых суток. Авторы полагают, что индуцирование ангиогенеза до моделирования ОИЗК имеет ограниченный эффект в виду отсутствия первоначальных стимулов (повреждение сосудистой стенки, гипоксия) для про-

Отношение рисков при сравнении показателей выживаемости между группами

Table 4

Risk ratio comparing survival rates between groups

Группа		Ia	Ib	II	III
		pCMV VEGF165	pCMV VEGF165	РГМА	К
Ia	pCMV VEGF165	–	–	–	–
Ib	pCMV VEGF165	–	–	0,136 (0,0337–0,648)*	0,467 (0,101–2,057)
II	РГМА	–	6,873 (1,543–30,608)*	–	3,148 (0,73–13,59)
III	К	–	2,18 (0,474–9,92)	0,329 (0,073–1,371)	–

Примечание: данные представлены в виде ОР с границами 95 % ДИ; * – $p < 0,05$.

растания новой коллатеральной сосудистой сети в эндотелиальных клетках, находящихся в состоянии «покоя».

Эффектом, отличным от группы Ia, определяется сниженная концентрация VEGF в плазме крови у лабораторных животных группы II, которым после моделирования ОИЗК были введены РГМА. К 5-м суткам устанавливается снижение уровня VEGF в плазме крови и составляет $11,37 \pm 4,94$ пг/мл, а к 10-м суткам определяется незначительное повышение – $13,16 \pm 4,69$ пг/мл. С 20-е по 30-е сутки уровень VEGF в группе II составляет $8,99 \pm 1,16$ пг/мл и $6,6 \pm 0,99$ пг/мл соответственно (рис. 5). Причины прироста и последующего снижения уровня VEGF в рамках нашего исследования остаются непонятными.

В группе III после моделирования ОИЗК производилось плацебо-введение 0,9 % раствора NaCl аналогичным методом, как в группе Ia. К 5-м суткам концентрация VEGF в плазме крови составила $19,26 \pm 0,53$ пг/мл. На 10-е и 20-е сутки концентрация VEGF в плазме крови повышалась и составила $23,11 \pm 1,76$ пг/мл и $29,48 \pm 4,18$ пг/мл соответственно. К 30-м суткам данный показатель незначительно снизился и составил $28,87 \pm 4,24$ пг/мл (рис. 6).

Для оценки значимости отличий уровня концентрации VEGF в крови были проведены анализ, оценка и статистическая обработка полученных результатов. Полученные данные свидетельствуют о значимости различий между группой Ia и группой II лабораторных животных на 30-е сутки экспериментального исследования (рис. 7).

Выполнено динамическое измерение уровня микроциркуляции при помощи метода ЛДФ (%). Зарегистрированные данные демонстрируют различия в динамике микроциркуляции у всех групп. В группе Ia определяется наибольший прирост уровня микроциркуляции в ишемизированной конечности с $30,1 \pm 3,48$ % до $81,75 \pm 4,2$ % на 5-е и 30-е сутки соответственно. Отрицательная динамика определяется в группе II, где уровень микроциркуляции на 5-е сутки составил $16,1 \pm 1,29$ %, а на 30-е сутки – $13 \pm 0,82$ %.

Исследование данных методом ЛДФ выполнялось, как и измерение концентрации VEGF в плазме крови, на 5-е, 10-е, 20-е, 30-е сутки с момента моделирования ОИЗК. По данным измерений на 5-е сутки определяется существенное снижение перфузии в

области оперированной конечности. У группы Ia наблюдается достоверное увеличение перфузии тканей и к 30-м суткам составляет $81,75 \pm 4,2$ % ($p < 0,05$) от контрлатеральной задней конечности (рис. 8). В группах Ib и III не определяются существенные отличия, которые составляют $43,66 \pm 3,44$ % и $33,25 \pm 2,21$ % соответственно. Системное введение антиангиогенных антител в динамике не только не позволило восстановиться перфузии ишемизированных тканей задней конечности, но и снизило показатели перфузии в динамике, что составило $16,1 \pm 1,28$ % и $13 \pm 0,82$ % к 5-м и 30-м суткам соответственно относительно контрлатеральной конечности. Полученные данные ЛДФ при сопоставлении с определением концентрации VEGF в плазме крови и выживаемостью биологических объектов дают основания заключить об эффективности применяемой методики лечебной стимуляции ангиогенеза и перспективности данного подхода при лечении ОИЗК в результате травматизации магистрального сосуда (БА).

Заключение

Проведенное исследование возможностей регулирования ангиогенеза в рамках эксперимента по моделированию ОИЗК на биологических объектах (кролики-самцы породы Белый Великан) демонстрирует значимость VEGF в процессе восстановления перфузии мягких тканей, функциональной активности конечности и выживаемости. Применение pCMV-VEGF165 после моделирования ОИЗК сопровождалось увеличением концентрации VEGF и последующим приростом перфузии мягких тканей, а также отразилось на выживаемости лабораторных животных в сравнении с другими экспериментальными группами. Результаты проведенного исследования также сопоставимы с открытыми источниками литературы [15, 16], где демонстрируется уменьшение зоны ишемии мягких тканей. Напротив, ингибирование ангиогенеза в области поврежденного магистрального сосуда конечности негативно отражается на компенсаторных возможностях поврежденного сегмента задней конечности, сохранности конечности, выживаемости биологических объектов. На сегодняшний день есть теоретические и практические научные знания о механизмах ангиогенеза при хронической ишемии нижних конечностей, однако более

пристального внимания требуют механизмы роста коллатеральной сети кровообращения при повреждении магистральных сосудов и опосредованной этим острой ишемии мягкотканых структур. Более детальное и углубленное исследование механизмов ангиогенеза в ране позволят расширить арсенал адъювантной терапии при патологиях конечностей, где ведущим звеном патогенеза является ишемия мягких тканей в результате повреждения артериальных сосудов. Полученные данные, по мнению авторов, в перспективе могут быть успешно внедрены в клиническую практику и с высокой долей эффективности дополнить хирургические и консервативные методы лечения при повреждении артерий конечностей у раненых и пострадавших. Сопоставление концентрации VEGF (пг/мл) в сыворотке крови и ЛДФ (%) дистальной части пораженной конечности в перспективе может стать одним из маркеров для прогнозирования исхода лечения пораженной конечности, а также теоретически, в сопоставлении с общими данными, послужить показанием к лекарственной стимуляции ангиогенеза. Генные и клеточные технологии могут стать одним из важнейших методов восстановления перфузии в ишемизированных тканях за счет формирования и роста микрососудистой сети, что впоследствии существенно снизит количество выполняемых ампутаций и улучшит конечный результат лечения при данной патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие принципам этики / Compliance with ethical standards

Проведенное исследование соответствует этическим принципам, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), стандартам Хельсинкской декларации; одобрено независимым этическим комитетом при федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 286 от 19.12.2023 г. Опыты с использованием животных проводились в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, введенными в действие Приказом Министра здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г., Правилами проведения научных исследований с использованием экспериментальных животных (распоряжение Президиума АН СССР № 120002496 от 02.04.1980 г.), Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утвержденными Минздравом РФ, 29.12.1998), а также Рекомендациями комитетам по этике, проводящим экспертизу биометрических исследований (ВОЗ, 2000). / This re-

search complies with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent Ethics Committee at the S. M. Kirov Military Medical Academy, Protocol № 286 dated December 19, 2023. Experiments involving animals were conducted in accordance with the Rules for Conducting Works Involving Experimental Animals, implemented by Order of the Minister of Health of the USSR № 755 dated August 12, 1977, Rules for Conducting Scientific Research Using Experimental Animals (Decree of the Presidium of the USSR Academy of Sciences № 120002496 dated April 02, 1980), Rules for Conducting Qualitative Clinical Trials in the Russian Federation (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, December 29, 1998), as well as Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research (WHO, 2000).

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. Treatment of critical lower limb ischemia - current trends (literature review). *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2022;16(2);6-53. (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. Novel plasmid constructs with angiogenic growth factors genes human VEGF, HGF and angiopoietin-1 for therapeutic angiogenesis. *Cell Transplantation and Tissue Engineering*. 2010;5(1):47-52. (In Russ.)].
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/1093/jb/mvs136>.

9. Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, Marginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2018;59(2):455-467. PMID: 30173249.

10. Shibuya M. VEGF-VEGFR System as a Target for Suppressing Inflammation and other Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2015;15(2):135-144. <https://doi.org/10.2174/1871530315666150316121956>.

11. Slobodkina E, Boldyreva M, Karagayur M, Eremichev R, Alexandrushkina N, Balabanyan V, 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>.

12. 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. Estimation of systemic distribution and angiogenic effect of pl-VEGF165 in the model of limb ischemia. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2015; 19(4-2):33-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-2-33-42>.

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

14. Liu Y, Li J, Zhou J, Liu X, Li H, Lu Y, et al. Angiogenesis and functional vessel formation induced by interstitial flow and vascular endothelial growth factor using a microfluidic chip. *micromachines* (Basel). 2022 Jan 29;13(2):225. <https://doi.org/10.3390/mi13020225>.

15. Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, Tanaka E, Ishibashi-Ueda H, Harada-Shiba M, et al. Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia: benefits of a novel nonviral vector, gelatin. *Circulation*. 2004;109(4):526-531. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109700.81266.32>.

16. Laguens R, Cabeza Meckert P, Vera Janavel G, Del Valle H, Lascano E, Negroni J, et al. Entrance in mitosis of adult cardiomyocytes in ischemic pig hearts after plasmid-mediated rhVEGF165 gene transfer. *Gene Ther*. 2002;9(24):1676-1681. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301844>.

Информация об авторах

Хасанов Артур Ришатович – адъюнкт научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) 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, e-mail: labws@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1584-1748.

Гаврилов Евгений Константинович – д-р мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (хирургии усовершенствования

врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6653-2320.

Косулин Артем Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора Ф. И. Валькера, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, e-mail: hackenlad@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9505-222X.

Бунтовская Александра Сергеевна – врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (клеточных технологий) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Sasha-trandina@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5816-9736.

Корешова Елена Игоревна – врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Koreshova1993@mail.ru, SPIN-код автора: 5310-0605.

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, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0161-5977.

Authors information

Khasanov Artur R. – Adjunct (Military Postgraduate), Research Department (Medical and Biological Research), Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: KhasArtRish@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-0763-7194.

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

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

Kosulin Artem V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor, F. I. Valer Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: hackenlad@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9505-222X.

Buntovskaya Alexandra S. – Clinical Laboratory Diagnostician, Research Laboratory (Cell Technologies), Research Department (Medical and Biological Research), Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Sasha-trandina@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5816-9736.

Koreshova Elena I. – Clinical Laboratory Diagnostician, Research Laboratory (Military Surgery), Research Department (Experimental Medicine), Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, SPIN-code authors: 5310-0605, e-mail: Koreshova1993@mail.ru.

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

УДК 617.764.1-591.41

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-76-83>

Т. Н. КИСЕЛЕВА¹, С. В. СААКЯН^{1, 2}, К. В. ЛУГОВКИНА¹,
Н. Ф. МУСОВА¹, Е. К. ЕЛИСЕЕВА¹, В. В. МАКУХИНА³,
П. Д. МАТВЕЕВ⁴

Случай одностороннего каротидно-кавернозного соустья и ипсилатеральной гемангиомы орбиты

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
105062, Россия, Москва, Садовая-Черногрозская ул., д. 14/19

² Федеральное государственное бюджетно образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20

³ Общество с ограниченной ответственностью «Сеть семейных медицинских центров № 1», Москва, Россия
127006, Россия, ул. Садовая-Каретная, д. 8, стр. 6

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
E-mail: tkisseleva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 27.05.25 г.; принята к печати 01.08.25 г.

Резюме

Представлен редкий клинический случай сочетанного поражения орбиты: каротидно-кавернозного соустья (ККС) и ипсилатеральной гемангиомы у пациента 67 лет. Дифференциальная диагностика ККС и новообразований орбиты представляет определенные трудности. Золотым стандартом визуализации данной орбитальной патологии является компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), в том числе в режиме ангиографии. Однако эти методы дорогостоящие, не всегда доступны, имеют ряд ограничений и противопоказаний, их проведение не всегда возможно. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с оценкой кровотока является доступным и высокоинформативным методом, позволяющим оценить изменения кровотока в ретробульбарных сосудах, дифференцировать аваскулярные и васкулярные структуры орбиты. При диагностике ККС применяют УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), которое позволяет визуализировать расширение диаметра верхней глазной вены (ВГВ) с признаками артериального кровотока и оценить показатели гемодинамики в орбитальных сосудах. В представленном клиническом случае пациенту было проведено УЗИ правой орбиты, в верхне-наружном квадранте ретробульбарной зоны выявлено увеличение диаметра ВГВ с признаками артериализации венозного кровотока в режиме ЦДК, что является объективным эхографическим признаком ККС. В нижне-наружном квадранте орбиты визуализировалось средней эхогенности округлое образование с четкими контурами, в толще которого в режиме ЦДК сосуды не регистрировались, что соответствовало акустическим характеристикам доброкачественного новообразования орбиты. Данный клинический случай интересен тем, что выполненное ранее пациенту МРТ при первом обращении не позволило установить окончательный диагноз, и лишь комплексное обследование, включающее доплеровское исследование, показало наличие ККС наряду с ипсилатеральной гемангиомой еще до использования методов контрастно-усиленной визуализации. Таким образом, использование УЗИ в режиме ЦДК и импульсно-волновой доплерографии является высокоинформативным методом диагностики сосудистых заболеваний орбиты.

Ключевые слова: каротидно-кавернозное соустье, гемангиома орбиты, ультразвуковое исследование, цветовое доплеровское картирование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография

Для цитирования: Киселева Т. Н., Саакян С. В., Луговкина К. В., Мусова Н. Ф., Елисеева Е. К., Макухина В. В., Матвеев П. Д. Случай одностороннего каротидно-кавернозного соустья и ипсилатеральной гемангиомы орбиты. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025; 24(3): 76–83. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-76-83>.

T. N. KISELEVA¹, S. V. SAAKYAN^{1, 2}, K. V. LUGOVKINA¹,
N. F. MUSOVA¹, E. K. ELISEEVA¹, V. V. MAKUKHINA³,
P. D. MATVEEV⁴

A Case of Unilateral Carotid-Cavernous Fistula and Ipsilateral Hemangioma of the Orbit

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia
14/19, Sadovaya Chernogryazskaya str., Moscow, Russia, 105062

² The Russian University of Medicine, Moscow, Russia
20, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473

³ Network of Family Medical Centers № 1, OOO, Moscow, Russia
8, bld 6, Sadovaya-Karetnaya str., Moscow, Russia, 127006

⁴ Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia
1, Bld. 10, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117513
E-mail: tkisseleva@yandex.ru

Received 27.05.25; accepted 01.08.25

Summary

A rare clinical case of combined orbital lesion is presented: carotid-cavernous fistula (CCF) and ipsilateral hemangioma in a 67-year-old patient. The differential diagnosis of CCF and orbital tumors presents certain difficulties. The gold standard for imaging this orbital pathology is computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) with angiography. However, these methods are expensive, not always available, have a number of limitations and contraindications, and their implementation is not always possible. Ultrasound examination (US) with assessment of blood flow is an accessible and highly informative method that allows assessing changes in blood flow in the retrobulbar vessels, differentiating avascular and vascular structures of the orbit. US in the mode of color Doppler mapping (CDM) is used in the diagnosis of CCF, which makes it possible to visualize the expansion of the diameter of the superior ocular vein (SOV) with signs of arterial blood flow and assess hemodynamic parameters in the orbital vessels. In the presented clinical case, the patient underwent ultrasound of the right orbit, which revealed an increase in the diameter of SOV in the upper-outer quadrant of the retrobulbar zone with signs of arterialization of venous blood flow in the CDM mode, which is an objective echographic sign of CCF. In the lower-outer quadrant of the orbit, a rounded formation of moderate echogenicity with clear contours was visualized, in the thickness of which vessels were not registered in the CDM mode, which corresponded to the acoustic characteristics of a benign tumor of the orbit. This clinical case is interesting because the MRI performed earlier on the patient at the first treatment did not allow a definitive diagnosis to be established, and only a comprehensive examination, including US Doppler examination, showed the presence of CCF with ipsilateral hemangioma even before using contrast-enhanced imaging techniques. Hence, the use of ultrasound in CDM mode and Doppler imaging is a highly informative method for diagnosing vascular diseases of the orbit.

Keywords: carotid-cavernous fistula, hemangioma of the orbit, ultrasound examination, color Doppler imaging, magnetic resonance imaging, computed tomography

For citation: Kiseleva T. N., Saakyan S. V., Lugovkina K. V., Musova N. F., Eliseeva E. K., Makukhina V. V., Matveev P. D. A Case of Unilateral Carotid-Cavernous Fistula and Ipsilateral Hemangioma of the Orbit. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(3):76–83. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-76-83>.

Введение

Каротидно-кавернозное соустье (ККС, фистула, шунт) – внутричерепная сосудистая аномалия, обусловленная патологическим сообщением между внутренней и/или наружной сонной артерией (ВСА, НСА) или их ветвями и кавернозным синусом (КС) [1, 2]. Наиболее частой причиной ККС является черепно-мозговая травма, реже – атеросклероз, разрыв аневризмы кавернозного сегмента ВСА, заболевания соединительной ткани, ятрогенные причины, связанные с хирургическим вмешательством в данной анатомической области [3–5]. Случаи спонтанного развития ККС чаще всего носят идиопатический характер.

Существуют различные классификации ККС по патогенезу (спонтанные и травматические), ангиографическим характеристикам (прямые и ду-

ральные), доплеровским показателям скорости кровотока (высокоскоростные и низкоскоростные). В настоящее время наиболее широко используется классификация, предложенная D. L. Varrow et al. [6], согласно которой различают 4 типа шунтов: тип А – прямые шунты с высоким кровотоком между ВСА и КС; тип В – дуральный шунт между менингеальными ветвями ВСА и КС; тип С – дуральный шунт между менингеальными ветвями НСА и КС; тип D – дуральный шунт между менингеальными ветвями ВСА и НСА и КС.

