

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

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 20

2021

№ 4 (79)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

**Чхаидзе И. З., Лioзнов Д. А., Петрищев Н. Н.,
Ниаури Д. А.**

4

**Chkhaidze I. Z., Lioznov D. A., Petrishchev N. N.,
Niauri D. A.**

Системный эндотелиит при новой коронавирусной
инфекции COVID-19: гендерные
и перинатальные риски

Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus
infection COVID-19: gender-related
and perinatal risks

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Мельников М. В., Сотников А. В., Кожевников Д. С.,
Соловьева М. В., Болдуева С. А.**

14

**Mel'nikov M. V., Sotnikov A. V., Kozhevnikov D. S.,
Solov'yeva M. V., Boldueva S. A.**

Эмболии магистральных артерий конечностей
у больных с фибрилляцией предсердий

Embolism to the main limb arteries
in patients with atrial fibrillation

Тургель В. А., Тульцева С. Н.

21

Turgel V. A., Tultseva S. N.

Исследование микрососудистого русла сетчатки
и зрительного нерва методом оптической когерентной
томографии-ангиографии у пациентов,
перенесших COVID-19

Study of the retina and optic nerve microvascular bed
using optical coherence tomography-angiography
in post-COVID-19 patients

**Фролов А. В., Локтионова Ю. И., Жарких Е. В.,
Сидоров В. В., Крупаткин А. И., Дунаев А. В.**

33

**Frolov A. V., Loktionova Yu. I., Zharkikh E. V.,
Sidorov V. V., Krupatkin A. I., Dunaev A. V.**

Исследование изменений кожной микроциркуляции
крови при выполнении дыхательной техники
хатха-йоги

Investigation of changes in the skin blood
microcirculation after the performing the hatha yoga
breathing technique

Золотовская И. А., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л.
Особенности типа микроциркуляции у пациентов
с артериальной гипертензией, перенесших новую
коронавирусную инфекцию COVID-19

45

Zolotovskaya I. A., Gimatdinova G. R., Davydkin I. L.
Hypertensive patients features of the microcirculation
type after new coronavirus infection of COVID-19

Ладожская-Гапеенко Е. Е., Храпов К. Н.,
Петришев Н. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В.
Нарушения микроциркуляции у больных
с тяжелым течением COVID-19, осложненным
бактериальным сепсисом

52 Ladozhskaya-Gapeenko E. E., Khrapov K. N.,
Petrishchev N. N., Polushin Yu. S., Shlyk I. V.
Microcirculation disorders in patients with severe
COVID-19 and development of bacterial sepsis

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

Мезенцева Л. В., Дудник Е. Н., Никенина Е. В.,
Запара М. А., Самарцева В. Г., Хусайнов И. Р.
Корреляционно-спектральный анализ изменений
показателей микроциркуляции симметричных
областей головы человека в условиях кратковременных
гипоксических воздействий

62 Mezentseva L. V., Dudnik E. N., Nikenina E. V.,
Zapara M. A., Samartseva V. G., Khusainov I. R.
Correlation and spectral analysis of microcirculatory
changes in symmetric areas of human head
in short-term hypoxic exposure

Уракова М. А.
Нереспираторные функции легких
при экспериментальном внутримозговом
кровоизлиянии в условиях введения финголимода

70 Urakova M. A.
Non-respiratory functions of lungs
in experimental intracerebral hemorrhage during
fingolimod injection

Чуян Е. Н., Мироныук И. С., Раваева М. Ю.,
Гришина Т. В., Черетаев И. В., Чернобай С. Е.
Изменение показателей микро- и центральной
гемодинамики у крыс при действии
ацетилсалициловой кислоты и ее координационных
соединений с металлами

75 Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu.,
Grishina T. V., Cheretaev I. V., Chernobai S. E.
Changes in micro- and central hemodynamic
parameters in rats under the action
of acetylsalicylic acid and its coordination
compounds with metals

Краткие сообщения

Brief surveys

Тихомирова И. А., Рябов М. М.
Сравнительный анализ показателей состояния
системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19

87 Tikhomirova I. A., Ryabov M. M.
Comparative analysis of hemostasis system state
indicators in severe COVID-19

Чубарнова М. В., Давыдов А. Б., Есин В. А.,
Давыдова О. Б., Костин И. О.
Изменения микроциркуляции слизистой оболочки
полости рта у пациентов, перенесших COVID-19
и не получающих антикоагулянтную терапию

95 Chubarnova M. V., Davydov A. B., Esin V. A.,
Davydova O. B., Kostin I. O.
Changes in the microcirculation of the oral mucosa
in post-COVID-19 patients not receiving
anti-coagulant therapy

Андожская Ю. С.
Возможности высокочастотной ультразвуковой
доплерографии в оценке микроциркуляторных
расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля,
перенесших COVID-19

101 Andozhskaya Yu. S.
The potential of high-frequency ultrasound
Dopplerography in the assessment of microcirculatory
disorders in post-COVID-19 patients
with a cardiovascular profile

Ряполова О. А., Азнаурова О. В., Богач Е. Н.
Исследование микроциркуляции для оценки
эффективности восстановительного лечения больных,
перенесших новую коронавирусную инфекцию
COVID-19

106 Ryapolova O. A., Aznaurova O. V., Bogach E. N.
A microcirculation study to assess the effectiveness
of post-COVID rehabilitation treatment

Информация о научных конференциях 110 Information about scientific conferences

Правила для авторов 111 Author guidelines

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

N. N. Petrishchev (Saint-Petersburg, Russia)
Vice Editor,
T. D. Vlasov (Saint-Petersburg, Russia)
Senior Associate Editor,
S. N. Tultseva (Saint-Petersburg, Russia)
Scientific Editor,
V. A. Pugach (Saint-Petersburg, Russia)
Executive Secretary,
V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia),
N. A. Bubnova (Saint-Petersburg, Russia),
M. M. Galagudza (Saint-Petersburg, Russia),
V. I. Kozlov (Moscow, Russia),
A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),
G. G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia),
V. A. Tsyrlin (Saint-Petersburg, Russia),
E. V. Shlyakhto (Saint-Petersburg, Russia).

Editorial Board

V. V. Banin (Moscow, Russia),
E. R. Barantsevich (Saint-Petersburg, Russia),
N. A. Belyakov (Saint-Petersburg, Russia),
Alexander Brill (Birmingham, United Kingdom),
Jarle Vaage (Oslo, Norway),
A. Yu. Vasilyev (Moscow, Russia),
I. A. Vozniuk (Saint-Petersburg, Russia),
A. V. Gavrilenko (Moscow, Russia),
I. P. Dudanov (Petrozavodsk, Russia),
K. V. Zhmerenetsky (Khabarovsk, Russia)
O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia)
V. B. Koshelev (Moscow, Russia),
A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),
G. I. Lobov (Saint-Petersburg, Russia),
L. N. Maslov (Tomsk, Russia),
V. E. Milyukov (Moscow, Russia),
Nodar Mitagvaria (Tbilisi, Georgia)
K. M. Morozov (Moscow, Russia),
V. S. Nikiforov (Saint-Petersburg, Russia),
Axel Pries (Berlin, Germany),
Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal)
D. A. Starchik (Saint-Petersburg, Russia),
S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),
S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),
A. N. Shishkin (Saint-Petersburg, Russia)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. — главный редактор (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Власов Т. Д. — заместитель главного редактора (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — научный редактор (Санкт-Петербург),
к. б. н. Пугач В. А. — ответственный секретарь (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Амосов В. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург)
д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Шлякто Е. В. (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),
д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),
профессор Бриль А. Г. (Бирмингем, Великобритания),
профессор Вааге Г. (Осло, Норвегия),
чл.-корр. РАН, профессор Васильев А. Ю. (Москва),
д. м. н., профессор Вознюк И. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Гавриленко А. В. (Москва),
чл.-корр. РАН, профессор Дуданов И. П. (Петрозаводск),
чл.-корр. РАН, доцент Жмеренецкий К. В. (Хабаровск),
д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д. м. н., профессор Милуков В. Е. (Москва),
профессор Митагвария Н. П. (Тбилиси, Грузия)
д. м. н., профессор Морозов К. М. (Москва),
д. м. н., профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),
профессор Прис А. (Берлин, Германия),
профессор Салдана Карлота (Лиссабон, Португалия),
д. м. н. Старчик Д. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Терновой С. К. (Москва),
чл.-корр. РАН, профессор Ткаченко С. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Шишкин А. Н. (Санкт-Петербург).

РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Издательство ООО «СП Минимакс»
197376, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 7
Редакция: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.
Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 25.11.2021 г.
Формат: А4
Печать офсетная
Тираж 1000
Заказ № 187

УДК 616-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13

И. З. ЧХАИДЗЕ¹, Д. А. ЛИОЗНОВ², Н. Н. ПЕТРИЩЕВ³,
Д. А. НИАУРИ¹

Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

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

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа

имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

E-mail: chkhaidze_j@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.08.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

В обзоре рассмотрены некоторые физиологические особенности, отражающие гендерные различия в подверженности новой коронавирусной инфекции. Представлена актуальная информация о влиянии COVID-19 на течение беременности, перинатальные исходы. Освещены дискуссионные вопросы возможности вертикальной трансмиссии вируса SARS-CoV-2 на основании анализа доступных литературных данных, рекомендаций международных профессиональных сообществ.

Ключевые слова: COVID-19, вирус SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, эндотелиит, беременность, роды

Для цитирования: Чхаидзе И. З., Лиознов Д. А., Петрищев Н. Н., Ниаури Д. А. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.

UDC 616-092

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13

I. Z. CHKHAI DZE¹, D. A. LIOZNOV², N. N. PETRISHCHEV³,
D. A. NIAURI¹

Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks

¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

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

² WHO-Recognized National Influenza Centre (NIC), Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

15/17, Professora Popova str., Petersburg, Russia, 197376

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

E-mail: chkhaidze_j@mail.ru

Received 23.08.21; accepted 05.11.21

Summary

The review considers some physiological features that reflect gender differences in the susceptibility to a novel coronavirus infection. Up-to-date information on the impact of COVID-19 on the course of pregnancy and perinatal outcomes is presented. The debatable issues of the possibility of vertical transmission of the SARS-CoV-2 virus are highlighted based on the analysis of available literature data and recommendations of international professional communities.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, coronavirus infection, endotheliitis, pregnancy, childbirth

For citation: Chkhaidze I. Z., Lioznov D. A., Petrishchev N. N., Niauri D. A. Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.

Введение

Глобальной проблемой здравоохранения остается объявленная 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 (SARS-CoV-2). К августу 2021 г. COVID-19 в мире заболели более 203,9 млн человек, у 4,8 млн из них наступил летальный исход. В России заболели 6,5 млн человек, у 167,2 тысячи заболевание привело к летальному исходу [1].

Во всем мире активно изучаются важнейшие аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 попадает в клетки организма человека путем связывания шиповидного гликопротеина S (от англ. «spike» – «шип») – ключевого структурного белка коронавируса, расположенного на поверхности вируса, с экстрацеллюлярным доменом мембранной формы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2), при этом его аффинность превышает таковую вируса SARS-CoV [2]. Далее происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа [3, 4]. ACE2 является трансмембранным гликопротеином, ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играет ключевую роль в регуляции артериального давления. Протеин ACE2 катализирует расщепление ангиотензина II (Ang II) с образованием ангиотензина 1–7 (Ang 1–7). Вазоактивный пептид Ang II ответственен за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, Ang 1–7 – за вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты, стимулирует натрийурез и ингибирует активность воспалительного процесса [5, 6]. ACE2 преимущественно экспрессируется в альвеолоцитах (особенно в альвеолоцитах II типа – alveolar epithelial type II cells – АЕС II), клетках эндотелия, кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря, что обуславливает характер поражения при инфекционном процессе [7].

Концепция COVID-19-эндотелиита

С начала 2020 г. появляются сообщения об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными соматическими заболеваниями. В частности, о подверженности к COVID-19 лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что сопряжено с повышенным риском неблагоприятного исхода [8–11]. По результатам крупного метаанализа, объединившего данные 21 работы (47 344 пациентов), наиболее частым сопутствующим заболеванием стала артериальная гипертензия (АГ) (16 %), наряду с сахарным диабетом (СД) (8 %) [9].

У пациентов с тяжелыми формами течения COVID-19 была обнаружена статистически достоверная связь между выявлением микротромбов в легочных сосудах, нарушениями коагуляционного

баланса и поражением эндотелия сосудов [12–17]. Оставалось неясным, вызваны ли сосудистые нарушения при новой коронавирусной инфекции вовлечением эндотелиальных клеток в патологические процессы вследствие прямого воздействия вируса. При этом в исследованиях *in vitro* обнаружено, что SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать эндотелиальные клетки и перicytes, полученные из плюрипотентных стволовых клеток человека [18].

В апреле 2020 г. в журнале «Lancet» [19] опубликовано исследование швейцарских ученых, представивших прямые доказательства того, что вирус SARS-CoV-2 повреждает эндотелиальные клетки, вызывая своеобразный эндотелиит с последующим развитием полиорганной недостаточности. Были изучены клеточные структуры кровеносных сосудов трех погибших пациентов с COVID-19 при помощи электронной микроскопии. Посмертный гистологический анализ выявил следы вирусных включений в эндотелии с явлениями эндотелиита, скопление мононуклеарных клеток и апоптотических телец в эндотелиальных клетках капилляров почечных клубочков, миокарда, подслизистых сосудов тонкой кишки, легких, застойные явления в системе микрососудов различных органов. Таким образом, доказано наличие прямой вирусной инфекции эндотелиальных клеток и диффузного воспаления эндотелия. Вирус использует рецептор ACE2, экспрессируемый пневмоцитами в эпителиальной альвеолярной выстилке, тем самым вызывая повреждение легких. Этот рецептор также широко экспрессируется на эндотелиальных клетках. Было высказано предположение о прямом инфицировании эндотелия и его иммуноопосредованном повреждении, что может привести к широко распространенной эндотелиальной дисфункции [19]. Одним из проявлений повреждения эндотелия является индукция апоптоза и пироптоза (воспалительная форма запрограммированной некротической гибели клеток) у пациентов с COVID-19. Данная гипотеза подтверждена результатами последующих исследований больных, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19 [20].

Одной из многочисленных особенностей COVID-19 является выраженная неспецифичность наблюдаемых поражений во многих системах и органах. В то же время развитие эндотелиальной дисфункции можно рассматривать как универсальный механизм, объединяющий разнообразные нарушения при новой коронавирусной инфекции. Концепция COVID-19-эндотелиита дает возможность объяснить системные изменения микроциркуляции в различных отделах сосудистой системы и их клинические последствия у больных COVID-19, обосновать патогенетическую терапию, направленную на стабилизацию эндотелия при одновременном подавлении репликации вируса. Особенно актуальной эта стратегия может быть для уязвимых групп пациентов с уже существующей эндотелиальной дисфункцией, связанной с курением, диабетом, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, гендерными особенностями, коррелирующими с неблагоприятными исходами COVID-19.

COVID-19 и гендерные различия

Среди факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19, наряду с некоторыми сопутствующими заболеваниями, выделяются такие демографические характеристики больных, как возраст и мужской пол [21]. Пожилые люди предрасположены к неадекватной реакции на инфекцию, запускающей гипертоспалительный каскад, который, по-видимому, физиологически неполностью контролируется [22, 23]. Необходимо учитывать, что у пожилых людей во многих случаях эндотелиальная функция может быть нарушена и без дополнительных влияний инфекционного процесса.

Что касается гендерного фактора, несмотря на большую вариативность подтвержденных случаев в разных странах, эпидемиологические данные четко доказывают, что у мужчин инфекция протекает тяжелее, чем у женщин. Анализ данных за первое полугодие 2020 г. по COVID-19 в Италии, Испании, Германии, Швейцарии, Бельгии и Норвегии показал, что среди всех возрастных групп старше 20 лет показатель летальности среди мужчин выше, чем среди женщин [24]. В когорте из 1099 госпитализированных больных COVID-19 в Ухане 42 % пациентов составляли женщины. Среди тяжелых случаев, потребовавших перевода в отделения интенсивной терапии, инвазивной вентиляции легких или закончившихся летальным исходом, мужчины составляли 68 % пациентов [25].

Международный консорциум по тяжелым острым респираторным инфекциям в проспективном обсервационном когортном исследовании с участием более 20 000 пациентов сообщил, что женщины составляли 40 % среди госпитализированных пациентов, при этом летальность среди них была на 20 % ниже, чем среди мужчин [24, 26].