Проблема диагностики ККС находится на стыке специальностей офтальмологии и нейрохирургии. Основные манифестирующие проявления ККС: пульсирующий экзофтальм, застойная инъекция конъюнктивальных и эписклеральных сосудов и монолатеральный дующий шум в области глаза

и виска. Кроме того, могут отмечаться ипсилатеральные или контралатеральные по отношению к ККС такие глазные симптомы, как боль в орбите, дилатация ретинальных сосудов, глазодвигательные нарушения в виде диплопии и односторонней офтальмоплегии [7].

Стандартное обследование пациента не всегда дает возможность установить диагноз. Наиболее точным методом верификации соустья до сих остается ангиография – инвазивное исследование, сопряженное с опасностью возникновения аллергических реакций при введении контрастного вещества и неотъемлемым риском для здоровья пациента.

Известно, что 25 % случаев ККС связано со спонтанным разрывом артерии, возникающим на фоне церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии, и не всегда проявляется классическими симптомами соустья. Поэтому своевременное выявление ККС с помощью высокоинформативного, неинвазивного и доступного метода, включающего исследование сосудов орбиты, имеет важное значение при наличии типичных и нетипичных симптомов этой патологии.

Без диагностики и проведения адекватного лечения естественное течение ККС характеризуется прогрессирующей потерей зрения, кровоизлияниями, вторичной глаукомой и ретинальной ишемией. Ряд авторов отмечают прогрессирование гемодинамических и трофических изменений в орбите и головном мозге, 10–15 % больных умирают от внутричерепного или носового кровотечения, у 60 % пациентов устанавливают инвалидность в связи с утратой зрения и психическими нарушениями. Лишь в 5–10 % случаев развивается спонтанный тромбоз соустья [1, 8, 9].

Наиболее востребованными методами хирургического лечения ККС в настоящее время являются эндоваскулярные вмешательства.

Гемангиома орбиты относится к доброкачественным сосудистым новообразованиям (группа гамартом). В большинстве случаев (почти в 70 %) встречаются кавернозные гемангиомы орбиты, клиническая картина которых зависит от их размеров и локализации. Опухоли малых размеров (до 1,0 см³) протекают бессимптомно и, как правило, являются случайной находкой при выполнении МРТ или КТ головного мозга. Гемангиома более крупного размера проявляется постепенно нарастающим экзофтальмом, ограничением подвижности глазного яблока, при расположении вблизи заднего полюса – компрессией глаза с изменением рефракции в сторону гиперметропии, при расположении у вершины орбиты – застойными явлениями в области ДЗН с последующей атрофией вследствие сдавления нервных волокон [10, 11].

Лечение кавернозных гемангиом размером более 1,0 см³ должно быть только хирургическим, так как прогрессирование патологического процесса, особенно при расположении новообразования в области вершины орбиты или вблизи зрительного нерва, может привести к необратимой утрате зрительных функций [12]. Кроме того, кавернозная гемангиома при длительном анамнезе заболевания приводит

к субатрофии орбитальной клетчатки, что может сопровождаться развитием послеоперационного экзофтальма после ее удаления и формированием косметического дефекта [13]. Хирургическое лечение данной патологии заключается в выполнении орбитотомии, при этом вариант доступа будет зависеть от локализации новообразования, его размера и взаимоотношений с ретробульбарными структурами.

Безусловно, при ККС и кавернозной гемангиоме орбиты выбор хирургического вмешательства базируется на предшествующей качественной диагностике. К основным методам исследования в обоих случаях относятся компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), КТ-ангиография, МР-ангиография и цифровая (дигитальная) субтракционная ангиография (ДСА). Однако эти исследования имеют ряд противопоказаний и ограничений в выполнении по причине крупного веса, тяжелого соматического состояния пациента, клаустрофобии, детского возраста, беременности, наличия металлических имплантов в организме. Кроме того, применение контрастного вещества сопряжено с определенными рисками развития побочных эффектов и осложнений, вплоть до летального исхода [14–17].

Наиболее быстрым, безопасным и доступным методом диагностики, позволяющим объективно оценить состояние ретробульбарной зоны, является комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) орбиты, которое включает использование режимов серой шкалы, цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографии. По данным различных авторов, УЗИ сосудов орбиты обладает 96–100 % чувствительностью в диагностике ККС [18] и почти в два раза превосходит по данному показателю КТ и МРТ без применения контраста [19]. В связи с этим комплексное УЗИ включено в протокол обследования пациентов с подозрением на новообразование орбиты, так как позволяет с высокой точностью в режиме реального времени не только определить локализацию, структуру и размеры опухоли, но оценить ангиоархитектонику в зоне патологического процесса и выполнить кинетическую пробу для оценки анатомо-топографических взаимоотношений образования со структурами ретробульбарной зоны, прежде всего, зрительного нерва [20].

Следует отметить, что заболевания орбиты, в том числе ККС и гемангиома, нередко могут имитировать клиническую картину друг друга. Например, при не прямых ККС симптомы выражены гораздо слабее, что может привести к постановке неправильного диагноза и выбору ошибочной лечебной тактики. Дифференциальную диагностику ККС и гемангиомы необходимо проводить с другими заболеваниями орбиты, включая гемобластозы, эндокринную офтальмопатию, кистозные изменения, варикозное расширение вен, саркоидоз, псевдотумор.

Особый интерес представляют случаи сочетанной орбитальной патологии, которая, как правило, сопровождается трудностями верификации и выбора методов лечения. Применение комплексного УЗИ на этапе амбулаторного приема позволяет своевременно

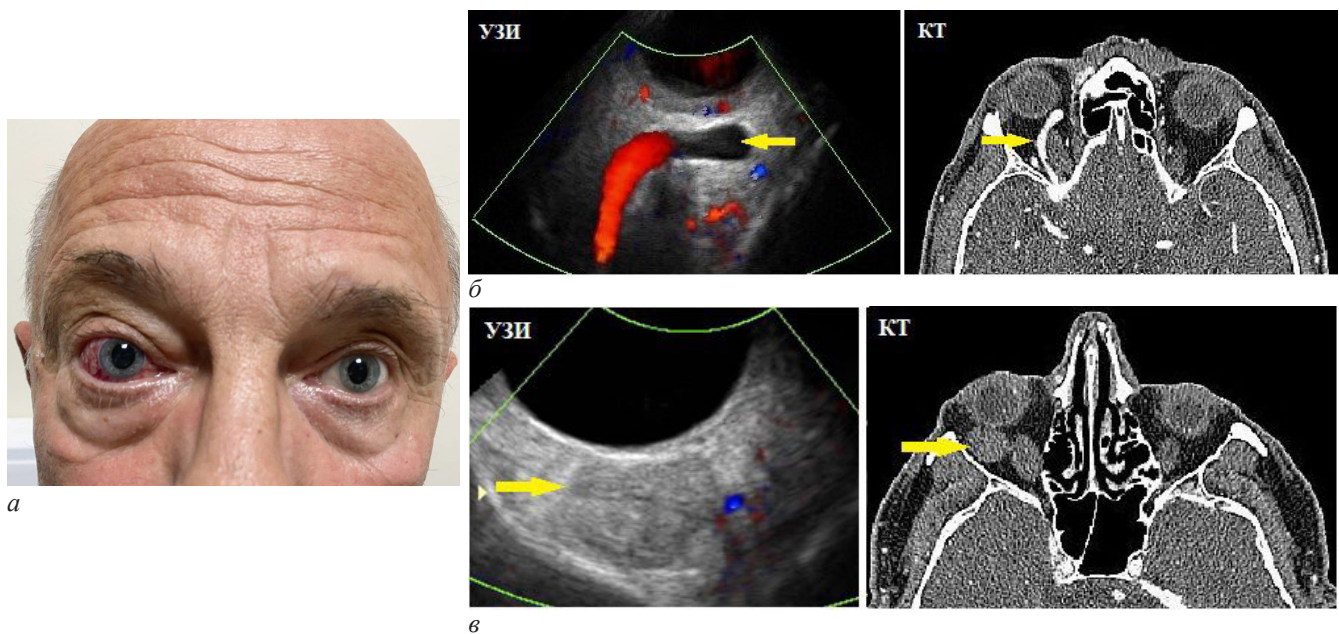


Рис. 1. Пациент при первом обращении в Центр: *a* – монокулярный экзофтальм, гиперемия конъюнктивы, значительное расширение эписклеральных сосудов; *б* – расширение верхней глазной вены по данным УЗИ и КТ орбиты (желтые стрелки); *в* – новообразование орбиты по данным УЗИ и КТ орбиты (желтые стрелки)

Fig. 1. The patient at the first visit to the Center: *a* – monocular exophthalmos, conjunctival hyperemia, significant dilatation of episcleral vessels; *б* – dilatation of the superior ocular vein according to US and CT of the orbit (yellow arrows); *в* – tumor of the orbit according to US and CT of the orbit (yellow arrows)

поставить диагноз для определения тактики ведения пациента, минуя длительное и дорогостоящее обследование, а также риски осложнений при проведении инвазивных исследований сосудистой системы орбиты. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

В поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» обратился пациент 67 лет с жалобами на двоение, покраснение и выстояние правого глаза.