Причина таких гендерных различий при COVID-19 остается не до конца ясной. Возможно, она связана с тем, что для лиц мужского пола характерен более высокий уровень экспрессии протеина ACE2 в альвеолоцитах II типа, чем у женщин [27]. В отношении эндотелиоцитов таких данных в литературе нет. Установлено, что в яичках и семенных пузырьках наблюдается высокая экспрессия ACE2, что может приводить к большей восприимчивости мужчин к COVID-19 [28]. Хотя возрастных или расовых различий в концентрации ACE2 в тканях организма человека исследователями не выявлено, риск смерти у мужчин и пожилых людей повышен. Это объясняют возрастными и функциональными особенностями механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, способностью SARS-CoV-2 вызывать «цитокиновый шторм», который приводит к иммунопатологическим нарушениям у пациентов с коронавирусной инфекцией. Установлено, что у женщин и у людей молодого возраста те клетки легочной ткани, которые экспрессировали ACE2 в большем количестве, легче инфицировались вирусом SARS-CoV, при этом клеток иммунной системы обнаруживалось меньше, чем в аналогичных тканях со средней экспрессией ACE2. Для пожилых лиц и лиц мужского пола характерна обратная зависимость – при высокой экс-

прессии ACE2 наблюдается рост числа иммунных клеток в легочной ткани. Это предполагает возможный чрезмерный иммунный ответ («цитокиновый шторм»), или иммунопатологическое повреждение у мужчин и пожилых людей с инфекцией, вызванной SARS-CoV или SARS-CoV-2 [28].

Тяжесть исходов COVID-19 может быть также обусловлена различиями гормонального статуса. В кавеолах мембраны эндотелиальных клеток присутствуют эстрогеновые рецепторы, активирующие эндотелиальную NO-синтазу с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады. Различия в реактивности сосудов на эстрогены частично зависят от уровня эстрогеновых рецепторов в стенке сосудов. Установлено, что число и активность эстрогеновых рецепторов в поздней постменопаузе у женщин снижены, что ведет к редукции влияния эстрогенов на кровеносные сосуды [29]. Эстрогенные гормоны регулируют функциональную активность эндотелия путем увеличения продукции вазодилататоров оксида азота (NO) и простаглицлина, уменьшения образования вазоконстриктора эндотелина-1 [30, 31], снижения экспрессии АПФ и рецептора 1 ангиотензина II [32]. Эстрогены предотвращают ремоделирование сосудистой стенки, препятствуя фиброзированию за счет снижения синтеза коллагена и эластина в гладкомышечных клетках. Кроме этого, эстрогены уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, снижают экспрессию адгезивных молекул, способствующих прикреплению моноцитов к клеткам эндотелия, и хемокинов, которые участвуют в миграции моноцитов в субэндотелиальный слой [31].

Большая восприимчивость мужчин к SARS-CoV-2 может быть объяснена недостаточным воздействием эстрогенов, которые обладают эндотелийпротективным действием посредством нескольких механизмов: снижением окислительного стресса, модуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ослаблением клеточной системы эндотелин-1 [33]. Считают, что дефицит именно эстрогенов ассоциируется с повышением кардиоваскулярных рисков у мужчин. Возможно, это связано с тем, что эндотелий сосудов не имеет рецепторов к андрогенам, а взаимодействие осуществляется через эстрогеновые рецепторы после ароматизации тестостерона [34]. Предполагается, что действие эстрогенов осуществляется через эндотелийзависимую активацию K^+ -каналов и (или) ингибирование Ca^{2+} -каналов [35].

В последнее время широко обсуждаются негеномные эффекты эстрогенов, включающие в себя связывание с мембранными рецепторами или рецептор-независимые механизмы. К числу последних относится антиоксидантное действие эстрогенов [36]. Известно, что активация эстрогеновых рецепторов эндотелия увеличивает синтез NO и снижает продукцию активных форм кислорода, тем самым уменьшая оксидативный стресс [22, 23].

Половые стероиды являются мощными иммуномодуляторами, поэтому гендерные различия в уровнях эстрогенов, андрогенов и прогестерона могут влиять на характер иммунологической реактивности при COVID-19. Известно, что более выраженный

иммунный ответ на вирусную инфекцию обычно наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами за счет продукции более высокого уровня циркулирующих иммуноглобулинов IgM и IgG [37]. Так, было доказано, что после вакцинации против таких вирусных инфекций, как грипп, корь, краснуха, эпидемический паротит, гепатит, зафиксированный уровень защитных антител у женщин был вдвое выше, чем у мужчин. Кроме того, уровень CD4⁺ Т-хелперов у женщин также выше по сравнению с мужчинами [38, 39].

Известно, что высокие физиологические концентрации 17β-эстрадиола подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов макрофагами, предотвращая миграцию нейтрофилов и моноцитов к зонам воспаления, реализуя таким образом противовоспалительное действие. Прогестерон также подавляет продукцию дендритными клетками и макрофагами провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и ИЛ-12. Высокие концентрации 17β-эстрадиола и прогестерона стимулируют продукцию CD4⁺ Т-хелперами противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, усиливают рост регуляторных Т-лимфоцитов – Т-клеток (T_{рег}-клеток), способствуя противовоспалительным ответам Th2-типа и иммунной толерантности против воспалительных цитокинов [38, 40, 41].

Таким образом, можно в известной степени условно говорить о «женском» – гормональноопосредованном – фенотипе эндотелия.

COVID-19 и перинатальные риски

С начала пандемии появлялись сообщения об особенностях течения новой коронавирусной инфекции в особой группе пациентов – беременных женщин. Данная категория пациентов была определена как уязвимая группа, которой рекомендовано применение дополнительных мер предосторожности по мере развития пандемии COVID-19 [42].

Уязвимость беременных к воздействию патогенных микроорганизмов и риски развития тяжелой инфекции объясняют физиологическими изменениями, свойственными периоду гестации, особенно в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах организма [36, 41, 43–48].

Физиологические иммунологические изменения в организме беременной приводят к преобразованию врожденных и адаптивных иммунных реакций из воспалительного фенотипа в противовоспалительный, подавляя реакции иммунного отторжения плода и способствуя пассивной передаче материнских антител к плоду. Эти эффекты в значительной степени опосредуются эстрадиолом и прогестероном [36, 44]. Повышенный уровень эстрадиола во время беременности подавляет некоторые цитотоксические и провоспалительные реакции иммунной системы, но при этом стимулирует продукцию антител В-клетками [41, 45]. Для беременности характерно усиление В-клеточного иммунного ответа с повышенной продукцией антител за счет стимуляции как эстрогенами, так и прогестероном [41, 45, 46].

Иммунomodулирующее действие прогестерона осуществляется посредством контроля продукции

цитокинов [47]. Данный эффект связывают со способностью прогестерона индуцировать Th1→Th2-переключение: сдвиг иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1β, ИЛ-10) на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа (противовоспалительные цитокины – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-2, трансформирующий фактор роста-α). Следствием вышеописанного является формирование физиологической цитокин-опосредованной гестационной иммуносупрессии [36, 43].

При физиологически протекающей беременности в лимфоцитах периферической крови находятся рецепторы прогестерона, причем доля клеток, содержащих такие рецепторы, возрастает по мере увеличения срока гестации [48]. В присутствии достаточного количества прогестерона стимулируется синтез лимфоцитами прогестероноиндуцированного блокирующего фактора (PIBF – progesterone-induced blocking factor), который способствует дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в Th2-клетки и секреции противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-1 [40, 45, 49]. Имеются данные, что витамин D, индуцируя прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, может регулировать иммунный ответ, а также продукцию цитокина ИЛ-6, которая, по-видимому, увеличивается при COVID-19 [50]. Таким образом, PIBF обеспечивает цитопротективный характер иммунного ответа, предотвращая воспалительные и вторичные тромботические реакции на трофобласт.

К настоящему времени имеется ограниченное количество данных противоречивого характера о влиянии новой коронавирусной инфекции на беременных и новорожденных детей [51–55]. Ряд публикаций свидетельствовали о равноценном течении COVID-19 у беременных с общей популяцией взрослых людей [26, 52, 53, 55]. Согласно руководству Королевского колледжа акушеров и гинекологов (версия 13 от 19.02.2021 г.), проведенные в Великобритании исследования показывают, что у беременных женщин вероятность заражения SARS-CoV-2 не выше, чем у других здоровых взрослых, но они имеют несколько повышенный риск тяжелого течения COVID-19, особенно в III триместре беременности [53, 54]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) также отмечает [55], что риск инфицирования беременных не отличается от такового для общей популяции взрослых людей.

Вместе с тем, согласно данным Агентства общественного здравоохранения Швеции [56], риск госпитализации в отделения интенсивной терапии у беременных и родильниц с лабораторно подтвержденным COVID-19 выше по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста. Частота случаев, требующих интенсивной терапии при лабораторно подтвержденном инфицировании SARS-CoV-2, составила 14,4 на 100 000 (95 % ДИ 7,3–23,4) беременных/родильниц и 2,5 на 100 000 (95 % ДИ 1,8–3,5) небеременных женщин аналогичного возраста.

В январе 2021 г. американские ученые [57] опубликовали результаты крупного исследования, в

котором сравнивали исходы для беременных с подтвержденным COVID-19 и без него. Ретроспективно проанализирована база данных, охватывающая около 20 % населения США. Из 406 466 беременных, госпитализированных с апреля по ноябрь 2020 г. в связи с родами, 6380 (1,6 %) были инфицированы SARS-CoV-2. Материнская смертность оказалась значительно выше у беременных с COVID-19 (141 смерть на 100 000 женщин, 95 % ДИ 65–268), чем у неинфицированных беременных (5 смертей на 100 000 женщин, 95 % ДИ 3,1–7,7).

Российскими учеными [58, 59] проведен анализ оперативной информации по COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц Сибири и Дальнего Востока в период с 11 марта по 25 декабря 2020 г. Зарегистрировано 8485 случаев заболевания COVID-19. При этом показатель заболеваемости был в 3,0 раза выше, чем среди населения в целом: 5933,2 против 1960,8 на 100 тысяч человек. У 27,4 % матерей SARS-CoV-2-инфекция протекала бессимптомно; у 52,7 % – в легкой форме; у 16,6 % – в среднетяжелой, у 2,5 % – в тяжелой, у 0,5 % – в крайне тяжелой. Беременных чаще госпитализировали в отделения реанимации и интенсивной терапии, чем пациентов общей популяции (3,57 против 2,24 %; $p < 0,001$), а инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) применяли реже (0,48 % против 1,05 %; $p < 0,001$). Родоразрешены 27,97 % (2373) пациенток. Преждевременных родов было 18,3 %, кесаревых сечений – 42,0 %, оперативных влагалищных родов – 0,2 %. Умерли 12 (0,14 %) матерей с COVID-19 (в общей популяции 1,95 % заболевших; $p < 0,001$). Показатель материнской смертности составил 505,69 на 100 тыс. живорожденных. Зарегистрировано 37 (1,54 %) случаев перинатальных потерь: мертворождений – 31 (1,29 %), ранней неонатальной смертности – 6 (0,25 %). Выявлено 148 (6,2 %) SARS-CoV-2-положительных новорожденных. Исследователи заключили, что заболеваемость COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока выше, чем в общей популяции, но заболевание характеризуется меньшей потребностью в инвазивной ИВЛ и более низким показателем летальности. У пациенток с COVID-19 выше, чем в популяции, частота преждевременных родов и операций кесарева сечения. Выявление РНК SARS-CoV-2 у новорожденных позволяет предполагать возможность вертикальной передачи инфекции [58, 59].

Имеющиеся на данное время сведения о возможной вертикальной передаче новой коронавирусной инфекции от матери к плоду также противоречивы.

Так, в феврале 2020 г. Н. Chen et al. [60] опубликовали в журнале «Lancet» ретроспективный анализ течения инфекции у 9 беременных женщин с лабораторно подтвержденной пневмонией COVID-19, госпитализированных в больницу Уханьского университета с 20 по 31 января 2020 г. Заболевание у беременных протекало без существенных особенностей. Чаще всего отмечались гипертермия (у 7 беременных), кашель (4), миалгия (3) и боль в горле (2) [54]. Все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения в III триместре беременности. Неонатальной асфиксии не наблюдалось, оценка новорожденных по шкале

Апгар составила 8–9 баллов. Оценку вертикальной передачи вирусной инфекции от матери к плоду проводили путем тестирования на наличие SARS-CoV-2 в амниотической жидкости, пуповинной крови, образцах мазков из носоглотки новорожденных и грудного молока матерей у 6 пациентов из 9. Все образцы были отрицательными. Результаты, полученные в этой небольшой группе случаев, свидетельствовали об отсутствии доказательств вертикальной передачи вируса при наличии COVID-19-пневмонии на поздних сроках беременности.

В то же время Н. Zhu et al. (2020) [61] опубликовали результаты ретроспективного анализа перинатальных исходов у 9 матерей с подтвержденной пневмонией COVID-19, родивших 10 новорожденных. У всех детей получены отрицательные ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки, взятые с 1-го по 9-й день жизни. Один ребенок погиб вследствие полиорганной недостаточности. Исследователи заключили, что, несмотря на отсутствие подтверждений вертикальной передачи SARS-CoV-2, перинатальная инфекция COVID-19 может оказывать неблагоприятное воздействие на новорожденных, вызывая преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром плода, тромбоцитопению, сопровождающуюся нарушением функции печени, и даже смерть.

Исследования L. Zhang et al. (2020) [62] также не доказали внутриутробное заражение коронавирусной инфекцией 46 новорожденных, получив отрицательные результаты тестирования амниотической жидкости, пуповинной крови, грудного молока и отделяемого мочеполовых органов матери за весь период наблюдения в стационаре.

Данные систематического обзора публикаций F. Elshafeey et al. (2020) [63], включающего в себя 33 исследования (385 беременных с COVID-19), свидетельствуют о более легком течении COVID-19 у беременных (95,6 %), меньшей частоте развития критических форм болезни (0,8 %). Материнская летальность составила 0,26 %. У 4 (1,6 %) из 256 новорожденных выявлены положительные ПЦР-тесты на SARS-CoV-2, диагностирована легкая форма заболевания, все они впоследствии выздоровели. При этом пробы пуповинной крови и амниотической жидкости были отрицательными. Тяжелая форма заболевания, потребовавшая перевода ребенка в отделение интенсивной терапии, отмечена у 8 (3,1 %) новорожденных. Трое детей погибли – 2 из них антенатально, 1 ребенок – в неонатальном периоде.

Согласно результатам исследования, новая коронавирусная инфекция во время беременности имеет клиническую картину и тяжесть, сходную с таковой у небеременных взрослых, несмотря на физиологические и иммунологические изменения, связанные с беременностью. Известно, что прогестерон и хорионический гонадотропин человека ингибируют Th1-провоспалительный путь активации иммунной системы путем снижения уровня ФНО- α [64]. Ученые предположили, что подобная модуляция функций иммунной системы может играть значительную протективную роль в отношении развития синдрома

«цитокинового шторма» и связанных с ним осложнений [63].

К. Diriba et al. (2020) [65] представили систематический обзор, направленный на оценку влияния коронавирусной инфекции на беременность и возможности вертикальной передачи. В анализ были включены только опубликованные статьи с полностью доступными данными о беременных женщинах, инфицированных SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Из 879 рассмотренных статей в обзор включены 39 исследований с участием 1316 беременных женщин. Наиболее распространенными клиническими признаками были лихорадка, кашель и миалгия (30–97 %), лабораторными данными – лимфоцитопения и нарастание С-реактивного белка (55–100 %). Частота преждевременных родов составила 14,3 %. В отделения интенсивной терапии госпитализированы 31,3 % беременных, 2,7 % из них погибли. Дистресс-синдром наблюдался у 26,5 % плодов, неонатальная асфиксия – у 1,4 %. Уровень перинатальной смертности составил 2,2 %. Ни в одном из исследований данного обзора не сообщалось о случаях вертикальной передачи SARS-CoV-2.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020 г.) [66] также отмечает, что передача SARS-CoV-2 от матери плоду во время беременности маловероятна, но после рождения ребенок может быть инфицирован вследствие контакта с SARS-CoV-2-положительным человеком [49]. Однако, по данным крупномасштабного исследования 2021 г., включившего в себя 10 000 беременных женщин (121 исследование) и 128 176 небеременных пациенток (228 исследований), частота вертикальной передачи составила 5,3 % (1,3–16). Выделение SARS-CoV-2 из плаценты зарегистрировано в 12 % случаев, из пуповины – в 6 %, из амниотической жидкости – в 5,6 %, из грудного молока – в 5,0 %, из вагинального секрета – в 4,6 % наблюдений.

Клинические проявления COVID-19 были схожими в группах беременных и небеременных женщин. Наиболее распространенными симптомами были лихорадка (беременные – 75,5 %; небеременные – 74 %) и кашель (48,5 и 53,5 % соответственно). Наиболее распространенной сопутствующей патологией у беременных пациенток являлся сахарный диабет (18 %), а у небеременных – артериальная гипертензия (21 %). Частота преждевременных родов у беременных с COVID-19 составила 25 %. Наиболее частое послеродовое осложнение – кровотечение (54,5 %). Сравнение исходов беременности показал, что у беременных с COVID-19 значительно выше частота кесарева сечения (ОШ=3; 95 % ДИ=2–5), рождения детей с низкой массой тела (ОШ=9; 95 % ДИ=2,4–30) и преждевременных родов (ОШ = 2,5; 95 % ДИ=1,5–3,5), чем без COVID-19. Материнская летальность составила 0,14–2,7 %. Среди перинатальных исходов наиболее часто регистрировались дистресс-синдром плода (26,5–30,0 %), низкая масса тела при рождении (25,0 %), асфиксия новорожденных (1,4 %). Перинатальная летальность составила 0,35–2,2 % [66].

Роль плацентарного барьера в вероятном инфицировании плода SARS-CoV-2 в настоящее время

мало изучена. В возможную вертикальную передачу вирусов могут быть вовлечены ряд потенциальных механизмов [67], включая:

- прямое повреждение ворсинчатого дерева с вовлечением защитного слоя синцитиотрофобласта;
- распространение от инфицированного вирусом материнского эндотелия к вневорсинчатому трофобласту;
- миграцию инфицированных материнских иммунных клеток через синцитиотрофобласт или парацеллюлярный/трансклеточный транспорт в капилляры плода;
- восходящую инфекцию из влагалища.

С целью изучения восприимчивости клеток плаценты к SARS-CoV-2 проведен ряд исследований. Так, Н. Zeng et al. (2020) [64] сообщили о низкой экспрессии ACE2 практически во всех клетках плацентарного барьера, предположив, что плацента не имеет восприимчивых к вирусу клеток. Напротив, М. Li et al. (2020) [68] заявили о высокой экспрессии ACE2 в периваскулярных клетках децидуальной оболочки, стромальных клетках, синцитио- и цитотрофобласте, а также в клетках сердца, легких и печени плода. Наиболее часто у беременных с COVID-19 в плаценте выявлялись сосудистые нарушения: децидуальная васкулопатия, ускоренное созревание и дистальная гипоплазия ворсин, а также отложения периворсинкового фибрина, межворсинковые тромбы и инфаркты ворсин.

А. Lu-Culligan et al. (2021) [69] обнаружили ACE2 методом иммуногистохимии в клетках синцитиотрофобласта на ранних сроках беременности и отметили его низкую экспрессию при доношенном сроке беременности, что позволило ученым предположить, что низкая экспрессия ACE2 может защитить плаценту от вирусной инфекции.

А. L. Hsu et al. (2021) [70] представили клинический случай COVID-19 у повторнородящей, у которой с использованием специфических моноклональных антител при иммуногистохимическом исследовании обнаружен антиген SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках ворсинок хориона, а также в клетках трофобласта.

В. A. Weatherbee et al. (2020) [71] исследовали эмбрионы человека до стадии гастрюляции, чтобы определить паттерны экспрессии генов ACE2, кодирующих рецептор SARS-CoV-2, и TMPRSS2, кодирующих трансмембранную протеазу серин 2, которая расщепляет как вирусный спайковый белок, так и рецептор ACE2. Обнаружено, что ACE2 экспрессируется в децидуальных стромальных и периваскулярных клетках в I триместре беременности, а также в ворсинчатом цито- и синцитиотрофобластах на поздних сроках гестации. Был обнаружен низкий уровень экспрессии ACE2 в популяциях плацентарных и децидуальных клеток, экспрессия ACE2 и коэкспрессия TMPRSS2 в трофобласте. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в этих тканях указывает на возможность вертикальной передачи вируса и диктует необходимость дальнейшего изучения вопроса для понимания потенциальных рисков для имплантации, плацентации и, в конечном итоге, здоровья плода.

Одним из доказательств системного характера эндотелиита при новой коронавирусной инфекции является обнаружение изменений в эндотелии сосудов плаценты.

A. Flores-Pliego et al. (2021) [72] проанализировали влияние COVID-19 на эндотелий плаценты, изучая с помощью иммунофлуоресценции экспрессию фактора фон Виллебранда (vWf), клаудина-5 и кадгерина эндотелия сосудов (VE) в децидуальной оболочке и ворсинках хориона плаценты у беременных женщин с легким и тяжелым течением COVID-19. Результаты исследований показали, что экспрессия vWf увеличивается в эндотелии децидуальной оболочки и ворсин хориона плаценты, полученной от женщин с COVID-19, причем в тяжелых случаях экспрессия выше [72, 73]. Выявлено снижение экспрессии клаудина-5 и VE-кадгерина в децидуальной оболочке и ворсинках хориона плаценты у женщин с тяжелой формой COVID-19, в отличие от женщин с легкой формой заболевания. При гистологических исследованиях плацент обнаружены тромбоз, инфаркты и ремоделирование сосудистой стенки, что подтверждает пагубное влияние COVID-19 на сосуды плаценты. Результаты проведенных исследований дают возможность предполагать, что при новой коронавирусной инфекции наблюдается дисфункция эндотелия сосудов плаценты с возможным развитием тромбоза, и при этом прослеживается зависимость изменений эндотелия от тяжести заболевания [72, 73].

Как известно, белок клеточной адгезии эндотелия сосудов VE-кадгерин играет важную роль в поддержании целостности эндотелиального барьера [74]. В контексте инфекции SARS-CoV-2 стимуляция IL-1 может снижать уровень VE-кадгерина и, таким образом, влиять на целостность эндотелия, что приводит к повышению его проницаемости [74]. Кроме того, поступление SARS-CoV-2 через ACE2 индуцирует пониженную регуляцию экспрессии мембраносвязанного ACE2, что, в свою очередь, может косвенно активировать калликреин-кининовую систему и, в конечном итоге, привести к увеличению проницаемости сосудов. Повышенная проницаемость сосудов может способствовать экстравазации и накоплению жидкостей, белков и различных воспалительных факторов в альвеолярном пространстве и влиять на функцию оксигенации [75]. Это открытие напрямую связывает повреждение эндотелия с повышением проницаемости капилляров и обострением острого респираторного дистресс-синдрома взрослых при COVID-19 [74, 75]. Однако данных по гендерным отличиям в экспрессии VE-кадгерина не обнаружено.

Новые данные, включающие в себя гистопатологические исследования, подчеркивают решающую роль эндотелиальных клеток в дисфункции микроциркуляции, иммунотромбозе и воспалении при тяжелом течении COVID-19 [17, 73]. Проведенные гистопатологические исследования свидетельствуют о прямом вирусном инфицировании эндотелиальных клеток, развитии эндотелиита с диффузным эндотелиальным воспалением, а также микро- и макрососудистых тромбозов как в венозном, так и в артериальном кровотоке. Эндотелиит, вызванный

SARS-CoV-2, может объяснить системные нарушения микроциркуляции в различных органах и тканях пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Исследования, посвященные дисфункции эндотелия у пациентов с COVID-19, необходимы для расшифровки вклада эндотелия в развитие тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и дисфункции органов, а также для определения возможных путей патогенетической терапии.

Таким образом, имеющиеся на сегодня научные и клинические данные относительно новой коронавирусной инфекции COVID-19 достаточно противоречивы для полноценной оценки перинатальных рисков при инфицировании. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения различных аспектов патогенеза заболевания, способных влиять на перинатальный исход.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения: 15.08.2021). [WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed: 15.08.2021).]
2. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457–460. Doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 // *Viruses.* 2020;12(4):372. Doi: 10.3390/v12040372.
4. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection - a review of immune changes in patients with viral pneumonia // *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732. Doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
5. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models // *Neurochem Res.* 2019;44(6):1323–1329. Doi: 10.1007/s11064-018-2679-4.
6. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases // *Circ J.* 2013;77(2):301–308. Doi: 10.1253/circj.cj-12-1544.
7. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):135–140. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // *J Clin Virol.* 2020;(127):104371. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
10. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. Doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.

11. Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? // *Артериальная гипертензия*. – 2020. – № 26(2). – С. 124–132. [Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID 19: what are the risks in hypertensive patients? // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124–132. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
12. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *J Clin Virol*. 2020;(127):104362. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
13. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, Liu X-H, Zhu C-L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–1120. Doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
14. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation // *Blood Adv*. 2020;4(12):2850. Doi: 10.1182/bloodadvances.202002197.
15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
16. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786–787. Doi: 10.1111/jth.14781.
17. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit Care*. 2020;24(1):353. Doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
18. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Del Pozo CH, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 // *Cell*. 2020;181(4):905–913.e7. Doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, AnderMatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // *JAMA – J Am Med Assoc*. 2020;(323):1239–1242. Doi: 10.1001/jama.2020.2648.
22. Lara PC, Macías-Verde D, Burgos-Burgos J. Age-induced NLRP3 Inflammasome Over-activation Increases Lethality of SARS-CoV-2 Pneumonia in Elderly Patients // *Aging Dis*. 2020;11(4):756–762. Doi: 10.14336/AD.2020.0601.
23. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей / под ред. М. П. Костинова. – М.: Грунна МДВ, 2020. – С. 112. [Osnovy immunoreabilitacii pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): posobie dlya vrachej / pod red. M. P. Kostinova. Moscow, Gruppa MDV, 2020:112. (In Russ.)].
24. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes // *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442–447. Doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
25. Guan WJ, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou C-Q, He J-X, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DSC, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S-Y, Wang J-L, Liang Z-J, Peng Y-X, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, Li G, Zheng Z-J, Qiu S-Q, Luo J, Ye C-J, Zhu S-Y, Zhong N-S. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
26. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw P Jm, Baillie JK. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ*. 2020;(369):1985. Doi: 10.1136/bmj.m1985.
27. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence // *J Med Virol*. 2020;92(6):548–551. Doi: 10.1002/jmv.25722.
28. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infect. Dis. Poverty*. 2020;9(1):45. Doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
29. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA* 2007;297(13):1465–1477. Doi: 10.1001/jama.297.13.1465.
30. Miller VM, Duckles SP. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications // *Pharmacol. Rev*. 2008;60(2):210–241. Doi: 10.1124/pr.107.08002.
31. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation // *Cardiovasc. Res*. 2002;55(4):714–726. Doi: 10.1016/s0008-6363(02)00487-x.
32. Aroor AR, DeMarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, Sowers JR. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013;(4):161. Doi: 10.3389/fendo.2013.00161.
33. Gohar EY, Pollock DM. Sex-specific contributions of endothelin to hypertension // *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):58. Doi: 10.1007/s11906-018-0856-0.
34. Campelo AE, Cutini PH, Massheimer VL. Cellular actions of testosterone in vascular cells: mechanism independent of aromatization to estradiol // *Steroids*. 2012;77(11):1033–1040. Doi: 10.1016/j.steroids.2012.05.008.
35. White RE, Han G, Maunz M, Dimitropoulou C, El-Mowafy AM, Barlow RS, Catravas JD, Snead C, Carrier GO, Zhu S, Yu X. Endothelium-independent effect of estrogen on Ca²⁺-activated K⁺ channels in human coronary artery smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res*. 2002;53(3):650–661. Doi: 10.1016/s0008-6363(01)00428-x.
36. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19 // *Physiol Reviews*. 2021;101(1):303–318. Doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
37. Alghamdi IG., Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health // *Int J Gen Med*. 2014;(7):417–423. Doi: 10.2147/IJGM.S67061.

38. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(5):338–349. Doi: 10.1016/S1473-3099(10)70049-9.
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses // *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. Doi: 10.1038/nri.2016.90.
40. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes // *Endocrinology.* 2020;161(9):127. Doi: 10.1210/endo/bqaa127.
41. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, Cutolo M, Tincani A, Todesco S. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases // *Reprod Toxicol.* 2006;22(2):234–241. Doi: 10.1016/j.reprotox.2006.04.001.
42. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Yinbo L, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Y, Yang Y, Deng X, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–1207. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316/NEJMoa2001316.
43. Адамян Л. В., Вечорко В. И., Коньшева О. В., Харченко Э. И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* – 2021. – Т. 27, № 3. – С.70–77. [Adamyan LV, Vechorko VI, Konysheva OV, Kharchenko EI. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review) // *Problemy Reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(3):70–77. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/repro20212703170.
44. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity // *Immunol Res.* 2012;54(1–3):254–261. Doi: 10.1007/s12026-012-8303-9.
45. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation // *Endocr Rev.* 2007;28(5):521–574. Doi: 10.1210/er.2007-0001.
46. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis // *Horm Behav.* 2012;62(3):263–271. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.02.023.
47. Szekeres-Bartho J, Šučurović S, Mulac-Jerčević B. The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions // *Front Immunol.* 2018;(9):2890. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02890.
48. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 62–64. [Sidelnikova VM. Miscarriage: the present view of the problem // *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-gynaecologist.* 2007;7(2):62–64. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 9512676.
49. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Jianping Z, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. Doi: 10.1172/JCI137244.
50. Orrù B, Szekeres-Bartho J, Bizzarri M, Spiga AM, Unfer V. Inhibitory effects of Vitamin D on inflammation and IL-6 release. A further support for COVID-19 management? // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8187–8193. Doi: 10.26355/eurrev_202008_22507.
51. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 4: метод. рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. 05.07.2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения: 13.08.2021). [Organizaciya okazaniya medicinskoj pomoshchi beremennym, rozhenicam, rodil'nicom i novorozhdenным pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19». Versiya 4: metod. rekomendacii / Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 05.07.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (accessed: 13.08.2021).
52. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):127–132. Doi: 10.2214/AJR.20.23072.
53. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 13 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 19 Febr. 2021. 98 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf> (accessed: 14.08.2021).
54. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study // *BMJ* 2020;369:m2107. Doi: 10.1136/bmj.m2107.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy and breast-feeding. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breast-feeding.html> (accessed: 13.08.2021).
56. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):819–822. Doi: 10.1111/aogs.13901.
57. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, Solomon SD. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19 // *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):714–717. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9241.
58. Белокриницкая Т. Е., Артымук Н. В., Филиппов О. С., Шифман Е. М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов // *Гинекология.* – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 6–11. [Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Shifman E.M. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts // *Gynecology.* 2020;22(5):6–11. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20795696.2020.5.200439.
59. Белокриницкая Т. Е., Артымук Н. В., Филиппов О. С., Фролова Н. И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – № 2. – С. 48–54. [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East // *Obstetrics and Gynecology.* 2021;(2):48–54. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2021.2.48-54.
60. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet.* 2020;395(10226):809–815. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

61. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60. Doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
62. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, Tian JH, Dong L, Hu RH. Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(3):166–171. Doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111.
63. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farag N, Mahdy S, Sabbour M, Gebril S, Nasser M, Kamel M, Amir A, Emara MM, Nabhan A. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth // *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):47–52. Doi: 10.1002/ijgo.13182.
64. Zheng QL, Duan T, Jin LP. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal-fetal interface // *Reprod Dev Med.* 2020;4(1):7–10. Doi: 10.4103/2096-2924.278679.
65. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Med Res.* 2020;25(1):39. Doi: 10.1186/s40001-020-00439-w.
66. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* 2021:e2208. DOI: 10.1002/rmv.2208.
67. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, McIntyre HD, Kihara AB, Ayres-de-Campos D, Ferrazzi EM, Di Renzo GC, Hod M. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals // *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):273–286. Doi: 10.1002/ijgo.13156.
68. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study // *PLoS One.* 2020;15(4):E0230295. Doi: 10.1371/journal.pone.0230295.
69. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, Tang Z, Pope SD, Song E, Vogels CBF, Lu-Culligan WJ, Campbell KH, Casanovas-Masana A, Bermejo S, Toothaker JM, Lee HJ, Liu F, Schulz W, Fournier J, Muenker MC, Moore AJ, Yale IMPACT Team, Konnikova L, Neugebauer KM, Ring A, Grubaugh ND, Ko AI, Morotti R, Guller S, Kliman HJ, Iwasaki A, Farhadian SF. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface // *Med (N. Y).* 2021;2(5):591–610. Doi: 10.1016/j.medj.2021.04.016.
70. Hsu AL, Guan M, Johannesen E, Stephens AJ, Khaleel N, Kagan N, Tuhlei BC, Wan X-F. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease // *J Med Virol.* 2021;93(2):1038–1044. Doi: 10.1002/jmv.26386.
71. Weatherbee BAT, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester // *Open Biol.* 2020;10(8):200162. Doi: 10.1098/rsob.200162.
72. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Nuñez A, Borboa-Olivares H, Sosa SEY, Mateu-Rogell P, León-Juárez M, Ramírez-Santes V, Cardona-Pérez A, Villegas-Mota I, Torres-Torres J, Juárez-Reyes Á, Rizo-Pica T, González RO, González-Mariscal L, Estrada-Gutiérrez G. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19 // *Cells.* 2021;10(2):364. Doi: 10.3390/cells10020364.
73. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19 // *Viruses.* 2020;13(1):29. Doi: 10.3390/v13010029.
74. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
75. Deng H, Tang TX, Chen D, Tang LS, Yang X-P, Tang Z-H. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies // *Pathogens.* 2021;10(5):582. Doi: 10.3390/pathogens10050582.