Из анамнеза известно, что за 6 месяцев до обращения без какой-либо причины появились тянущие боли в области правого глаза, спустя месяц пациент отметил его покраснение. После проведения МРТ головного мозга и орбит с диагнозом «каротидно-кавернозное соустье» пациент был направлен в региональный офтальмологический центр, а далее на консультацию к нейрохирургу, который рекомендовал выполнить мультиспиральную компьютерную томографию сосудов (МСКТ-ангиографию) и провести дообследование в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» по поводу новообразования орбиты. При первичном осмотре по месту жительства у пациента было выявлено повышение внутриглазного давления (ВГД) и назначен режим гипотензивных капель.

В ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» при сборе анамнеза было установлено, что пациент страдает гипертонической болезнью, в 2018 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), травмы головы отрицает.

При обследовании острота зрения правого глаза (OD) – 0,2 с коррекцией sph+2,5=1,0; острота зрения левого глаза (OS) – 0,2 sph+2,25=1,0. По данным пнев-

мотонометрии: ВГД OD=16,0 мм рт. ст. (гипотензивный режим), ВГД OS=12,0 мм рт. ст. (без капель).

При объективном осмотре обоих глаз: смыкание глазной щели полное, положение глазных яблок правильное, движения в полном объеме, конвергенция ослаблена. OD – незначительный отек периорбитальной клетчатки, репозиция глаза затруднена, безболезненна. Ширина глазной щели составила: OD=11,0 мм, OS=10,0 мм. В результате экзофтальмометрии выявлена асимметрия выстояния глазных яблок: OD=19,0 мм, OS=15,0 мм.

При исследовании переднего отдела OD: отек и гиперемия конъюнктивы, эписклеральные сосуды расширены и полнокровны (рис. 1, *a*), роговица прозрачна, передняя камера средней глубины, влага ее прозрачна, радужка структурна, зрачок круглый в центре, реакция на свет живая, начальные помутнения в ядре и кортикальных слоях хрусталика. Офтальмоскопически на глазном дне правого глаза выявлялись расширенные полнокровные вены, артериовенозное соотношение составило A:B=1:4, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, макулярная зона и периферия без патологии. Передний и задний отделы левого глаза – без особенностей.

Ультразвуковое исследование глаза и орбиты выполнялось на многофункциональном диагностическом сканере Voluson E10 (GE Healthcare; США) с соблюдением безопасных для данной анатомической зоны режимов акустической мощности (MI 0,23; TI 1,0 и Ispta 50 мВт/см²) [21]. По данным УЗИ орбит, справа в режиме «серой шкалы» в ретробульбарной зоне выявлены признаки расширения верхней глазной вены (ВГВ) в виде гипозохогенной широкой тени в верхне-наружном квадранте с признаками артериализации венозного кровотока в режиме ЦДК, что является объективным эхографическим признаком

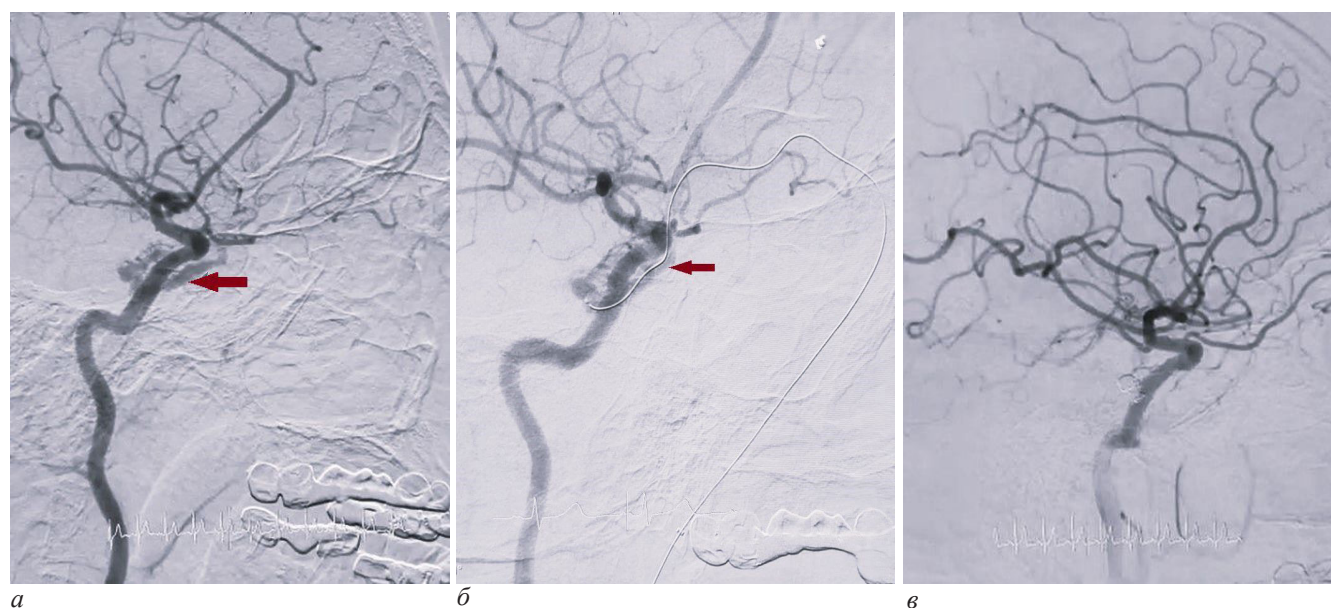


Рис. 2. Ангиографическое исследование на этапах операции «разобщение каротидно-кавернозного соустья с использованием отделяемых микроспиралей и неадгезивной композиции Squid12»: а – патологический кровоток до операции (красная стрелка); б – имплантация микроспиралей (красная стрелка); в – отсутствие регистрации патологического кровотока после операции (красная стрелка); в – отсутствие регистрации патологического кровотока после операции

Fig. 2. Angiographic examination at the stages of the operation «separation of the carotid-cavernous anastomosis using separable microcoils and non-adhesive composition Squid12»: а – pathological blood flow before surgery (red arrow); б – implantation of microcoils (red arrow); в – abnormal blood flow after surgery are not registration

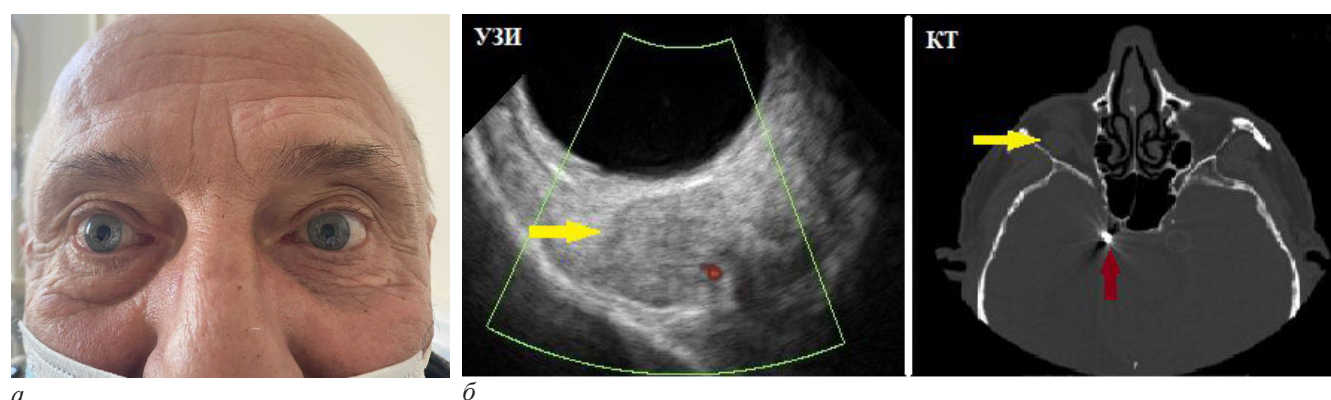


Рис. 3. Пациент при повторном обращении в Центр, после операции по устранению ККС: а – при осмотре: положение глазных яблок правильное, симметричное, конъюнктива спокойная; б – новообразование орбиты по данным дуплексного ультразвукового сканирования и КТ орбиты (желтая стрелка), признаки микроспиралей в области кавернозного синуса справа (красная стрелка)

Fig. 3. The patient returning to the Center after surgery to eliminate CCF: а – on examination: the position of the ocular is correct, symmetrical, bulbar conjunctiva is not irritated; б – the orbital tumor according to the data of duplex ultrasound and CT scan of the orbit (yellow arrow), signs of microcoils in the area of the cavernous sinus on the right (red arrow)

ККС (рис. 1, б). Дополнительно в нижне-наружном квадранте правой орбиты визуализировалось средней экзогенности округлое образование с четкими контурами, размером 9,7×12,4×13,7 мм, в толще которого в режиме ЦДК сосуды не регистрировались, что соответствует акустическим характеристикам доброкачественного сосудистого новообразования орбиты (рис. 1, в). Выявленное новообразование прилежало к глазному яблоку, не деформировало его и не контактировало с экстраокулярными мышцами и зрительным нервом.