Информация об авторах

Чкайзе Иа Зурабовна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

Лиюнов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, директор НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dlioznov@yandex.ru.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель Центра лазерной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, руководитель Российской Ассоциации по региональной гемодинамике и микроциркуляции, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lazmed@yandex.ru.

Ниаури Дарико Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: d.niauri@mail.ru.

Information about authors

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

Lioznov Dmitry A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University, Head of the Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dlioznov@yandex.ru.

Petrishchev Nikolay N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathophysiology with the course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine, Pavlov University, Head of the Russian Association for Regional Hemodynamics and Microcirculation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lazmed@yandex.ru.

Niauri Dariko A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: d.niauri@mail.ru.

УДК 617.58:616.13-005.7:616.125-009.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-14-20

М. В. МЕЛЬНИКОВ, А. В. СОТНИКОВ,
Д. С. КОЖЕВНИКОВ, М. В. СОЛОВЬЕВА, С. А. БОЛДУЕВА

Эмболии магистральных артерий конечностей у больных с фибрилляцией предсердий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
E-mail: memivik@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.05.21 г.; принята к печати 27.08.21 г.

Резюме

Введение. Острая ишемия конечностей эмбологического генеза у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) остается малоизученной. **Цель** – изучить клиническое значение и роль ФП в развитии эмболий бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 1816 пациентов с острой ишемией конечностей эмбологического генеза за 30 лет, проходивших лечение в специализированном ангиохирургическом отделении. Из них 1611 (88,7 %) страдали ФП различной этиологии. Разделение на изучаемые группы проведено по временному фактору. 1-ю группу (n=744) составили больные, госпитализированные в период с 1991 по 2000 г.; 2-ю группу (n=568) – госпитализированные в период с 2001 по 2010 г., 3-ю группу (n=299) – госпитализированные с 2011 по 2020 г. Методы обследования включали в себя общеклинические, электрокардиографию, ультразвуковую доплерографию, эхокардиографию. **Результаты.** Доля ревматических пороков сердца как причины развития ФП уменьшилась за последние десятилетия почти в 10 раз (с 19,5 % в 1-й группе до 2,0 % в 3-й группе). Основные фоновые заболевания для развития ФП в настоящее время – это гипертоническая болезнь и различные формы ишемической болезни сердца. Эмболии у больных с ФП происходят в артерии всех сосудистых бассейнов большого круга кровообращения, чаще в магистральные артерии небольшого калибра – в плечевую (24,5 %) и подколennую (13,0 %). Множественные эмболии в различные сосудистые бассейны выявлены у 2,8 % пациентов. Срочная хирургическая реваскуляризация конечности в виде открытой эмболэктомии выполнена у 1481 (91,9 %) пациента, что позволило выписать с сохранением конечности 1348 (83,7 %) больных. **Заключение.** У пациентов с острой ишемией конечности эмбологического генеза в 88,7 % наблюдений имеется ФП. Срочная эмболэктомия позволяет 83,7 % больных выписать без ампутации конечности. Госпитальная летальность в период 1991–2000 гг. составляла 15,6 %, в последнее десятилетие снижена до 7,4 %.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острая ишемия конечности, эмболия магистральных артерий конечностей

Для цитирования: Мельников М. В., Сотников А. В., Кожевников Д. С., Соловьева М. В., Болдуева С. А. Эмболии магистральных артерий конечностей у больных с фибрилляцией предсердий. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):14–20. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-14-20.

UDC 617.58:616.13-005.7:616.125-009.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-14-20

M. V. MEL'NIKOV, A. V. SOTNIKOV,
D. S. KOZHEVNIKOV, M. V. SOLOV'YEVA, S. A. BOLDUEVA

Embolism to the main limb arteries in patients with atrial fibrillation

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
47 Piskarevskii pr., Saint Petersburg, Russia, 195067
E-mail: memivik@yandex.ru

Received 14.05.21; accepted 27.08.21

Summary

Introduction. Acute limb ischemia due to embolism in patients with atrial fibrillation remains poorly studied. **Objective** – to study the clinical significance and role of atrial fibrillation (AF) in the development of embolism to the bifurcation of the aorta and the main arteries of the limbs. **Materials and methods.** Treatment results of 1816 patients with acute ischemia of the extremities due to embolism treated at a specialized vascular surgical department for the past 30 years were analyzed. 1611 (88.7 %) of them had AF. The distribution into studied groups was according to the period time factor. Group 1 (n = 744) consisted of patients admitted in the period from 1991 to 2000; in group 2 (n = 568) – admitted in the period from 2001 to 2010, in group 3 (n = 299) – from 2011 to 2020. Methods included clinical examination, electrocardiography, Doppler-ultrasound, echocardiography. **Results.** The role of rheumatic heart disease as a cause of AF has decreased over the past decades by almost

10 times (from 19.5 % in group 1 to 2.0 % in group 3). Currently, the main background diseases for the development of AF are arterial hypertension and various forms of coronary artery disease. Embolism in patients with AF may develop in the arteries of all vascular areas of the systemic circulation, but in the practice of a vascular surgeon more often in the main arteries of minor caliber – the brachial (24.5 %) and popliteal (13.0 %). Multiple embolisms to various vascular areas were found in 2.8 % of patients. Urgent surgical revascularization of the limb by open embolectomy was performed in 1481 (91.9 %) patients that allowed 1348 (83.7 %) to be discharged with limb-sparing. *Conclusion.* In patients with acute limb ischemia of embologenic etiology, comorbid AF has 88.7 % of them. Urgent embolectomy allows 83.7 % of patients to be discharged without limb amputation. Hospital mortality in the period 1991–2000 was 15.6 %, the last decade has been reduced to 7.4 %.

Keywords: atrial fibrillation, acute limb ischemia, embolism to the main limb arteries

For citation: Mel'nikov M. V., Sotnikov A. V., Kozhevnikov D. S., Solov'yeva M. V., Boldueva S. A. Embolism to the main limb arteries in patients with atrial fibrillation. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):14–20. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-14-20.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца, причины ее развития различны, она может осложнять течение многих широко распространенных заболеваний сердца, а также носить самостоятельный характер. Современные исследования показывают, что каждые 10 лет распространенность этого состояния среди населения увеличивается более чем на треть. В настоящее время уровень заболеваемости в общей популяции оценивается в 0,51 % от мирового населения, и тенденция к дальнейшему росту заболеваемости в последующие десятилетия сохранится [1]. Доказано, что ФП является одной из основных причин развития ишемического инсульта эмбологенного генеза и значительно увеличивает риск смерти. Кроме того, ФП увеличивает вероятность эмболий других артериальных бассейнов большого круга кровообращения, в частности, артерий конечностей с развитием их острой ишемии. Только в России ежегодно регистрируется почти 7000 больных с эмболиями аорты и магистральных артерий конечностей [2]. До сих пор многие патогенетические механизмы и клинические аспекты, связанные с эмбологенной непроходимостью магистральных артерий конечностей (ЭНМАК) у больных с ФП, остаются недостаточно изученными [3], а между тем проблема остается актуальной в связи с распространенностью и неутешительными результатами лечения.

Цель – изучить роль ФП в развитии эмболий бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей.

Материалы и методы исследования

В отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И. И. Мечникова за последние 30 лет была оказана экстренная ангиохирургическая помощь 1816 больным с ЭНМАК, 1611 (88,7 %) из них страдали ФП различной этиологии. Объем обследования больных с острой ишемией конечностей был стандартным, регламентированным действующими клиническими рекомендациями. Сбор, накопление и компьютерная обработка клинического материала производились при помощи оригинальной программы «Научный архив врача – DSM» (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2004611296 от 26 мая 2004 г.).

Описательная статистика включала в себя число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и доли, представленные в процентах.

Различие между непрерывными вариантами оценивали с помощью теста Манна – Уитни и критерия Стьюдента. Оценку значимости различий качественных характеристик изучаемых групп осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения групп по параметрам распределений признака рассчитывали уровень статистической значимости (p), статистически достоверными считали изменения при $p < 0,05$. Использовали встроенный пакет статистического анализа «Spreadsheets WPS Office for Windows 2019».

Результаты исследования и их обсуждение

Для анализа основных тенденций влияния ФП на развитие ЭНМАК и течение острой ишемии конечностей мы разделили пациентов на три группы в зависимости от даты госпитализации. В 1-ю группу (n=744) включены больные, госпитализированные в нашу клинику в период с 1991 по 2000 г.; во 2-ю группу (n=568) – госпитализированные в период с 2001 по 2010 г. и в 3-ю группу (n=299) – госпитализированные с 2011 по 2020 г. Использовалась сплошная выборка пациентов. Ранжирующими факторами временного распределения пациентов на исследуемые группы стали произошедшие изменения в основных тенденциях в стратегии лечения пациентов с ФП и ЭНМАК. В 1990-е гг. после реваскуляризации конечности пациенты выписывались домой с общими рекомендациями без системного назначения непрямым антикоагулянтов. На рубеже тысячелетий начинают происходить коренные изменения в тактике лечения больных с эмбологенно опасными заболеваниями сердца, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС) и ФП. Кроме того, стали внедряться в клиническую практику современные антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины и непрямые антикоагулянты). Последнее десятилетие (3-я группа больных) антикоагулянтная терапия стала назначаться в массовом порядке согласно рекомендациям по ведению больных с ФП. Однако большинство больных 3-й группы, несмотря на показания, не принимали антикоагулянтов, что могло явиться причиной развития ЭНМАК.

Краткая клиническая характеристика больных с ЭНМАК на фоне ФП приведена в табл. 1. Чаще ЭНМАК при ФП встречалась у лиц пожилого и старческого возраста, преобладали женщины. В качестве основного заболевания по отношению к ФП и ЭНМАК все чаще выступали гипертоническая болезнь, достаточно в большом числе наблюдений ассоциированная со стабильными формами ИБС. Тяжелое основное заболевание сердца, осложненное ФП,

Краткая клиническая характеристика исследуемых групп больных

Table 1

Brief clinical characteristics of the studied groups of patients

Клиническая характеристика	Группа		
	1-я (n=744)	2-я (n=568)	3-я (n=299)
Женский пол, n (%)	554 (74,5)	382(67,2*)	181 (60,5)
Возраст:			
до 59 лет, n (%)	138 (18,6)	79 (13,9)	30 (10)
60–79 лет, n (%)	439 (59,0)	335 (59,0)	155 (51,9)
старше 80 лет, n (%)	167 (22,4)	154 (27,1*)	114 (38,1*)
<i>Основное заболевание</i>			
Ревматические пороки сердца, n (%)	145 (19,5)	27 (4,8*)	6 (2,0*)
ГБ 2–3-й стадии, n (%)	443 (59,5)	482 (84,9*)	248 (82,9*)
ИБС. ПИКС, n (%)	125 (16,8)	43 (7,6*)	38 (12,7*)
ИБС. Острый инфаркт миокарда, n (%)	28 (3,8)	11 (1,9*)	4 (1,3)
Инфекционный эндокардит, n (%)	1 (0,1)	0	1 (0,3)
Иная кардиальная патология, n (%)	2 (0,3)	5 (0,9)	2 (0,7)
<i>Сопутствующие заболевания и состояния</i>			
НК 2–3-й стадии, n (%)	710 (95,4)	536 (94,4)	298 (99,7)
Хронические заболевания легких, n (%)	74 (9,9)	63 (11,1)	92 (31,5*)
Хронические заболевания печени и почек, n (%)	21 (2,8)	21 (3,7)	23 (7,9*)
Сахарный диабет, n (%)	100 (13,4)	115 (20,2*)	71 (24,3)
ЭНМАК в анамнезе, n (%)	93 (12,5)	46 (8,4)	26 (8,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	87 (11,7)	55 (9,7)	50 (17,1*)
<i>Уровень окклюзии</i>			
Артерии предплечья, n (%)	9 (1,2)	8 (1,4*)	6 (2,0)
Плечевая артерия, n (%)	153 (20,6)	147 (25,9*)	93 (31,1)
Подмышечная артерия, n (%)	57 (7,7)	42 (7,4)	18 (6)
Подключичная артерия, n (%)	39 (5,2)	44 (7,7)	10 (3,3)
Берцовая артерия, n (%)	15 (2,0)	9 (1,6)	4 (1,3)
Подколенная артерия, n (%)	74 (9,9)	76 (13,4)	59 (19,7*)
Бедренная артерия, n (%)	234 (31,5)	160 (28,2)	75 (25,1)
Подвздошные артерии, n (%)	105 (14,1)	61 (10,7)	25 (8,4*)
Бифуркация аорты, n (%)	30 (4)	12 (2,1*)	1 (0,3*)
Множественный, n (%)	28 (3,8)	9 (1,6*)	8 (2,7)
<i>Степень острой ишемии конечности (по И. И. Затевахину, 2002 г.)</i>			
I, n (%)	249 (33,5)	164 (28,9)	123 (41,1)
IIA, n (%)	242 (32,5)	224 (39,4)	70 (23,4)
IIБ, n (%)	131 (16,7)	115 (20,3)	71 (23,8)
IIВ, n (%)	65 (8,7)	27 (23,8)	23 (7,7)
IIIA, n (%)	5 (0,7)	3 (0,5)	2 (0,7)
IIБ, n (%)	52 (7)	35 (6,2)	10 (3,3)

Примечание: * – статистически значимые изменения по критерию ($p < 0,05$) χ^2 Пирсона; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НК – недостаточность кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЭНМАК – эмбологенная непроходимость магистральных артерий конечностей.

способствовало тому, что выраженная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наблюдалась более чем у 95 % больных. Особенно в последнее десятилетие увеличилось число пациентов, страдающих рядом сопутствующих заболеваний (хронические заболевания легких, сахарный диабет II типа и др.). Значительные изменения произошли в локализации острых окклюзий: редко стали встречаться эмболии сосудов аортоподвздошной зоны, при которых для их обтурации должен быть крупный по размерам фрагментированный тромб. И, наоборот, чаще стали возникать эмболии артерий небольшого диаметра, в частности, плечевой, подколенной. Лучшие возможности коллатеральной компенсации магистрального кровотока в этих зонах объясняет, почему в последние годы более чем у 40 % пациентов при госпитализации наблюдается I ст. ишемии конечности.

Особенности проведенного лечения и исходы приведены в табл. 2, данные которой подтверждают, что основным методом лечения острой ишемии конечности при ЭНМАК является оперативное вмешательство. Оперативная активность все эти годы превышала 90 %, а большинство операций имели целью реваскуляризацию конечности. Увеличилось число оперативных вмешательств, произведенных под региональными методами анестезии, и эмболэктомий, дополненных пластикой артерии. В послеоперационном периоде число осложнений оставалось стабильным на протяжении всех лет. При этом удалось добиться существенного улучшения результатов лечения, летальность в 3-й группе больных в 2 раза ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

ЭНМАК на фоне ФП остается актуальной проблемой здравоохранения. Наблюдаемое снижение числа больных с ЭНМАК, госпитализированных в нашу клинику, мы связываем с улучшением организации оказания экстренной помощи в Санкт-Петербурге: в последние десятилетия был открыт целый ряд новых специализированных ангиохирургических отделений и оптимизирована маршрутизация пациентов.

Анализ относительных показателей, отражающих клинические характеристики больных с ФП на фоне ЭНМАК, позволил выявить основные тенденции в рассматриваемом вопросе. На протяжении последних 30 лет имеется отчетливая тенденция к увеличению среднего возраста пациентов. Если в 1990-е гг. пациенты старше 80 лет составляли только 22,4 % госпитализированных, в настоящее время доля таких больных выросла более чем в 1,5 раза, до 38,1 % ($p < 0,05$). При этом значимо возросла частота выявления у больных с ЭНМАК и ФП тяжелой сопутствующей патологии: хронических заболеваний легких с 9,9 % в 1990-е гг. до 31,4 % ($p < 0,05$) в настоящее время, хронических клинически значимых заболеваний печени и почек – с 2,8 до 8 % ($p < 0,05$), сахарного диабета – с 13,4 до 25,1 % ($p < 0,05$). То есть за последние 30 лет пациенты с ЭНМАК, ассоциированной с ФП, стали обладать более неблагоприятным коморбидным фоном.

Интересные, на наш взгляд, выводы можно сделать при анализе основной или фоновой сердечно-сосудистой патологии этих пациентов. У подавляющего

большинства больных с ЭНМАК стала выявляться ФП «неклапанной этиологии». Основным заболеванием, провоцирующим развитие ФП, в последние десятилетия стала гипертоническая болезнь – 82,9 % (в 1990-е гг. – 59,5 %). При этом ФП может быть как самостоятельным состоянием, так и осложнять другую структурную эмбологенно опасную кардиальную патологию, в частности, постинфарктный крупноочаговый кардиосклероз или инфаркт миокарда.

Отмечено значительное снижение числа пациентов с ревматическими пороками как основной причины ФП. Так, если в 90-е гг. среди больных с ЭНМАК доля пациентов с ФП на фоне ревматических пороков сердца (ФП «клапанной этиологии») составляла 19,5 %, то в последнее десятилетие их доля уменьшилась почти в 10 раз – до 2,0 % ($p < 0,05$). Известно, что ФП «клапанной этиологии», по сравнению с ФП «неклапанной этиологии», приводит к стойким и более выраженным изменениям эндокарда левого предсердия, возможности образования более крупных по своим размерам эмбологенно опасных тромбов, как непосредственно в полости предсердия, так и на измененном митральном клапане или клапанном протезе [4].

Изменение в структуре основного заболевания, ассоциированного с ФП, оказало существенное влияние на развитие ЭНМАК и течение острой ишемии конечности пациентов с ФП за последние 30 лет. В последнее десятилетие стали казуистикой эмболии бифуркации аорты (0,3 %), в то время как в 1990-е гг. они составляли 4,0 %. Также почти в 2 раза уменьшилась частота эмболий подвздошных артерий с 14,1 до 7,9 % ($p < 0,05$). Известно, что эмболии сосудов аортоподвздошной зоны, как правило, отличается большим объемом ишемизированных тканей, быстро прогрессирующим течением острой ишемии конечности из-за низких возможностей коллатеральной компенсации кровообращения, выраженными проявлениями эндогенной интоксикации. Неслучайно летальность при эмболии бифуркации аорты может превышать 30 % [5]. В последнее десятилетие увеличилось число эмболий в артерии среднего и малого калибра, в первую очередь – в плечевую и подколенную. Лучшие возможности для коллатеральной компенсации кровообращения в этих зонах объясняет, почему более 41 % больных поступили в клинику с острой ишемией конечности I ст.

Отдельного комментария требует факт того, что у пациентов 1-й группы с ФП и ЭНМАК острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе было отмечено в 11,7 % наблюдений vs 17,1 % в 3-й группе ($p < 0,05$). С одной стороны, это может быть следствием более возрастного контингента пациентов, наблюдаемого в последние годы. С другой стороны, учитывая, что размеры фрагментированного тромба при ФП «неклапанной этиологии» чаще относительно небольшие, по сравнению с ФП «клапанной этиологии», эмболизации были подвергнуты в основном артерий среднего и малого калибра. С этим можно связать увеличение частоты ОНМК. Другими словами, последнее десятилетие эмболии артерий большого круга кровообращения у больных

Особенности проведенного лечения и исходы

Table 2

Features of the treatment performed and outcomes

Клиническая характеристика	Группа		
	№ 1 (n=744)	№ 2 (n=568)	№ 3 (n=299)
Оперированы, n (%)	673 (90,5)	529 (93,1)	279 (93,3)
<i>Обезболивание^(a)</i>			
Местная анестезия, n (%)	562 (83,5)	305 (57,6*)	125 (44,8*)
Эпидуральная анестезия, n (%)	67 (10)	202 (38,2*)	136 (48,8*)
Общая анестезия, n (%)	44 (6,5)	22 (4,2)	13 (6,4)
<i>Вид операции^(a)</i>			
Эмболэктомия, n (%)	591 (87,8)	449 (84,9)	210 (75,3*)
Эмболэктомия с пластикой артерии, n (%)	44 (6,5)	47 (8,9)	59 (21,1)
Первичная ампутация конечности, n (%)	38 (5,7)	33 (6,2)	10 (3,6)
<i>Результат первичной операции^(b)</i>			
Кровоток полностью восстановлен, n (%)	453 (71,3)	382 (77*)	185 (68,8)
Кровоток компенсирован, n (%)	167 (26,3)	110 (22,2)	83 (30,9*)
Кровоток не восстановлен, n (%)	15 (2,4)	4 (0,8*)	1 (0,4)
<i>Осложнения операции^(a)</i>			
Инфекция раны, n (%)	32 (4,8)	32 (6)	22 (7,9)
Тромбоз оперированной артерии, n (%)	31 (4,6)	25 (4,7)	17 (6,1)
Ишемический синдром, n (%)	90 (13,4)	68 (12,9)	38 (13,6)
<i>Сочетанные нарушения кровообращения</i>			
Артерии головного мозга, n (%)	32 (4,3)	12 (2,1*)	7 (2,4)
Висцеральные артерии, n (%)	5 (0,5)	–	2 (0,7)
Артерии конечностей, n (%)	26 (3,5)	15 (2,6)	8 (2,9)
Коронарные артерии, n (%)	11 (1,5)	6 (1,1)	6 (2,2)
<i>Результат лечения</i>			
Выписаны с реваскуляризацией, n (%)	595 (80)	491 (86,4*)	262 (87,6)
Выписаны после ампутации, n (%)	33 (4,4)	26 (4,6)	15 (5)
Умерли, n (%)	116 (15,6)	51 (9*)	22 (7,4)

Примечание: * – статистически значимые изменения по критерию ($p < 0,05$) χ^2 Пирсона; ^(a) – от числа оперированных; ^(b) – от числа реваскуляризирующих операций.

с ФП становятся менее выраженными по клиническим проявлениям, но имеют большую «проникающую способность». Нередко стали встречаться множественные сочетанные эмболии на фоне ЭНМАК с поражением висцеральных артерий, в том числе со стертой клинической картиной при поражении ветвей 2–3-го порядка или ОНМК без выраженного неврологического дефицита. Точная топическая диагностика всех скомпрометированных артериальных бассейнов в таких ситуациях обычно затруднена, а публикации по этой теме немногочисленны. Однако имеющиеся литературные данные [6] показывают, что проблема множественных эмболий при ФП существует. В исследовании ROCKET-AF [7] показано, что у пациентов с ЭНМАК на фоне ФП в 68,1 % в головном мозге найдены постишемические изменения, свидетельствующие о перенесенном ранее ОНМК.

Очевидно, что большинство из них протекали со стертой клинической картиной. В других сосудистых бассейнах при ФП также существует опасность эмболии. В частности, причиной острой мезентериальной ишемии в 40–50 % наблюдений является эмболия верхней брыжеечной артерии, при этом большинство этих пациентов страдают ФП, а эмболии носят кардиогенный характер [8]. При инфарктах селезенки большая часть случаев так или иначе связана с наличием у пациентов ФП [9]. В наших наблюдениях множественные сочетанные эмболии при ЭНМАК и ФП за последние 30 лет встречались у 1,6–3,8 % пациентов. Следует понимать, что в данном случае речь идет об эмболиях с яркой клинической манифестацией. Очевидно, что истинная частота множественных эмболий, с учетом бессимптомных форм, многократно выше.

Главной задачей лечения пациентов с ЭНМАК является неотложная реваскуляризация конечности. Длительное время основным методом лечения было хирургическое вмешательство – эмболэктомия (прямая или баллонным катетером). В последние годы получили некоторое распространение эндоваскулярные методики (катетерный тромболитис, ангиопластика, тромбаспирация), гибридные процедуры и др. [10]. Выбор метода лечения по современным рекомендациям требует системного подхода и подразумевает оценку наличия технических возможностей, опыта персонала, тяжести состояния пациента и прогнозирования возможных рисков [10]. Между тем очевидно, что для широкого использования эндоваскулярных методик требуется наличие ангиографической установки и специально обученного персонала, работающего в круглосуточном режиме, что снижает доступность этого метода реваскуляризации у пациентов с ЭНМАК. Тромболитис, по сравнению с открытой эмболэктомией, имеет меньшую клиническую эффективность и большее число осложнений и противопоказаний [11, 12]. С сожалением приходится констатировать, что часто в литературе и клинической практике не дифференцируют ведущую причину острой ишемии конечности (ОИК) – эмболия или тромбоз [10, 13]. Это вносит путаницу в осмысление проблемы и значительно затрудняет сравнение эффективности и безопасности существующих методов лечения ОИК.

Наш многолетний опыт показывает, что открытая эмболэктомия является обоснованным, относительно безопасным и наиболее доступным подходом к лечению пациентов с ОИК эмболического генеза. Как указывалось, оперативная активность все эти годы превышала 90 %. Методика эмболэктомии многократно и подробно описана в клинических руководствах. Из особенностей следует отметить, что в последнее десятилетие почти в 3 раза (до 21,1 %) увеличилась необходимость дополнять эмболэктомию пластикой зоны артериотомии аутовенозной или синтетической заплатой. Это связано с широким распространением в популяции периферического атеросклероза и увеличением числа наблюдений эмболий в артерии с хроническим изменением кровотока. Необходимость реконструкции артерии в каждом 5-м наблюдении, как более продолжительного и травматичного вмешательства, повлекло за собой расширение показаний к применению регионарных методов анестезии.

Первичная ампутация конечности была выполнена 38 (5,8 %) больным 1-й группы. В настоящее время необходимость первичной ампутации уменьшилась почти в 2 раза. К сожалению, число вторичных ампутаций конечностей, являющихся следствием специфических осложнений, остается стабильным, составляя порядка 4 %.

Современные подходы к лечению больных с ЭНМАК на фоне ФП позволяют более чем у 90 % больных сохранить конечность. Госпитальная летальность сохраняется еще на достаточно высоком уровне, хотя имеет тенденцию к снижению в последние годы и составляет у больных 3-й группы 7,5 % vs 15,6 % в 1-й группе пациентов ($p < 0,05$). В танато-

генезе ведущую роль играли прогрессирующая сердечная недостаточность, эндогенная интоксикация, повторные тромбоэмболические осложнения.

Проведенное исследование показало, что в настоящее время артериальные эмболии большого круга кровообращения, в частности, артерий конечностей, наиболее часто, почти в 90 % наблюдений, ассоциированы с ФП. Развитие ЭНМАК несет в себе не только риск потери конечности, но и при определенных обстоятельствах является жизнеугрожающим состоянием. Существующая тенденция свидетельствует о том, что в дальнейшем актуальность предупреждения ЭНМАК будет только возрастать, учитывая прогрессирующее увеличение пациентов с ФП. Открытым по сей день остается вопрос – как надежно снизить риск повторных эмболий у пациентов с ФП и эффективно предупредить развитие у них фатальных сердечно-сосудистых ишемических событий в большом круге кровообращения как основной причины низкой продолжительности жизни этих пациентов в отдаленные сроки после перенесенной ЭНМАК [14, 15]. Крупные отечественные и международные исследования свидетельствуют о низкой приверженности антикоагулянтной терапии пациентов с ФП [16, 17]. В нашей стране через год после назначения антикоагулянтов только 17,5 % пациентов с ФП продолжают их прием [18].

Выводы

1. Фибрилляция предсердий – одна из основных причин развития эмболий артериальных сосудов большого круга кровообращения. Она выявляется более чем у 88 % больных с эмболиями аорты и артерий конечностей.
2. Острая ишемия конечностей при эмболиях аорты и магистральных артерий является показанием к экстренному хирургическому лечению и до сих пор сопровождается высокой летальностью, достигающей 7,5 %.
3. Предупреждение эмболий сосудов большого круга кровообращения у пациентов с фибрилляцией предсердий по-прежнему остается актуальной проблемой и требует проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge // *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–221. Doi: 10.1177/1747493019897870.
2. Покровский А. В., Головюк А. Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году // *Ангиология и сосудистая хир.* – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 2–41 [Pokrovskij AV, Golovyuk AL. Sostoyanie sosudistoj khirurgii v Rossijskoj Federacii v 2018 godu // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019;25(2):2–41. (In Russ.)]
3. Chatterjee NA, Lubitz SA. Systemic Embolic Events (SEE) in Atrial Fibrillation: SEEing Embolic Risk More

Clearly // *Circulation*. 2015;132(9):787–789. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018172.

4. Blustin JM, McBane RD, Ketha SS, Wysokinski WE. Distribution of thromboembolism in valvular versus non-valvular atrial fibrillation // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2014;12(10):1129–1132. Doi: 10.1586/14779072.2014.960851.

5. Эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей: уроки прошлого и современные тенденции в решении проблемы / М. В. Мельников, А. Е. Барсуков, А. Ю. Апресян, О. В. Исаулов // *Ангиология и сосудистая хир.* – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 153–156. Mel'nikov MV, Barsukov AE, Apresyan AYU, Isaulov OV. Embolii bifurkacii aorty i magistral'nykh arterij konechnostej: uroki proshlogo i sovremennye tendencii v reshenii problem. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2013;19(1):153–156. (In Russ.).

6. Мельников М. В., Сотников А. В., Кожевников Д. С. Множественные эмболии сосудов большого круга кровообращения: классификация, клинические проявления, исходы // *Ангиология и сосудистая хир.* – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 9–14. [Mel'nikov MV, Sotnikov AV, Kozhevnikov DS. Multiple embolisms of systemic circulation arterial vessels: classification, clinical manifestation, outcomes // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2020;26(3):9–14. (In Russ.).]

7. Orgel R, Wojdyla D, Huberman D. et al. Noncentral Nervous System Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(5):E003520. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003520

8. Liao G, Chen S, Cao H, Wang W, Gao Q. Review: Acute superior mesenteric artery embolism: A vascular emergency cannot be ignored by physicians // *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):E14446. Doi: 10.1097/MD.00000000000014446.

9. Schattner A, Adi M, Kitroser E, Klepfish A. Acute Splenic Infarction at an Academic General Hospital Over 10 Years: Presentation, Etiology, and Outcome // *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(36):E1363. Doi: 10.1097/MD.0000000000001363.

10. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S. et al. (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(2):173–218. Doi: 10.1016/j.ejvs.2019.09.006.

11. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD002784. Doi: 10.1002/14651858.CD002784.pub3.

12. Veenstra EB, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, de Heide EJ, Kater M, Bokkers RPH. A systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization techniques in acute limb ischemia // *J Vasc Surg*. 2020;71(2):654–668.e3. Doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.031.

13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. – М., 2019. – С. 89. [Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolovaniy arteriy nizhnikh konechnostey. Moscow, 2019;89. (In Russ.).]

14. Мельников М. В., Сотников А. В., Винничук С. А. и др. Потенциальные источники артериальных эмболий как предикторы сердечно-сосудистых катастроф (по данным аутопсий) // *Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова*. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 60–66. [Mel'nikov MV, Sotnikov AV, Vinnichuk SA, Melnikov VM, Korostelev DS. Potential role of intravital arterial embologenic thrombi on cardio-vascular catastrophic events accord-

ing to postmortem investigations // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2017;9(2):60–66. (In Russ.).]

15. Мельников М. В., Сотников А. В., Мельников В. М., Папава Г. Д. Продолжительность жизни больных, перенесших эмболии аорты и магистральных артерий конечностей // *Ангиология и сосудистая хир.* – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 26–30. [Mel'nikov MV, Sotnikov AV, Mel'nikov VM, Papava GD. Prodolzhitel'nost' zhizni bol'nykh, perenesших embolii aorty i magistral'nykh arteriy konechnostey // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018 ;24(3):26–30. (In Russ.).]

16. Kachroo S, Hamilton M, Liu X. et al. Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Am J Manag Care*. 2016;22(1):E1–E8.

17. Garkina SV, Vavilova TV, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants // *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(9):807–810. Doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.010.

18. Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Дупляков Д. В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (Результаты когортного исследования «АПОЛЛОН») // *Рос. кардиолог. журн.* – 2017. – Т. 7, № 147. – С. 105–110 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke: adherence to anticoagulant therapy in real clinical practice (Results of the APOLLON cohort study) // *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;7(147):105–110. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110.

Информация об авторах

Мельников Михаил Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: memivik@yandex.ru.

Сотников Артем Владимирович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: artem.sotnikov@szgmu.ru.

Кожевников Дмитрий Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dmitrii.kozhevnikov@szgmu.ru.