При В-сканировании обоих глаз в стекловидном теле отмечались единичные плавающие помутнения, отслойки сетчатки и сосудистой оболочки не определялись.

После проведенного клинко-инструментального обследования с диагнозом «каротидно-кавернозное соустье, новообразование орбиты OD» пациент повторно направлен к нейрохирургу для оперативного

вмешательства в качестве первого этапа лечебных мероприятий. В плановом порядке в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России пациенту была проведена операция «разобщение каротидно-кавернозного соустья с использованием отделяемых микроспиралей и неадгезивной композиции Squid12». Ангиографическая картина эндоваскулярного вмешательства представлена на рис. 2. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений.

При повторном осмотре пациента после хирургического лечения ККС отмечался полный регресс ранее имеющихся изменений со стороны органа зрения. Острота зрения OD: 0,2 с коррекцией sph+2,5=1,0, OS: 0,2 sph+2,25=1,0. По данным пневмотонометрии, ВГД правого глаза составило 13,3 мм рт. ст. (без капель) и левого глаза –11,3 мм рт. ст. (без капель).

При объективном осмотре: положение глазных яблок правильное, движения в полном объеме, конвергенция сохранена. Ширина глазной щели была

симметрична с обеих сторон и составила 10 мм. По данным экзофтальмометрии выстояние глазных яблок было одинаковым с обеих сторон – 15,0 мм (рис. 3, а).

По данным биомикроскопии обоих глаз: конъюнктива бледно-розовая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага ее прозрачна, радужка структурна, зрачок круглый в центре, реакция на свет живая, начальные помутнения в ядре и кортикальных слоях хрусталика, стекловидное тело прозрачное. При осмотре глазного дна с обеих сторон: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, соотношение А:В=1:3, макулярная зона и периферия без патологии. Офтальмологический статус OS без изменений.

При повторном проведении КТ орбит в области кавернозного синуса справа визуализировались послеоперационные металлические спирали. В правой орбите, в области ниже-наружного угла, сразу за глазом, определялось округлое образование с четкими контурами, размерами 14×12×12,5 мм, плотностью +47едН. Образование прилежало к наружным оболочкам правого глаза. Визуализировалось утолщение наружной прямой мышцы до 6,4 мм. Толщина других экстраокулярных мышц оставалась в норме. Костно-деструктивных изменений выявлено не было, отмечалась удовлетворительная пневматизация околоносовых пазух (рис. 3, б).

По данным УЗИ правой орбиты в ниже-наружном квадранте было обнаружено округлое образование средней эхогенности, с четкими контурами размерами 9,1×13,8×10,9 мм; в режиме ЦДК сосуды в его толще не регистрировались. Образование прилежало к глазу, не деформировало его и не контактировало с экстраокулярными мышцами и зрительным нервом. Дополнительных эхографических изменений в ретробульбарной зоне не определялось, толщина экстраокулярных мышц и зрительного нерва была в пределах нормальных значений. Эхографическая картина сред и оболочек глаза оставалась без изменений (рис. 3, в).

Согласно результатам повторного клинко-инструментального обследования глаза и орбиты, показаний к оперативному вмешательству не установлено и рекомендовано динамическое наблюдение по месту жительства с выполнением КТ орбит не реже 1 раза в год.

Обсуждение

Патология орбиты характеризуется большим разнообразием нозологических форм, многие из которых имеют схожую клиническую картину, требующую дифференциальной диагностики. Случаи сочетанной патологии орбиты встречаются редко и всегда нуждаются в персонифицированном подходе к выбору лечебной тактики, которая зависит от точности результатов выполненных диагностических исследований.

Базовое офтальмологическое обследование не позволяет определить состояние ретробульбарной зоны, поэтому при подозрении на патологию орбиты в клинической практике широко применяются высокотехнологичные методы визуализации: ком-

пьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако эти методы, как было указано ранее, имеют целый ряд ограничений и противопоказаний. УЗИ с оценкой кровотока является неинвазивным, доступным, высокоинформативным методом верификации васкулярных и аваскулярных структур, который используется в офтальмологической практике более 20 лет.

Известно, что эхографическая картина орбиты в норме характеризуется визуализацией гипоехогенных экстраокулярных мышц, идущих вдоль гиперрефлективных, высокой акустической плотности костных стенок орбиты, в центральном отделе от заднего полюса глазного яблока отходит гипоехогенная, с ровным контуром и S-образным изгибом тень зрительного нерва. Ретробульбарная клетчатка отличается зернистой гиперрефлективной внутренней структурой. Наличие дополнительной акустической тени в орбите должно насторожить специалиста, проводящего исследование, и ориентировать его для поиска объемных образований или сосудистых аномалий орбиты. Поэтому применение метода В-сканирования в комплексе с ЦДК дает возможность выявить не только патологические изменения кровотока в ретробульбарных сосудах, но и наличие васкуляризированной и аваскулярной «плюс – ткани».

В литературе имеется целый ряд публикаций, посвященных применению В-сканирования в комплексе с ЦДК для верификации ККС в орбите [20, 22, 23]. Авторы подчеркивают, что благодаря данному исследованию удастся визуализировать расширенный венозный сосуд с артериальным кровотоком с высокими показателями максимальной систолической скорости кровотока (PSV) в ВГВ, близкими по значению к таковым в ВСА (до 60 м/с) при посттравматическом ККС и более низкими показателями PSV при спонтанном ККС. Оба варианта ККС характеризуются низкими показателями периферического сопротивления.

Представленный клинический случай интересен тем, что выполненное пациенту МРТ при первом обращении не позволило определить окончательный диагноз, и лишь комплексное обследование, включающее доплеровское исследование показало наличие ККС наряду с ипсилатеральной кавернозной гемангиомой еще до использования методов контрастно-усиленной визуализации. Кроме того, с помощью УЗИ объективно были определены размеры ретробульбарного новообразования, его внутренняя структура, взаимоотношение с глазным яблоком, экстраокулярными мышцами и зрительным нервом. Режим ЦДК с импульсно-волновой доплерографией позволил оценить не только характер и скорость кровотока в расширенной верхней глазной вене, но и определить отсутствие васкуляризации в зоне опухоли. Полученные данные позволили предположить доброкачественный характер патологического процесса и определиться с лечебной тактикой.

Необходимо отметить, что при первичном обращении пациентов с подозрением на новообразование или сосудистую аномалию орбиты следует рекомендовать в качестве скрининга УЗИ орбиты

с оценкой кровотока до проведения лучевых методов диагностики.

Заключение

В клинической практике офтальмолога случаи сочетанной односторонней орбитальной патологии являются достаточно редкими, требующими мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов. На сегодняшний день комплексное УЗИ (В-сканирование, ЦДК с доплерографией) является неинвазивным, высокоинформативным и доступным методом диагностики сосудистых заболеваний орбиты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики / Compliance with patient rights and principles of bioethics

Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании. / The patient signed an informed consent to participate in the study.