Соловьева Мария Владимировна – канд. мед. наук, кардиолог СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mariya.soloveva@szgmu.ru.

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svetlana.boldueva@szgmu.ru.

Information about authors

Mel'nikov Mikhail V. – MD, professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: memivik@yandex.ru.

Sotnikov Artem V. – PhD, cardiac and vascular surgeon, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: artem.sotnikov@szgmu.ru.

Kozhevnikov Dmitrii S. – cardiac and vascular surgeon, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dmitrii.kozhevnikov@szgmu.ru.

Solovieva Mariya V. – PhD, cardiologist, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mariya.soloveva@szgmu.ru.

Boldueva Svetlana A. – MD, professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svetlana.boldueva@szgmu.ru.

УДК 617.735-073.5

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32

В. А. ТУРГЕЛЬ, С. Н. ТУЛЬЦЕВА

Исследование микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва методом оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов, перенесших COVID-19

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: zanoza194@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.09.21 г.; принята к печати 12.11.21 г.

Резюме

Введение. Признаки ангиоретинопатии выявляются у 7–27,7 % пациентов, перенесших COVID-19. Прижизненную оценку микроциркуляторных изменений сетчатки у таких пациентов позволяет дать методика оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА). **Цель** – изучение и сравнение основных показателей микроциркуляции капиллярных сплетений сетчатки и диска зрительного нерва с применением ОКТА у пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести. **Материалы и методы.** Основную группу составили 54 человека (108 глаз), перенесших COVID-19 в течение предшествующих 3 месяцев. В зависимости от тяжести течения COVID-19 пациенты были разделены на 3 подгруппы. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца (44 глаза). Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включая ОКТА. Оценивали плотность сосудов (VD) в целом и по секторам в пределах поверхностного (SCP) и глубокого (DCP) капиллярных сплетений, радиальных перипапиллярных капилляров (RPC) и в области фовеальной аваскулярной зоны (FAZ). **Результаты.** По всем исследованным показателям не выявлено значимых различий между пациентами контрольной группы и подгруппы пациентов с легким течением COVID-19. У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 выявлено значимое снижение VD SCP ($P < 0,01$) и VD RPC ($P < 0,01$). У пациентов с тяжелым и крайнетяжелым течением заболевания наблюдалось снижение VD DCP в области фовеа ($P = 0,016$) и VD FAZ ($P < 0,01$). Показатели VD коррелируют с толщиной слоев сетчатки, в которых эти сосудистые сплетения залегают. Ни в одной из подгрупп не наблюдалось статистически значимого расширения площади FAZ и структурных изменений диска зрительного нерва. **Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19, имеются признаки редукции капиллярного кровотока сетчатки в SCP и RPC, пропорциональные тяжести COVID-19. Ассоциированная микроангиопатия является значимым офтальмологическим проявлением COVID-19. Микрососудистые изменения сетчатки могут выступать в роли нового биомаркера, отражающего тяжесть возникающего при COVID-19 поражения сосудистой системы организма.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, оптическая когерентная томография-ангиография, поверхностное капиллярное сплетение сетчатки, глубокое капиллярное сплетение сетчатки, радиальные перипапиллярные капилляры, аваскулярная зона сетчатки, слой нервных волокон сетчатки, комплекс ганглиозных клеток сетчатки

Для цитирования: Тургель В. А., Тульцева С. Н. Исследование микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва методом оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов, перенесших COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):21–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32.

UDC 617.735-073.5

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32

V. A. TURGEL, S. N. TULTSEVA

Study of the retina and optic nerve microvascular bed using optical coherence tomography-angiography in post-COVID-19 patients

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: zanoza194@gmail.com

Received 02.09.21; accepted 12.11.21

Summary

Introduction. Signs of angioretinopathy are revealed in 7–27.7 % of post-COVID-19 patients. Optical coherence tomography-angiography (OCT-A) allows performing life-time evaluation of structural and microvascular retinal changes in patients after the new coronavirus infection. **Aim.** To investigate and to compare main microcirculatory parameters of capillary retinal and optic nerve plexuses using OCT-A in patients after COVID-19 of different severity degree. **Materials and methods.** The main group consisted of 54 people (108 eyes), who recovered from COVID-19 during 3 preceding months. According to the COVID-19

course severity degree, patients were divided into 3 sub-groups. 22 healthy volunteers (44 eyes) were included in the control group. All patients underwent OCT-A. In the angiography regimen, entire vascular density (VD) and that of every sector in the limits of superficial (SCP) and deep (DCP) capillary plexuses, radial peripapillary capillaries (RPC), and in the foveal avascular zone (FAZ). *Results.* All over parameters investigated no significant differences between control group patients and those of the sub-group with mild COVID-19 course. In patients with moderately severe infectious process course a significant decrease in VD SCP ($P<0.01$), as well as decrease in VD RPC ($P<0.01$). In patients with severe and critically severe disease course there was an decrease of VD DCP in the foveal area ($P=0.016$) and VD FAZ ($P<0.01$). VD indices correlations with thickness of retinal layers, in which these vascular plexuses are located. In any of the groups, there was no statistically significant enlargement of the FAZ area and no structural optic disc changes. *Conclusion.* In post-COVID-19 patients, there are signs of capillary blood flow reduction in retinal SCP and RPC, which is proportional to the prior infection severity degree. Associated to COVID-19 microangiopathy is a significant ophthalmologic sign of the new coronavirus infection. Microvascular changes of the retina could play a role of a new biomarker reflecting the severity degree of the entire vascular system impairment in COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, optical coherence tomography-angiography, superficial capillary plexus of the retina, deep capillary plexus of the retina, radial peripapillary capillaries, foveal avascular zone of the retina, retinal nerve fiber layer, ganglion-cell complex

For citation: Turgel V. A., Tultseva S. N. Study of the retina and optic nerve microvascular bed using optical coherence tomography-angiography in post-COVID-19 patients. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):21–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-21-32.

Введение

В мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции, официально объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г. [1]. В настоящее время многие страны, включая Россию, переживают третью или четвертую «волну» роста заболеваемости. На текущий момент насчитывается более 226 млн переболевших и более 5 млн погибших от инфекции [2].

Заболевание, получившее название «коронавирусная инфекция 2019» (coronavirus disease 2019, COVID-19), вызывается коронавирусом выраженного острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2).

Доказано, что главными воротами для вируса служит эпителий респираторного тракта, а основным органом-мишенью для его репликации являются легкие. Клиническая картина инфекции варьирует от легкого и бессимптомного течения до пневмонии и состояния, подобного острому респираторному дистресс-синдрому [3].

Новая коронавирусная инфекция приводит к увеличению риска развития системных тромбоэмболических событий, включая острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии коронарных и периферических артерий, а также тромбоз вен. Тромбоэмболические венозные или артериальные осложнения наблюдаются более чем у 30 % пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4–6] и в 6 % случаев при среднем и легком его течении [7], что на 23–30 % выше, чем при иных респираторных инфекциях [8] и в 17 раз выше, чем в общей популяции [9]. Риск тромбоэмболических осложнений значимо возрастает у пациентов с такими коморбидными заболеваниями, как некомпенсированный сахарный диабет и гипертоническая болезнь [10]. Имеются данные, свидетельствующие, что у пациентов с отягощенным тромбоэмболическим анамнезом COVID-19 в 2,5 раза увеличивает риск повторных сосудистых катастроф [8, 11].

В ряде случаев в остром периоде инфекционного заболевания у пациентов наблюдаются неспецифические изменения со стороны органа зрения в виде конъюнктивита или кератоконъюнктивита. При этом в соскобах с конъюнктивы и в слезной жидкости примерно у 14 % больных полимеразная цепная реакция выявляет РНК SARS-CoV-2. Возможно, глазная

поверхность может рассматриваться в качестве еще одних ворот для проникновения вируса в клетки человека [12, 13].

Попадание SARS-CoV-2 в организм происходит опосредованно через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [14]. АПФ-2 является важным ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, представляющим собой цинкзависимую пептидазу, связанную с мембраной эндотелиоцитов [15]. В связи с этим наибольшее число рецепторов обнаруживается в хорошо васкуляризованных органах и тканях – легких, миокарде, кишечнике [16], а также в ряде других тканей, включая сосуды головного мозга и сетчатку [17].

Патоморфологические исследования сосудов пациентов, погибших от COVID-19, выявили десквамацию и вакуолизацию цитоплазмы эндотелиоцитов, проявления периваскулярного воспаления в виде нейтрофильной инфильтрации, а также фибриновые тромбы в мелких сосудах [18], что свидетельствует о наличии системного воспаления эндотелия, сопровождающегося нарушением его целостности и функциональной активности [19, 20].

Одним из методов прижизненной оценки микроциркуляторных расстройств, сопутствующих системному поражению при COVID-19, могут являться исследования сосудов глазного дна.

Сетчатка является признанным маркером подобных изменений при сахарном диабете, гипертонической болезни и атеросклерозе. Наличие корреляции между выраженностью ретиноваскулярных изменений и тяжестью системного процесса используется как для диагностики, так и для оценки стадии основного заболевания.

Ангиопатия сетчатки проявляется изменением калибра и извитостью артериол и венул, меняется соотношение их диаметров. Дальнейшее усугубление системного процесса приводит к появлению ретинопатии в виде мелких интра- и преретинальных кровоизлияний, отека сетчатки, а также очагов локальных инфарктов на уровне слоя нервных волокон сетчатки, проявляющихся в виде появления ватообразных очагов. Выраженное нарушение капиллярной перфузии приводит к активации процесса неангиогенеза и раз-

витию неоваскуляризации сетчатки, зрительного нерва и радужки.

Известно, что сетчатка и хориоидея среди всех тканей организма обладают самой высокой васкуляризацией на единицу площади и самым высоким метаболизмом, что делает глаз одним из органов с наибольшей перфузией [21]. В связи с наличием механизма ауторегуляции поддерживается постоянный кровотока в сетчатке даже в стрессовых ситуациях, таких как изменения артериального давления и изменение газового состава крови, которые часто наблюдаются у пациентов с тяжелой формой течения коронавирусной инфекции. Эти особенности делают ее идеальной структурой для изучения местной микроциркуляции [22].

Интерес к исследованию сетчатки у больных коронавирусной инфекцией возник уже в первую «волну» COVID-19. Пилотное исследование на эту тему было опубликовано в мае 2020 г. Marinho et al. [23], в котором у 4 из 12 обследованных в острый период COVID-19 пациентов были выявлены на глазном дне ватообразные очаги. По данным крупнейшего на сегодняшний день обсервационного исследования SERPICO-19 [24], у пациентов, перенесших COVID-19, в 27,7 % случаев имеется ангиопатия сетчатки в виде расширения вен. Признаки ретинопатии в форме геморрагий выявляются у 9,25 %, а в виде наличия ватообразных очагов – у 7,4 % больных.

Насколько страдает микрососудистое русло сетчатки, имеется ли связь выраженности изменений с тяжестью заболевания и носят ли эти изменения обратимый, стационарный характер или развиваются во времени – эти вопросы в настоящее время ответов не имеют.

Количественную и качественную оценку микроциркуляторных расстройств сетчатки и диска зрительного нерва у пациентов с COVID-19 может дать оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) – это относительно новый неинвазивный метод визуализации сосудистого русла сетчатки и хориоидеи. В основе метода лежит анализ доплеровского сдвига между последовательными А-сканами и декорреляции между последовательными В-сканами. ОКТА количественно оценивает изменение рефлексивности сигнала, вызванное движением эритроцитов в сосудах капиллярного русла, на последовательно построенных томограммах [25]. Программное обеспечение RTVue XR Avanti (*Optovue*, США) и протокол AngioVue позволяют видеть послойную проекцию сосудистого рисунка. При этом имеется и возможность разделять объемную ОКТ-реконструкцию сетчатки на 4 слоя сосудистых сплетений: поверхностное капиллярное сплетение, глубокое капиллярное сплетение, слой перипапиллярных радиальных капилляров и хориокапилляров. Кроме того, есть возможность дать структурную оценку и измерить толщину отдельных слоев сетчатки, диска зрительного нерва и хориоидеи [26].

Исследование не требует специальной подготовки больного и занимает всего несколько минут. Теоретически первичную диагностику с помощью ОКТА можно проводить даже в «красной зоне», что может расширить представление о степени выраженности нарушения микроциркуляции в целом и осуществить коррекцию терапии.

Цель исследования – изучение и сравнение основных показателей микроциркуляции капиллярных сплетений сетчатки и диска зрительного нерва с применением ОКТА у пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В период с ноября 2020 г. по апрель 2021 г. на кафедре офтальмологии с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и на отделении патологии сетчатки КДЦ № 7 Санкт-Петербурга были обследованы 104 пациента, перенесших COVID-19.

Основным критерием включения пациентов в настоящее исследование являлась перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная положительной полимеразной цепной реакцией к антигенам SARS-CoV-2 в мазке из зева или носа и (или) серологическое выявление IgG/M к белкам вируса SAR-CoV-2 в сыворотке крови в сочетании с характерными клиническими симптомами с давностью заболевания, не превышающей 3 месяца.

Критериями исключения являлись возраст менее 18 лет, вакцинация от коронавирусной инфекции, декомпенсация в момент обследования системных заболеваний*, текущая беременность, период лактации. Из офтальмологических причин невключения в исследование – наличие в анамнезе рефракционного или какого-либо другого хирургического вмешательства, офтальмологических заболеваний (в том числе глаукомы), изменение рефракции более чем на 5 диоптрий и наличие астигматизма степенью более 2 диоптрий, нарушение прозрачности оптических сред глаза, затрудняющее получение высококачественного изображения или снижающее качество сканирования ОКТА (индекс силы сигнала SSI < 7/10), признаки ретинопатии или выраженной ангиопатии на глазном дне (включая COVID-ассоциированную, поскольку это снижает достоверность оценки плотности сосудистой сети).

В итоге в основную группу были включены 54 человека (108 глаз), которые были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести COVID-19**: 1-я подгруппа состояла из 21 пациента (42 глаза) с легким течением, 2-я подгруппа – из 16 пациентов (32 глаза) со среднетяжелым и 3-я подгруппа – из 17 пациентов (34 глаза) с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции. В контрольную группу вошли 22 человека (44 глаза), не перенесших до момента обследования COVID-19, критерии исключения к группе контроля применялись такие же, как к основной группе.

* При наличии у пациента гипертензивной болезни (ГБ), целевые значения артериального давления, на фоне гипотензивной терапии, должны были достигаться в течение предшествующих 6 месяцев. В случае выявленного ранее сахарного диабета (СД), значения гликемии за последние 3 месяца должны были стабильно оставаться в пределах целевых, и (или) уровень гликированного гемоглобина не превышал возрастных референсных значений.

** Определяемой в соответствии с 11-й версией временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 07.05.2021 г.

Общая характеристика пациентов из групп исследования. Медиана [Минимум; максимум];
среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение

Table 1

General characteristics of patients from the study groups. Median [Minimum; maximum];
arithmetic mean \pm standard deviation

Показатель	Контроль	1-я подгруппа (легкое течение)	2-я подгруппа (средне-тяжелое течение)	3-я подгруппа (тяжелое и крайне тяжелое течение)	К, P
n, глаз	44	42	32	34	0,131
Мужчины, %	22 (50)	18 (43,9)	16 (50)	18 (52,9)	0,649
Возраст, лет	42 [21; 75]	46[23; 76]	55[26; 83]	61[27; 88]	0,076
МКОЗ	0,98[0,9; 1,0]	0,96[0,8; 1,0]	0,93[0,7; 1,0]	0,88[0,7; 1,0]	0,572
P ₀ , мм рт. ст.	17,7 [11; 20]	16,4 [11; 23]	18,1[9; 22]	17,2[10; 23]	0,508
Рефракция (SE)	-0,75 [-5,0; +1,0]	-1,5 [-5,0; +2,0]	-0,5 [-5,0; +3,0]	+0,75 [-3,5; +4,5]	0,322
Давность заболевания, сутки		47,9 \pm 21,3	52,8 \pm 29,1	51,4 \pm 27,4	0,246
SSI	9,1 [8; 10]	8,7 [7; 10]	8,9 [7; 10]	8,1 [7; 10]	0,092

Примечание: уровни значимости указаны для критерия Краскела – Уоллиса; МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения; P₀ – истинное внутриглазное давление; SSI – индекс силы сигнала, характеризующий качество исследования.

Всем пациентам проводили основное офтальмологическое обследование (визометрия, рефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего отрезка, биомикроофтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза с линзой 60D). Для оценки состояния микрососудистого русла сетчатки и зрительного нерва пациентам выполняли ОКТА с использованием прибора RTVue XR Avanti (Optovue, США) и протокола AngioVue. Количественное измерение плотности капиллярного русла проводили автоматически с применением алгоритмов встроенного программного обеспечения (версия ПО 2018.0.0.14).

Общие характеристики пациентов из отобранных групп приведены в табл. 1.

Все ОКТ-данные были получены одним исследователем с использованием одного томографа RTVue XR Avanti (скорость сканирования – 26000 А-сканов/с, разрешающая способность – 5 мкм, длина волны – 840 нм).

Морфометрические параметры диска зрительного нерва и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC) определяли с применением протоколов GCC и 3D disc ONH (3D disc Optic Nerve Head). Протокол GCC предназначен для измерения толщины выделенных трех наружных слоев сетчатки в макулярной зоне (RNFL, GCL, внутренний плексиформный слой). Параметрами карты GCC служат средняя толщина комплекса ганглиозных клеток всей области измерения, средняя толщина комплекса ганглиозных клеток над и под горизонтальным меридианом (соответственно верхняя и нижняя половины GCC), локальный объем статистически значимых потерь толщины GCC для всей области, измеряемой в процентах (фокальный коэффициент потери GCC); полный объем потерь толщины комплекса ганглиозных клеток для всей области, измеряемый в процентах (глобальный коэффициент потери GCC).

Для исследования макулярной области применялся режим сканирования HD AngioRetina 3 \times 3 мм,

включающий в себя съемку 304 В-сканов из 304 А-сканов, каждый с удалением артефактов проекции AngioVue 3D Projection Artifact Removal. Все измерения были получены с использованием автоматической сегментации для поверхностного капиллярного сплетения (SCP), глубокого капиллярного сплетения (DCP) сетчатки и сплетения радиальных перипапиллярных капилляров (RPC).

Структурные и ангиографические показатели анализировали по девяти заданным программой секторам в соответствии со стандартом ETDRS. Плотность сосудов фовеальной зоны (VD) и плотность сосудов парафовеальной зоны (для четырех квадрантов – носового, височного, верхнего и нижнего) рассчитывали как для поверхностного (VD SCP) и для глубокого (VD DCP) сплетений, так и для сплетения радиальных перипапиллярных капилляров (VD RPC).

VD фовеальной зоны определяли как плотность сосудов в малом круге диаметром 1 мм, выраженную в процентах. VD парафовеальной зоны определяли как плотность сосудов в пределах круга диаметром 3 мм, исключая фовеальную зону (рис. 1, а), выраженную в процентах. Аналогичным образом рассчитывали плотность сосудов в зоне парафовеа. Динамические характеристики изменения кровотока при анализе данным протоколом сканирования не учитывали.

Дополнительно на en-face-отображении зоны сканирования 3 \times 3 мм с использованием инструмента FAZ измеряли параметры фовеальной аваскулярной зоны на уровне SCP: площадь фовеальной аваскулярной зоны (FAZ), длина окружности аваскулярной зоны (PERIM), коэффициент плотности сосудов аваскулярной зоны (FD) (рис. 1, б).

Исследование плотности перипапиллярных радиальных капилляров выполнялось с использованием схожего протокола анализа ДЗН HD AngioDisc 4,5 \times 4,5 мм. Анализ плотности сосудов проводили на

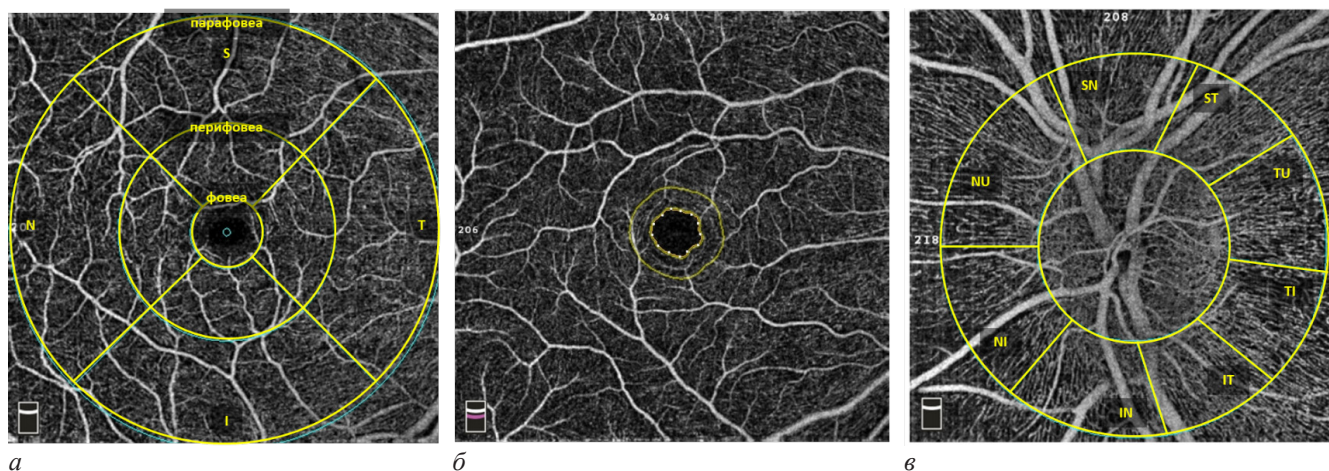


Рис. 1. Ангиограмма en-face поверхностного капиллярного сплетения сетчатки левого глаза, демонстрирующая плотность сосудов по девяти заданным секторам. Исследование плотности сосудов глубокого капиллярного сплетения проводилось по тем же секторам (а); ангиограмма en-face, демонстрирующая суммарно измеренную плотность сосудов капиллярных сплетений сетчатки правого глаза и автоматически определенные параметры аваскулярной зоны (б); ангиограмма en-face радиальных перипапиллярных капилляров диска зрительного нерва левого глаза, демонстрирующая плотность сосудов по 9 заданным секторам (в)

Fig. 1. En-face angiogram of retinal superficial capillary plexus of the left eye demonstrate the vascular density in 9 sectors. The middle and inner rings are limit the perifovea, the outer and middle limit the parafovea. The study of the deep capillary plexus vessels density was carried out in the same sectors (a); en-face angiogram showing the total measured vascular density of the retinal capillary plexuses of the right eye and automatically determined foveal avascular zone (b); en-face angiogram of radial peripapillary capillaries of the left optic nerve head, showing vascular density in 9 sectors (c)

уровне СНВС в пределах эллиптической кольцевой зоны. Внутренний диаметр этой зоны задается автоматически, охватывая область сканирования от 2000 мкм над внутренней пограничной мембраной до 150 мкм под ней в пределах края отверстия в мембране Бруха; наружный диаметр равноудален от внутреннего на 750 мкм. Значения плотности радиальных перипапиллярных капилляров представлены по девяти секторам в соответствии с модифицированным стандартом Garway – Heath (рис. 1, в).

Статистический анализ данных проводили с использованием «IBM SPSS Statistics» 23-й версии. Все отобранные группы пациентов были однородными по составу, что подтвердилось с использованием рангового коэффициента Краскала – Уоллиса для четырех несвязанных выборок. Оценка значимости различий между несвязанными выборками пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 проводилась попарно с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Корреляции как между значениями внутри групп, так и между всеми значениями, выявляли с использованием рангового коэффициента корреляций Пирсона. Для описательной статистики использовался показатель медианы в сочетании с обозначениями минимума и максимума значений в пределах группы.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование вошли 58 пациентов (106 глаз), перенесших коронавирусную инфекцию в период, не превышающий 3 месяца, и 22 здоровых добровольца (44 глаза). Все участники дали согласие на выполнение обследования с дальнейшей обработкой персональных данных. Основная и контрольная группы не различались по возрасту, полу и ряду исходных данных первичного офтальмологического обследования (табл. 1). На основе с актуальной на момент написания статьи 11-й версии временных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лече-

нию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), основная группа в соответствии с тяжестью перенесенной инфекции дополнительно была разделена на подгруппы. Следует отметить, что пациенты 2-й и 3-й подгрупп лечились в стационаре и получали комбинированную терапию, включающую в себя глюкокортикостероиды, антикоагулянты и противовирусные препараты. Большинству из них проводилась неинвазивная искусственная вентиляция легких.

Средние сроки офтальмологического исследования в основной группе составили 51 сутки, а внутри подгрупп – 47,9, 52,8 и 51,4 суток соответственно. На момент осмотра никто из пациентов не имел жалоб на снижение зрения или какой-либо другой зрительный дискомфорт.

Основные показатели структурной ОКТ и данные ОКТА сетчатки пациентов разных групп приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, по всем исследуемым параметрам статистически значимых различий между группой контроля и подгруппой 1 (пациенты с легким течением COVID-19) выявлено не было.

В группе 2 (среднетяжелое течение COVID-19) наблюдалось значимое снижение средней толщины сетчатки при отсутствии достоверных изменений в отдельных секторах, снижение средней толщины комплекса GCC и толщины RNFL как в среднем, так и по отдельным секторам. Также в этой группе наблюдалось снижение плотности сосудов во всех областях, кроме зоны фовеа. В большей степени это касалось показателей плотности в поверхностном капиллярном сплетении. Отмечалась тенденция к снижению плотности сосудов в глубоком капиллярном сплетении и сети из радиальных перипапиллярных капилляров, однако разница была статистически незначимой.

У пациентов 3-й подгруппы (с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19) толщина сетчатки была значимо меньше, чем у пациентов 2-й подгруп-

Данные структурной ОКТ и ОКТА пациентов разных подгрупп. Медиана [Минимум; максимум]

Table 2

Structural OCT and OCTA data from patients of different subgroups. Median [Minimum; maximum]

Показатель	Контрольная группа	1-я подгруппа (легкое течение)	2-я подгруппа (среднетяжелое течение)	3-я подгруппа (тяжелое и крайне тяжелое течение)	К и 1*, P	1 и 2*, P	2 и 3*, P
Средняя толщина макулы, мкм	276,4 [227; 321]	281,0 [249; 304]	278,0 [254; 292]	259,0 [213; 306]	0,421	0,007	0,003
Толщина фовеа, мкм	250,1 [181; 277]	247,0 [183; 281]	244,5 [228; 288]	242,5 [199; 328]	0,594	0,608	0,130
Толщина перифовеа, мкм	316,3 [274; 365]	317,0 [283; 339]	316,0 [281; 332]	292,0 [228; 354]	0,083	0,180	0,001
Толщина парафовеа, мкм	283,5 [246; 352]	283,0 [247; 306]	275,0 [248; 292]	258,0 [208; 311]	0,301	0,140	0,003
Средняя толщина СНВС, мкм	98,3 [68; 128]	101,5 [87; 114]	93,0 [65; 103]	85,0 [61; 142]	0,304	0,000	0,000
Отношение площади экскавации к площади ДЗН	0,31 [0,04; 0,66]	0,26 [0,00; 0,59]	0,26 [0,00; 0,63]	0,31 [0,02; 0,63]	0,302	0,044	0,901
Площадь НРП, мм ²	1,31 [0,70; 2,21]	1,44 [0,90; 2,33]	1,39 [0,66; 1,97]	1,40 [0,56; 2,10]	0,782	0,831	0,461
Площадь ДЗН, мм ²	1,96 [1,13; 2,72]	1,88 [1,50; 2,70]	1,84 [1,39; 2,58]	2,18 [1,38; 2,59]	0,103	0,088	0,225
Средняя толщина GCC, мкм	97,5 [59; 127]	99,5 [86; 135]	93,0 [73; 100]	78,5 [60; 119]	0,191	0,000	0,000
Толщина верхней половины GCC, мкм	97,3 [59; 122]	99,5 [81; 132]	91,0 [73; 99]	77,5 [60; 118]	0,067	0,000	0,000
Толщина нижней половины GCC, мкм	97,3 [63; 119]	100,0 [86; 138]	94,0 [76; 102]	80,0 [61; 120]	0,200	0,000	0,001
FLV (фокальный коэффициент потери GCC), %	0,20 [0,00; 3,85]	0,39 [0,00; 3,64]	0,59 [0,00; 8,27]	3,65 [0,00; 17,60]	0,069	0,619	0,000
GLV (глобальный коэффициент потери GCC), %	1,29 [0,00; 13,85]	1,17 [0,05; 8,21]	3,07 [0,28; 23,38]	16,36 [0,65; 44,83]	0,654	0,000	0,001
Средняя VD SCP, %	51,4 [39,2; 55,7]	50,2 [41,3; 56,5]	48,0 [38,0; 51,6]	42,0 [34,8; 50,0]	0,103	0,000	0,004
VD SCP в фовеа, %	17,9 [3,7; 26,1]	20,2 [4,2; 33,6]	17,8 [8,9; 34,7]	15,1 [1,5; 41,2]	0,216	0,134	0,161
VD SCP в перифовеа, %	53,0 [39,4; 60,2]	52,8 [33,8; 60,7]	49,6 [36,8; 55,4]	43,0 [34,4; 50,7]	0,089	0,000	0,010
VD SCP в парафовеа, %	50,1 [40,0; 54,6]	50,6 [41,7; 56,6]	48,6 [38,3; 52,5]	41,9 [34,3; 50,4]	0,097	0,000	0,003
Средняя VD DCP, %	49,2 [41,7; 56,6]	50,5 [36,2; 60,1]	48,9 [34,0; 58,3]	46,2 [36,4; 56,4]	0,546	0,432	0,463
VD DCP в фовеа, %	35,0 [19,5; 46,31]	39,0 [17,2; 50,4]	33,1 [17,1; 51,3]	33,1 [13,7; 61,5]	0,507	0,463	0,016
VD DCP в перифовеа, %	53,9 [44,2; 60,8]	56,2 [45,4; 62,6]	54,3 [43,2; 61,0]	52,0 [38,1; 59,3]	0,217	0,079	0,386
VD DCP в парафовеа, %	49,6 [37,0; 60,2]	51,2 [36,9; 61,2]	49,4 [32,2; 60,3]	47,3 [35,3; 58,1]	0,467	0,051	0,418
Площадь аваскулярной зоны, мм ²	0,250 [0,084; 0,517]	0,247 [0,098; 0,539]	0,292 [0,076; 0,473]	0,261 [0,098; 0,745]	0,358	0,084	0,540
Длина окружности аваскулярной зоны, мм	1,862 [1,071; 2,934]	1,953 [1,195; 2,800]	2,162 [1,059; 2,678]	2,023 [1,274; 3,659]	0,437	0,061	0,586
Коэффициент плотности сосудов аваскулярной зоны	53,46 [45,86; 60,70]	53,46 [45,86; 60,70]	52,28 [30,48; 59,69]	49,25 [34,85; 56,70]	0,143	0,564	0,003
Средняя VD RPC, %	49,4 [42,0; 54,2]	51,2 [48,1; 55,0]	49,1 [38,5; 54,3]	46,1 [40,7; 48,8]	0,217	0,000	0,010
VD RPC в пределах ДЗН, %	54,9 [38,7; 63,4]	53,0 [44,9; 63,0]	52,9 [46,2; 62,7]	49,9 [45,7; 56,4]	0,389	0,694	0,150
Средняя VD RPC в перипапиллярной зоне, %	51,9 [43,3; 56,6]	53,4 [49,1; 56,8]	50,8 [35,5; 57,9]	47,9 [40,5; 50,6]	0,104	0,001	0,005

Примечание: уровни значимости указаны для критерия Манна – Уитни попарно между двумя независимыми выборками; СНВС – слой нервных волокон сетчатки; ДЗН – диск зрительного нерва; НРП – нейроретинальный пояс; GCC – ganglion cell complex (комплекс ганглиозных клеток); SCP – поверхностное капиллярное сплетение; DCP – глубокое капиллярное сплетение; RPC – перипапиллярные радиальные капилляры.