Литература / References

1. Белый А. И., Федорченко А. Н., Волколуп О. С., и др. Возможности эндоваскулярных методов в лечении артериовенозных соустьев области кавернозного синуса // *Инновационная медицина Кубани*. 2019. Т. 14, №2. С. 21–29. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-14-2-21-29>. [Beliy AI, Fedorchenko AN, Volkolup OS, et al. Endovascular Treatment of Carotid Cavernous Fistulas in the Area of Cavernous Sinus. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019.14(2):21-29. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-14-2-21-29>. (In Russ.)].
2. Труфанов Г. Е., Рамешвили Т. Е., Фокин В. А., Свистов Д. В. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга. СПб.: ЭЛБИ, 2006. 223с. [Trufanov GE, Rameshvili VA, Fokin VA, Svistov DV. *Radial diagnosis of vessel malformations and cerebral aneurysm*. Saint Petesburg, 2006. 223 p. (In Russ.)].
3. Lewis AI, Tomsick TA, Tew JM Jr. Management of 100 consecutive direct carotid-cavernous fistulas: results of treatment with detachable balloons. *Neurosurgery*. 1995.36(2):239-245. <https://doi.org/10.1227/00006123-199502000-00001>.
4. Desal H, Leaute F, Auffray-E, et al. Direct carotid-cavernous fistula. Clinical, radiologic and therapeutic studies. Apropos of 49 cases. *J Neuroradiol*. 1997.24(2):141-54. PMID: 9324517.
5. Николаев А. С., Дубовой А. В., Истомина Т. К. Прямое спонтанное высокопоточное каротидно-кавернозное соустье у ребенка 9 месяцев, развившееся после пластики слезного канала // *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. 2020;84(3):97-101. <https://doi.org/10.17116/neiro20208403197>. [Nikolaev AS, Dubovoy AV, Istomina TK. Direct spontaneous high-flow carotid-cavernous fistula in a 9-month-old child after nasolacrimal duct repair. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2020;84(3):97-101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20208403197>.
6. Barrow DL, Spector RH, Braun IF, Landman JA, Tindall SC, Tindall GT. Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *J Neurosurg*. 1985;62:248-256. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.2.0248>.
7. Бровкина А. Ф. Болезни орбиты. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. С. 66–198; *Болезни орбиты*. М.: Медицина, 1993. С. 60–66. [Brovkina AF. *Diseases of the orbit. Guide for doctors*. Moscow: Medical Information Agency, 2008. P. 66-198; *Diseases of the orbit*. Moscow: Meditsina Publ., 1993. P. 60-66. (In Russ.)].
8. Roy D, Raymond J. The role of transvenous embolization in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *J. Neurosurgery*. 1997.40:1133-1141. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00004>.
9. Gupta AK, Purkayastha S, Krishnamoorthy T, et al. Endovascular treatment of direct carotid cavernous fistulae: a pictorial review. *Neuroradiology*. 2006.48:831-839. <https://doi.org/10.1007/s00234-006-0132-x>.
10. Бровкина А. Ф., Вальский В. В., Гусев Г. А., и др. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. [Brovkina AF, Val'skiy VV, Gusev GA, et al. *Ophthalmic oncology. A guide for doctors*. Moscow: Meditsina, 2002. (In Russ.)].
11. Yan J, Wu Z. Cavernous hemangioma of the orbit: analysis of 214 cases. *Orbit*. 2004;23(1):33-40. <https://doi.org/10.1076/orbi.23.1.33.28992>.
12. Саакян С. В., Гусев Г. А., Мякошина Е. Б., Алиханова В. Р. Кавернозная гемангиома орбиты малых размеров: диагностика и тактика ведения // *Голова и шея*. 2019. Т. 7, №2. С. 18–27. <https://doi.org/10.25792/HN.2019.7.2.18-27>. [Saakyan SV, Gusev GA, Myakoshina EB, Alihanova VR. Small cavernous hemangioma of the orbit: diagnosis and treatment tactics. *Head and neck. Russian Journal*. 2019;7(2):18-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25792/HN.2019.7.2.18-27>.
13. Яценко О. Ю. Кавернозная гемангиома орбиты и ее влияние на орбитальную клетчатку // *Офтальмология*. 2017. Т. 14, №1. С. 53–58. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-53-58>. [Yatsenko OYu. Cavernous Hemangioma of the Orbit and Its Impact on Orbital Fat. *Ophthalmology*. 2017.14(1):53-58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-53-58>.
14. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke*. 1999.30(2):317-320. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.2.3>.
15. Chen CC, Chang PC, Shy CG, Chen WS, Hung HC. CT angiography and MR angiography in the evaluation of carotid cavernous sinus fistula prior to embolization: a comparison of techniques. *American journal of neuroradiology*. 2005;26(9):2349-2356. PMID: 16219844.
16. Вальский В. В. Диагностика сосудистых заболеваний с помощью компьютерной томографии // *Офтальмологический журнал*. 2000. №3. С. 25–27. [Valsky VV. Diagnosis of vascular diseases using computed tomography. *Ophthalmological journal*. 2000;3:25-27. (In Russ.)].
17. Кутаев В. М., Бардаков В. Г., Кутаев С. В., и др. Лучевая диагностика патологии головного мозга. М.: Изд. РАЕН, 2008. [Kitaev VM, Bardakov VG, Kitaev SV, et al. *Radiology diagnostics of brain pathology*. M.: Publication of the Russian Academy of natural Sciences, 2008. (In Russ.)].
18. Venturini M, Cristel G, Marzoli SB, Simionato F, Agostini G., et al. Orbital color Doppler ultrasound as non-invasive tool in the diagnosis of anterior-draining carotid-cavernous fistula. *Radiol. Med*. 2016.121(4):301-307. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0607-0>.
19. Srinivasan A, Biro NG, Murchison AP, Sergott RC, Moster ML, et al. Efficacy of orbital color Doppler imaging and neuroimaging in the diagnosis of carotid cavernous fistulas. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg*. 2017;33(5):340-344. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000781>.

20. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей / под ред. В. В. Нероева, Т. Н. Киселевой. 1-е изд. М.: ИКАР, 2019. С. 110–250. [Neroev BB, Kiseleva TN. Ultrasound in Ophthalmology: A Guide for Physicians. 1st eds. Moscow: IKAR, 2019. P. 110-250. (In Russ.)].*

21. Киселева Т. Н., Зайцев М. С., Луговкина К. В. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии // *Офтальмология*. 2018. Т. 15, №4. С. 447–454. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-447-454>. [Kiseleva TN, Zaitsev MS, Lugovkina KV. The Safety of Diagnostic Ultrasound in Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;15(4):447-454. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-447-454>.

22. Четкин А. О., Каршиева А. Р., Синицын И. А., и др. Ультразвуковая диагностика и мониторинг каротидно-кавернозного соустья: краткий обзор литературы и клиническое наблюдение // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021. №1. С. 50–64. [Chechetkin AO, Karshieva AR, Sinitsyn IA, et al. Doppler ultrasound in carotid-cavernous fistulas diagnosis and follow-up: brief literature review and case report. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;1:50-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-1-50-64>.

23. Исрафилова Г. З., Бабушкин А. Э., Хисматуллин Р. Р. Клинический случай каротидно-кавернозного соустья // *Российский офтальмологический журнал*. 2024. Т. 17, №1. С. 113–118. [Israfilova GZ, Babushkin AE, Khismatullin RR. A clinical case of carotid-cavernous fistula. *Russian ophthalmological journal*. 2024;17(1):113-118. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-1-113-118>.

Информация об авторах

Киселева Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия, e-mail: tkiseleva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9185-6407.

Саакян Светлана Ваговна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, зав. учебной частью кафедры глазных болезней, Российский университет медицины, Москва, Россия, e-mail: oncorad@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8591-428X.

Луговкина Ксения Вадимовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия, e-mail: ksushalyg@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3531-3846.

Мусова Нелли Фузельевна – врач-офтальмолог онкологического кабинета взрослого консультативно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия, e-mail: nelly_smile@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0908-6018.

Елисеева Елена Константиновна – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований, Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Россия, e-mail: eliseevaek@ya.ru, ORCID: 0000-0002-8099-592X.

Макухина Виктория Валерьевна – канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ООО «Сеть семейных медицинских центров № 1», Москва, Россия, e-mail: makuhvik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6238-309X.

Матвеев Павел Дмитриевич – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва, Россия, e-mail: Mpaveld@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1114-6238.

Authors information

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

Saakyan Svetlana V. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Head, Department of Ocular Oncology and Radiology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Head, Educational Unit, Ophthalmology Department, The Russian University of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: oncorad@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8591-428X.

Lugovkina Kseniya V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Researcher, Ultrasound Department, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia, e-mail: ksushalyg@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3531-3846.

Musova Nelly F. – Ophthalmologist, Oncology Department, Adult Outpatient Clinic, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia, e-mail: nelly_smile@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0908-6018.

Eliseeva Elena K. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Researcher, Ultrasound Department, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia, e-mail: eliseevaek@ya.ru, ORCID: 0000-0002-8099-592X.

Makukhina Viktoriya V. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Ophthalmologist, Network of Family Medical Centers № 1, ООО, Moscow, Russia, e-mail: makuhvik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6238-309X.

Matveev Pavel D. – Head, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia, e-mail: Mpaveld@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1114-6238.

УДК 616.137.93; 611.165
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-84-88>

В. Ю. БИБИКОВ¹, Ю. С. ЧЕКМАСОВ^{1, 2}, В. И. ДУНАЕВА¹,
 Н. С. ФЕЩЕНКО¹

Клинический случай лечения артериовенозной мальформации стопы у пациентки молодого возраста

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 Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»,
 Санкт-Петербург, Россия
 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А
 E-mail: doct.chek@gmail.com

Статья поступила в редакцию 28.12.24 г.; принята к печати 16.05.25 г.

Резюме

Представлен клинический случай артериовенозной мальформации подошвенной поверхности стопы. На основании клинических данных и ультразвукового дуплексного сканирования выявлена экстратрунккулярная форма, высокоскоростная АВМ (ISSVA, 2014 г.). Пациентка была обсуждена на клиническом разборе совместно с эндоваскулярными хирургами – принято решение выполнить открытое хирургическое вмешательство. При выполнении вмешательства был использован доступ с латеральной поверхности стопы, который позволил с минимальной травматизацией тканей произвести удаление образования.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, клинический случай, стопа, доступ

Для цитирования: Бибигов В. Ю., Чекмасов Ю. С., Дунаева В. И., Фещенко Н. С. Клинический случай лечения артериовенозной мальформации стопы у пациентки молодого возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):84–88. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-84-88>.

UDC 616.137.93; 611.165
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-84-88>

V. Yu. BIBIKOV¹, Yu. S. CHEKMASOV^{1, 2}, V. I. DUNAEVA¹,
 N. S. FESHCHENKO¹

Clinical Case of Treatment of Arteriovenous Malformation of the Foot in a Young Patient

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
² Saint-Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia
 72, Kondrat'evskij str., Saint Petersburg, Russia, 195271
 E-mail: doct.chek@gmail.com

Received 28.12.24; accepted 16.05.25

Summary

A clinical case of arteriovenous malformation of the plantar surface of the foot is presented. Based on clinical data and ultrasound duplex scanning, an extratruncular form, a high-flow AVM, was identified (ISSVA, 2014). The patient's case was discussed at a clinical review together with endovascular surgeons, and it was decided to perform an open surgical procedure. During the intervention, access was used from the lateral surface of the foot, which allowed removal of the formation with minimal tissue injury.

Keywords: arteriovenous malformation, clinical case, foot, access

For citation: Bibikov V. Yu., Chekmasov Yu. S., Dunaeva V. I., Feshchenko N. S. Clinical Case of Treatment of Arteriovenous Malformation of the Foot in a Young Patient. Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(3):84–88. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-84-88>.

Введение

Артериовенозная мальформация (АВМ) (артериовенозная дисплазия (АВД)) – один из вариантов врожденного сосудистого порока, возникающий как следствие дефекта развития одного или нескольких сосудов кровеносной системы. В основе данной патологии – формирование в процессе онтогенеза фистул

различного калибра между артериальным и венозным сегментами, через которые происходит аномальное шунтирование крови, сопровождающееся тяжелым нарушением кровообращения в соответствующей области патологического сообщения сосудов [1].

Известно, что АВМ составляет 15–20 % случаев из всех заболеваний сосудов кровеносной и лимфа-

тической систем [2, 3]. Распространенность периферических вариантов АВД составляет от 5–10 % до 15–20 %, из них лишь 1 % – мальформации стопы [1].

При данной патологии основные жалобы связаны с болевым синдромом. При АВД нижних конечностей (в том числе при АВМ стопы) наблюдается расширение подкожных вен, в результате артериовенозного сброса. Вены в результате повышенного давления расширяются, образуются «вариксы». Частота этого признака составляет от 40 до 60 % [3, 4]. Редкостью патологии объясняется применение необоснованных методов лечения «вариксов», например, склеротерапии. В 23,8 % случаев при АВМ периферических сосудов развиваются осложнения в виде трофических нарушений, кровотечения встречаются в 4,8 % [3, 5, 6]. Также АВМ нижних конечностей может приводить к артериальной недостаточности и ишемии пальцев стопы [6].

Выбор тактики лечения при поражении периферических сосудов представляет собой сложную задачу. По данным литературы, в настоящее время применяются как хирургическое лечение, так и рентгеноваскулярные вмешательства. Оба вида вмешательств имеют свои преимущества и недостатки.

Основной целью лечения АВД должна быть либо полная окклюзия, или полное удаление «центрального очага». Хирургическое резекционное вмешательство с удалением очага ангиодисплазии остается золотым стандартом лечения АВД [1]. С внедрением эндоваскулярных методик значительно улучшились результаты хирургических резекций. Предоперационная эмболизация (склеротерапия) повышает безопасность и эффективность последующих резекционных вмешательств за счет уменьшения травматичности и интраоперационной кровопотери. Проведение рентгеноэндоваскулярных окклюзий (РЭО) в послеоперационном периоде также дает определенные преимущества в комплексном лечении АВД [7]. В ряде случаев, при невозможности удаления ангиоматозных тканей «единым блоком», целью рентгеноэндоваскулярной окклюзии (РЭО) является облитерация области артериовенозного сброса, что может рассматриваться как метод выбора, если хирургическое вмешательство не может быть выполнено. В настоя-



Рис. 1. Артериовенозная мальформация подошвенной поверхности стопы

Fig. 1. Arteriovenous malformation of the plantar surface of the foot

щее время часто применяются гибридные операции, когда РЭО дополняется хирургическим иссечением пораженных тканей.

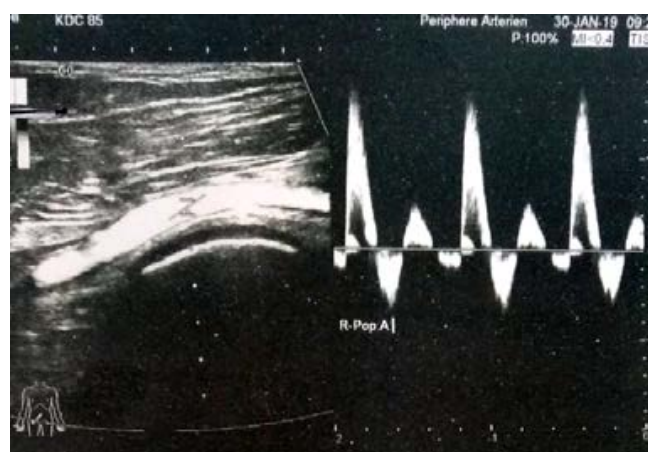
Цель – показать возможность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с АВМ периферических сосудов. Оптимизировать доступ при хирургическом вмешательстве для лечения артериовенозной мальформации подошвенной поверхности стопы с учетом анатомо-физиологических особенностей данной зоны.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 20 лет, поступила в городскую больницу № 26, с жалобами на наличие варикозно расширенной вены на подошвенной поверхности правой стопы, боли в стопе. Из анамнеза известно, что данные симптомы наблюдались на протяжении длительного времени (с рождения), со временем постепенно прогрессировали. За три года до обращения данные изменения были интерпретированы как проявления варикозной болезни, в связи с чем пациентке выполнялась попытка склерозирования



а



б

Рис. 2. УЗ-картина сосудов нижних конечностей при артериовенозной мальформации стопы

Fig. 2. Ultrasound image of the vessels of the lower extremities in arteriovenous malformation of the foot

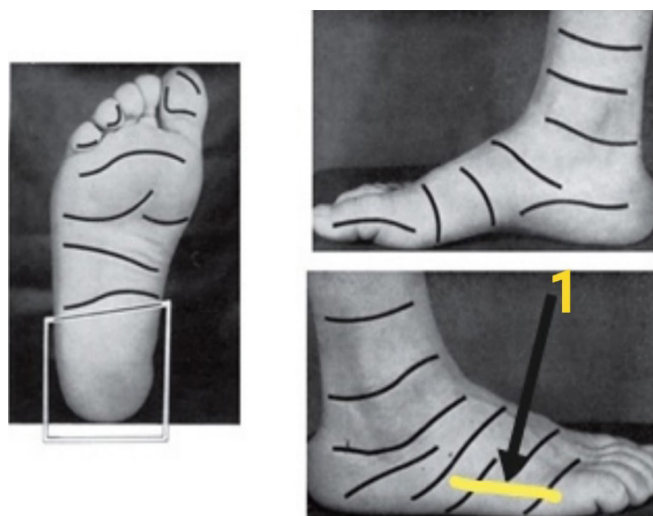


Рис. 3. Виды оперативных доступов на стопе (Я. Золтан, 1983 г.). Модифицированный доступ с латеральной поверхности стопы (1) [8]

Fig. 3. Types of surgical accesses on the foot (J. Zoltan, 1983). Modified access from the lateral surface of the foot (1) [8]



Рис. 5. Изменения цвета кожных покровов в зоне наибольшего прилегания к коже удаленного образования: 1 – кровоизлияние в зоне удаленной АВМ; 2 – мозоль

Fig. 5. Changes in the skin color in the area most closely adjacent to the skin of the removed formation: 1 – hemorrhage in the area of the remote AVM; 2 – foot corn

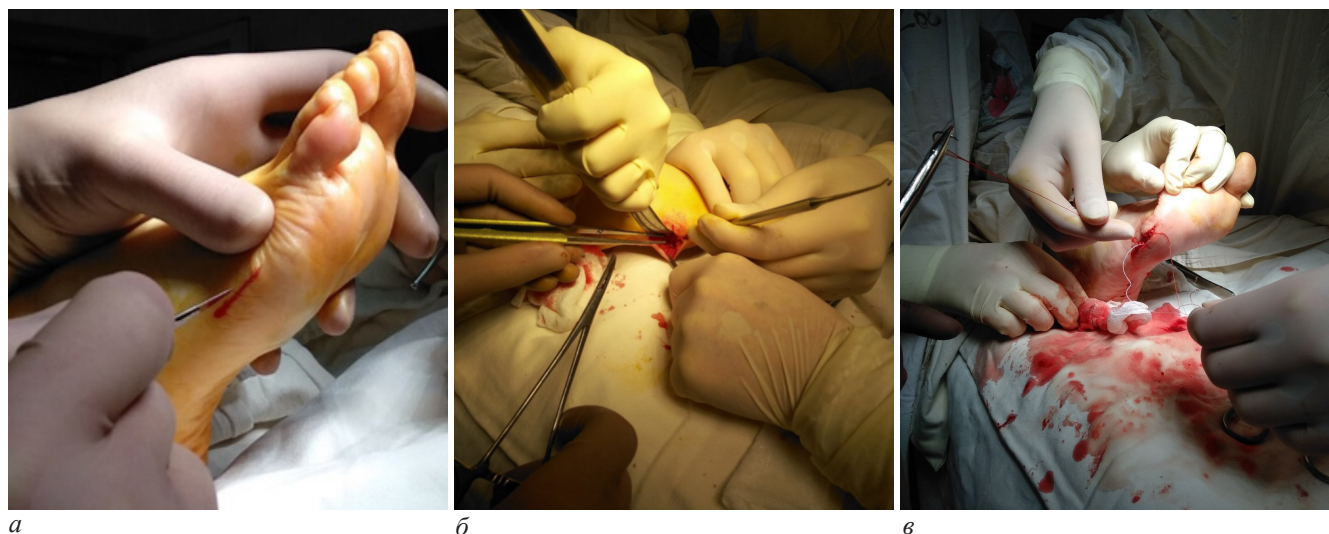


Рис. 4. Этапы операции: а – линейный разрез по латеральной поверхности стопы; б – выделение тканей по направлению к артериовенозной мальформации; в – взятие сосудов, вовлеченных в патологическое образование, на держалки

Fig. 4. Stages of the operation: а – linear incision along the lateral surface of the foot; б – Isolation of tissues towards arteriovenous malformation; в – Taking the vessels involved in the pathological formation on holders

этоксисклеролом, однако положительного эффекта достигнуто не было. Образование сохранилось, также сохранились боли при ходьбе и давлении на данную область.

При объективном осмотре на подошвенной поверхности стопы ближе к центру выявлено мягко-эластическое безболезненное образование, над которым кожа изменена, синюшно-фиолетового цвета (рис. 1). При аускультации фонендоскопом над образованием выслушивался систолический шум.

Пациентке выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Использовался УЗ-сканер Samsung Medison Accuvix V20. При исследовании на подошвенной поверхности правой стопы визуализировано сосудистое образование размером 30×20 мм, в структуре которого имеются вены и артерии мелкого калибра: диаметр венозных сосудов – до 4 мм, артериальных – до 1,5 мм;

линейная скорость кровотока в венах – до 4–5 см/с, в артериях – до 14 см/с, что соответствует высокоскоростному типу кровотока пульсативной формы. При УЗДГ артерий нижних конечностей – кровоток магистральный (рис. 2).

Диагностирована артериовенозная мальформация, экстратрунккулярная форма (Гамбургская классификация), высокоскоростная АВМ (ISSVA) [1, 4].

Пациентка была обсуждена на клиническом разборе совместно с эндоваскулярными хирургами. Было принято решение: в связи с малым диаметром артериального сосуда и высоким риском его повреждения при катетеризации решено отказаться от эндоваскулярной облитерации и выполнить открытое хирургическое вмешательство.

Янушом Золтаном в 1983 г. [8] было предложено несколько видов доступа при операции на стопе (рис. 3). Однако, по нашему мнению, доступы, опи-

санные Я. Золтаном, учитывая локализацию образования, могли привести к травматизации основных сосудисто-нервных структур во время операции и к плохим функциональным результатам в послеоперационном периоде. Поэтому мы применили, на наш взгляд, менее травматичный доступ (рис. 3) с рассечением кожных покровов на латеральной поверхности стопы. Этот доступ обеспечил хорошую визуализацию мальформации, минимизировал травму сосудов и нервных стволов стопы и исключил наличие рубца на подошвенной поверхности стопы.

Операция: под спинномозговой анестезией, произведен линейный разрез по латеральной поверхности стопы длиной 3 см. Выполнена препаровка тканей по направлению к патологическому образованию. Тупым и острым путем произведена мобилизация сосудистого образования, которое постепенно было выведено в рану. Выделены питающая артерия диаметром до 2,0 мм и отводящая вена до 2,5 мм (рис. 4).

Последние перевязаны и отсечены. После перевязки сосудов образование, лишенное притока крови, резко уменьшилось в размерах. Сосудистое образование после завершения мобилизации удалено. Объем кровопотери – не более 5 мл. Рана закрыта косметическим швом. Наложена давящая повязка.

В послеоперационном периоде – рана заживала первичным натяжением (рис. 5). Нормальный цвет кожных покровов в зоне бывшей мальформации полностью восстановился.

Компрессионное бинтование для профилактики гематомы применяли после каждой перевязки. Швы сняли на 14-е сутки. В послеоперационном периоде в течение 10 суток у пациентки отмечались умеренные болевые ощущения в зоне операции и послеоперационной ране. В дальнейшем боли постепенно купировались. На 20-е сутки болевые ощущения полностью исчезли. Двигательных и чувствительных нарушений стопы не было.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует редкую патологию – артериовенозную мальформацию стопы. Применение мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении АВМ стопы, который заключался в диагностике, а также в коллегиальном принятии решения о методе оперативного лечения совместно с эндоваскулярными хирургами и основанный на анатомо-физиологических особенностях строения данной области, показал свою эффективность. Выполненный доступ с латеральной поверхности стопы позволил адекватно визуализировать и выделить сосудистое образование с питающими его сосудами, перевязать артерии и вены, а также избежать повреждения основных сосудистых и нервных структур стопы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Заключение

Диагностика и лечение пациентов с артериовенозной мальформацией стопы должны осуществляться на принципах мультидисциплинарного подхода. В случаях, когда нет возможности использовать РЭО,

а артериовенозная мальформация расположена на подошвенной поверхности стопы, малоинвазивным методом, учитывающим анатомическое строение сосудов и нервов в этой области, является латеральный доступ. Такой подход позволяет достичь оптимальных функциональных и эстетических результатов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Бокерия Л. А. Современные концепции лечения артериовенозных ангиодисплазий (мальформаций). Согласительный документ. *Ангиология и сосудистая хирургия*. М.: Ангиология инфо, 2015. 28 с. [Bokerija LA. *Sovremennye koncepcii lechenija arteriovenoznyh angiodysp plazij (mal'formacij)*. Soglasitel'nyj dokument. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. M.: Angiologija info, 2015. 28 p. (In Russ.)].
2. Гончарова Я. А. Гемангиомы и сосудистые мальформации. Современные теории и лечебная тактика // *Здоровье ребенка*. 2013. Т. 49, № 6. С. 148–152. [Goncharova YaA. *Hemangiomas and Vascular Malformations. Current Theories and Therapeutic Management*. *Child's health*. 2013;49(6):148-152. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.6.49.2013.84864>.
3. Дан В. Н., Сапелькин С. В. Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). М.: Вердана, 2008. 200 с. [Dan VN, Sapelkin SV. *Angiodysplazii (vrozhdennye poroki razvitiya sosudov)*. M.: Verdana, 2009. 200 p. (In Russ.)].
4. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, Bianchini G, Burrows P, Do YS, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol*. 2013;32(1):9-36. PMID: 23435389.
5. Kim JY, Kim DI, Do YS, Lee BB, Kim YW, Shin SW, et al. Surgical treatment for congenital arteriovenous malformations: 10 years' experience. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;32(1):101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.01.004>.
6. Villavicencio JL *Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment* / eds. R Mattassi, DA Loose, M Vaghi. Italia: Springer-Verlag, 2009. 331 p. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-0569-3>.
7. Кондрашин С. А., Серова Н. С., Кобликов В. В., Кузьменков Д. В. Артериовенозная мальформация стопы: диагностика и эндоваскулярное лечение // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015. Т. 5, №2. С. 62–66. [Kondrashin SA, Serova NS, Koblikov VV, Kuzmenkov DV. *Arteriovenous malformation of the foot: diagnosis and endovascular treatment*. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2015;5(2): 62-66. (In Russ.)].
8. Золтан Я. Оперативная техника и условия оптимального заживления ран. 3-е изд., на рус. яз. *Будапешт: Академия наук Венгрии*, 1983. 164 с. [Zoltan J. *Operational technique and conditions for optimal wound healing*. 3rd edition in Russian. Budapest: Hungarian Academy of Sciences, 1983. 164 p. (In Russ.)].

Информация об авторах

Бибиков Вадим Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bivadim1@yandex.ru, ORCID: 0009-0006-2679-6344.

Чекмасов Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, доцент кафедры хирургии и урологии им. Б. И. Мирошникова, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: doct.chek@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6876-3571.

Дунаева Виктория Игоревна – ассистент кафедры факультетской хирургии с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, ассистент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М. Г. Привеса, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: myst_in_fire@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9388-9931.

Фешенко Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург,

Россия, e-mail: feshenco_ns@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6137-3308.

Authors information

Bibikov Vadim Yu. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bivadim1@yandex.ru, ORCID: 0009-0006-2679-6344.

Chekmasov Yuri S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Assistant, Department of General Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, B. I. Miroshnikov Department of Surgery and Urology, Saint-Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: doct.chek@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6876-3571.

Dunaeva Victoria I. – Assistant, Department of Faculty Surgery, Assistant, M. G. Prives Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: myst_in_fire@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9388-9931.

Feshchenko Natalia S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Assistant, Department of General Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: feshenco_ns@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6137-3308.

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, доцент *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