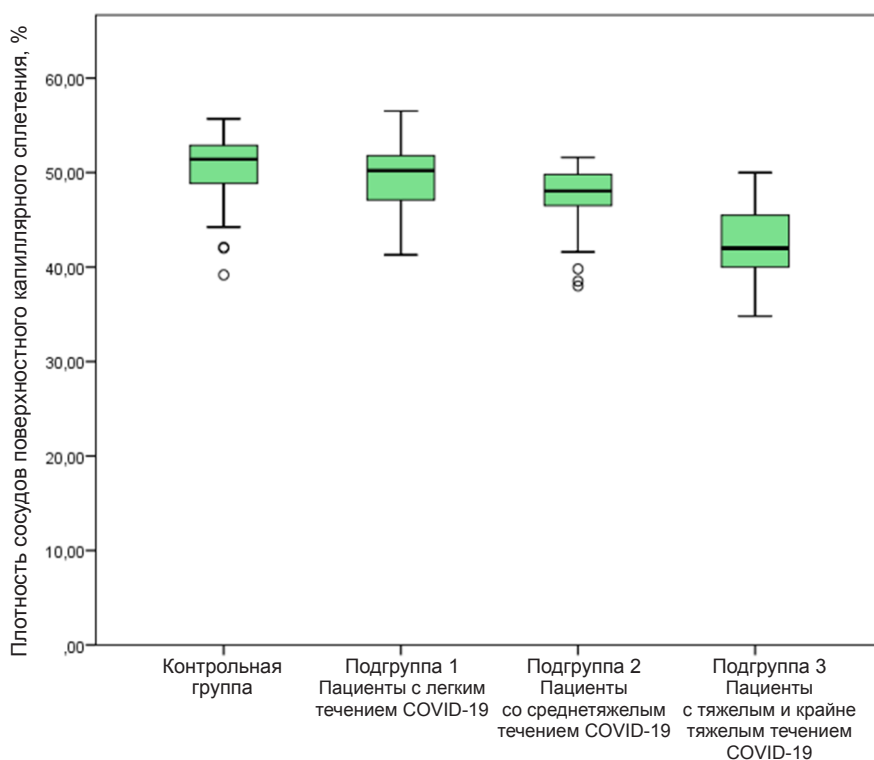


Рис. 2. Плотность сосудов поверхностного капиллярного сплетения сетчатки у пациентов разных подгрупп и группы контроля

Fig. 2. Vascular density of the retinal superficial capillary plexus in patients of different subgroups and control group

пы, как в среднем, так и по всем секторам, за исключением темпорального сектора параfoвеа и области фовеа. Наибольшее количественное изменение толщины сетчатки в сравнении со 2-й подгруппой касалось толщины перифовеолярного сектора, где медианная толщина стала меньше на 24 мкм ($P < 0,01$). RNFL был на 8 мкм тоньше, чем во 2-й подгруппе ($P < 0,01$), причем подобная тенденция к уменьшению толщины наблюдалась во всех исследуемых секторах. Средняя плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении составила всего 42,0 %, что значительно ниже, чем аналогичный показатель в группе контроля, 1-й и 2-й подгруппах (рис. 2; 3).

Показатели плотности сосудов в глубоком капиллярном сплетении имели, как и в других подгруппах, тенденцию к снижению (50,5 % в 1-й подгруппе, 48,9 % во 2-й подгруппе ($P = 0,432$) и 42,0 % в 3-й подгруппе ($P = 0,463$), однако эта разница не являлась статистически значимой при попарном сопоставлении выборок (рис. 4). Исключение составляет плотность сосудов глубокой капиллярной сети в фовеа, которая была значимо ниже в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 относительно 2-й группы ($P = 0,016$). Средняя плотность радиальных перипапиллярных капилляров также была значимо ниже относительно 2-й подгруппы ($P = 0,01$) (рис. 5).

Площадь и длина окружности FAZ также не имели значимых различий между контрольной группой и 1-й подгруппой. Во 2-й подгруппе отмечалось увеличение данных параметров в сравнении с 1-й подгруппой, но оно оказалось незначимым, как в отношении площади FAZ ($P = 0,084$), так и в отношении длины окружности FAZ ($P = 0,061$). В отношении показателей 3-й подгруппы и показателей 2-й подгруппы также не было

выявлено значимых отличий, единственным значимо сниженным показателем в 3-й подгруппе стал коэффициент плотности сосудов аваскулярной зоны ($P < 0,01$).

При расчете коэффициентов корреляции между структурными параметрами и показателями плотности капиллярных сплетений умеренная, но значимая, корреляция выявлена между средней толщиной сетчатки и средней плотностью сосудов поверхностной капиллярной сети ($K = 0,506$, $P < 0,01$). Более сильные корреляционные связи выявлены между толщиной GCC и средней плотностью сосудов поверхностной капиллярной сети ($K = 0,547$, $P < 0,01$).

Показатели средней плотности радиальных перипапиллярных капилляров умеренно коррелировали и со средней толщиной сетчатки ($K = 0,597$, $P < 0,01$), и с толщиной GCC ($K = 0,671$, $P < 0,01$), а также имелась сильная корреляция с толщиной RNFL ($K = 0,759$, $P < 0,01$) (рис. 6). Следует отметить, что более выраженные изменения плотности капиллярной сети и толщины сетчатки наблюдались у пациентов более старшей возрастной группы.

Это проспективное наблюдательное когортное исследование, направленное на изучение состояния микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, показало, что имеются нарушения, явно ассоциированные как с самим инфекционным заболеванием, так и с тяжестью течения болезни.

Наиболее значимыми из выявленных изменений являются снижение плотности сосудов в поверхностной капиллярной сети в области перифовеа и параfoвеа, снижение плотности сосудов в глубокой капиллярной сети в области фовеа у пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса, а также снижение

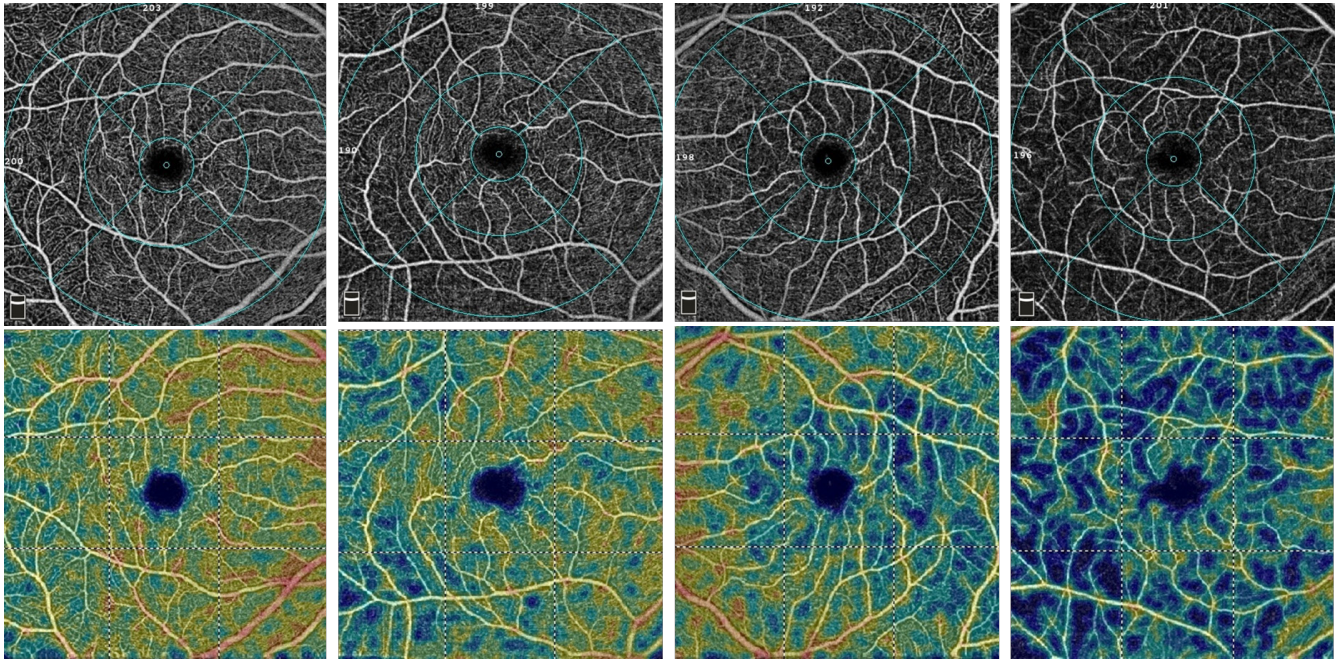


Рис. 3. Данные ОКТА поверхностного капиллярного сплетения (SCP) у пациентов из разных групп. Верхний ряд – ангиограммы en-face, отражающие распределение сосудов SCP. Нижний ряд – относительная плотность капилляров SCP на тех же ангиограммах. Слева направо: пациент из группы контроля, пациенты из подгрупп 1, 2 и 3 соответственно

Fig. 3. OCTA data of superficial capillary plexus (SCP) in patients from different groups. Top row – en-face angiograms reflecting the distribution of SCP vessels. Bottom row – relative density of SCP capillaries on the same angiograms. From left to right: patient from the control group, patients from subgroups 1, 2 and 3

плотности радиальных перипапиллярных капилляров. Показатели плотности сосудов коррелируют с толщиной слоев сетчатки, в которых эти сосудистые сплетения залегают, что вполне логично и ожидаемо.

В настоящее время опубликованы результаты около десяти подобных исследований. Несмотря на то, что в них с помощью ОКТА изучалась микроциркуляция сетчатки у пациентов, перенесших COVID-19, данные различны и их трудно проанализировать. Это связано, в первую очередь, с разницей в трактовке тяжести заболевания, с различием в оборудовании, используемом при обследовании, и с различными сроками выполнения ОКТА.

Лишь одно из всех опубликованных на сегодняшний день исследований имело схожий дизайн и выполнялось на аналогичном оборудовании. Sennamo et al. [27] обследовали 40 пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, и аналогичное число здоровых лиц. Важными критериями включения в исследование являлись стационарное лечение инфекционного заболевания, SpO₂ не менее 94 % и отсутствие в терапии кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких. Сроки офтальмологического исследования соответствовали 60 суткам после выписки из лечебного учреждения. Данные ОКТА, приведенные в публикации, практически полностью совпадают с результатами, полученными нами. Единственными отличиями являются выявление достоверных различий плотности сосудов в большей степени именно в глубокой капиллярной сети и отсутствие изменений толщины слоя GCC при истончении RNFL. Сами авторы объяснили это тем, что глубокое капиллярное сплетение сетчатки является более тонким и уязвимым и в первую очередь реагирует на гипоксию и падение перфузионного дав-

ления. Это действительно важный признак, который можно наблюдать и при диабетической ретинопатии, и при окклюзии ретинальных вен, и при других системных васкулопатиях [28, 29]. Нарушение перфузии в глубоком капиллярном сплетении обычно наблюдается в доклинической стадии заболевания, но у ряда пациентов в отсроченный период приводит и к значимому снижению плотности сосудов поверхностной капиллярной сети. Это объяснимо, так как сам глубокий капиллярный слой, по сути, формируется за счет анастомозов поверхностных капилляров. Вероятно, выявление значимого изменения плотности капилляров поверхностного сплетения в перифовеа и парафовеа в нашем исследовании связано с включением в группу наблюдения пациентов с более тяжелым течением COVID-19, у большинства из которых имелось значимое нарушение кислородной сатурации крови. Это может быть также связано с более ранними сроками обследования.

Эти предположения частично подтверждаются данными, полученными J. González-Zamora et al. [30]. Авторы использовали другой ОКТ-ангиограф (DRI OCT Triton SS-OCT Angio, TopconMedicalSystems, Inc. Окленд, Нью-Джерси, США), но изучаемая группа по тяжести заболевания соответствовала нашей 3-й подгруппе (тяжелое и крайне тяжелое течение), а сроки обследования были еще более ранними. Обнаружено, что пациенты, перенесшие COVID-19 с развитием двусторонней пневмонии, имели нарушение плотности сосудов во всех капиллярных сплетениях, кроме этого, у них наблюдалось расширение фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного капиллярного сплетения и утолщение слоя СНВС в перипапиллярной зоне у 5 пациентов, имевших на глазном дне ватообразные очаги (обломки аксоплазмы на

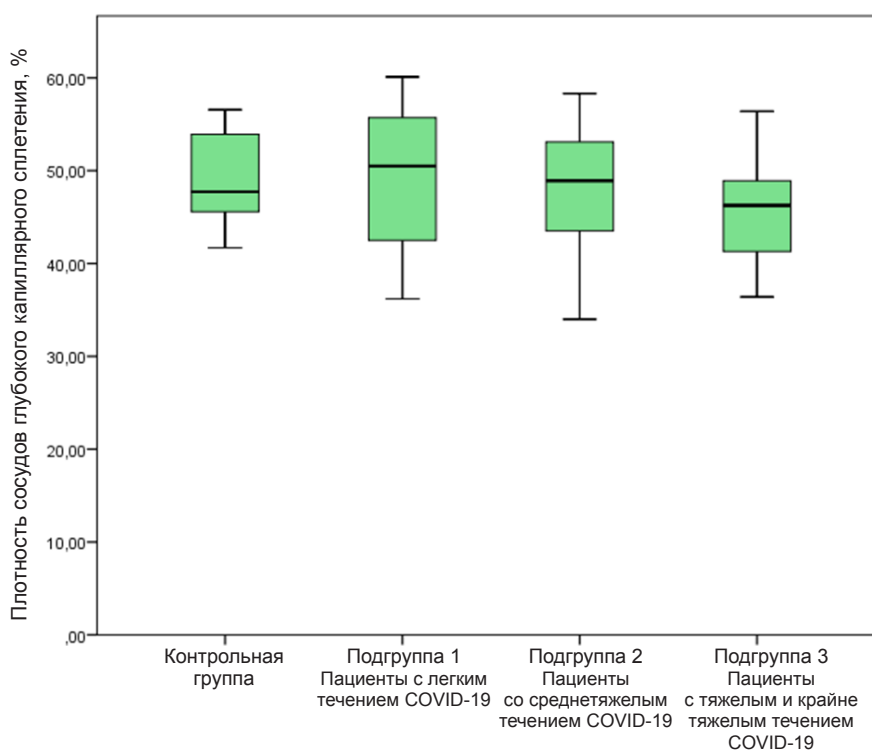


Рис. 4. Плотность сосудов глубокого капиллярного сплетения сетчатки у пациентов разных подгрупп и группы контроля

Fig. 4. Vascular density of the retinal deep capillary plexus in patients of different subgroups and control groups

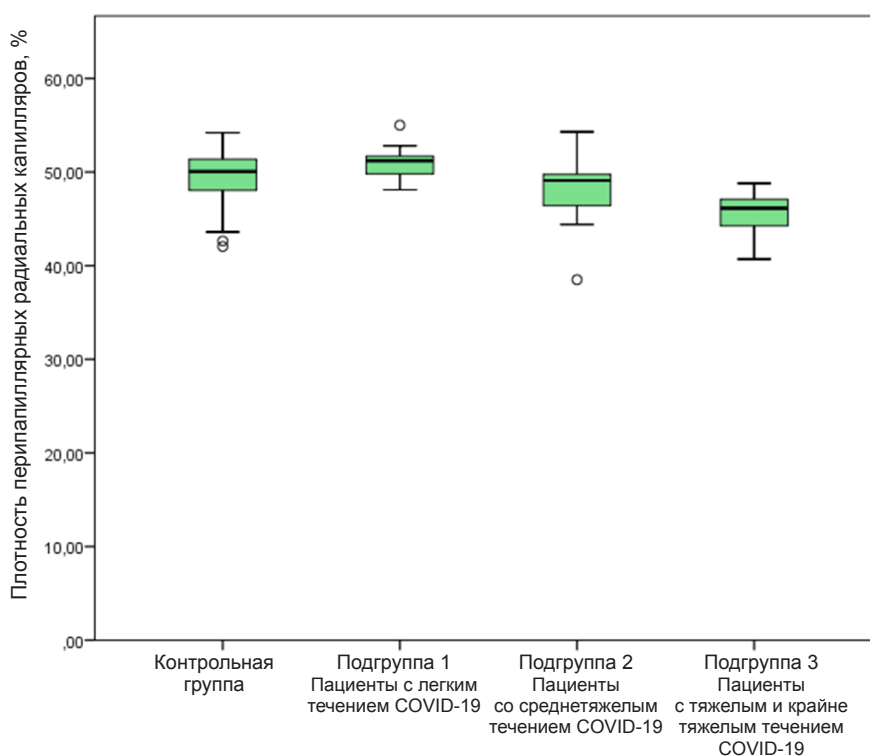


Рис. 5. Плотность радиальных перипапиллярных капилляров у пациентов разных подгрупп и группы контроля

Fig. 5. Vascular density of radial peripapillary capillaries in patients of different subgroups and control groups

уровне СНВС, возникающие в результате прерывания аксоплазматического тока). В связи с этим было высказано предположение, что COVID-19 может приводить не только к сосудистым, но и к нейрососудистым изменениям сетчатки. В нашем исследовании структурных изменений ДЗН и увеличения толщины слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной

зоне отмечено не было, что логично, так как наличие признаков ангио- и ретинопатии (в том числе постковидной) являлось критерием исключения. Это, вероятнее всего, объясняет и отсутствие расширения фовеальной аваскулярной зоны, которая, теоретически, довольно быстро должна реагировать на падение перфузионного давления.

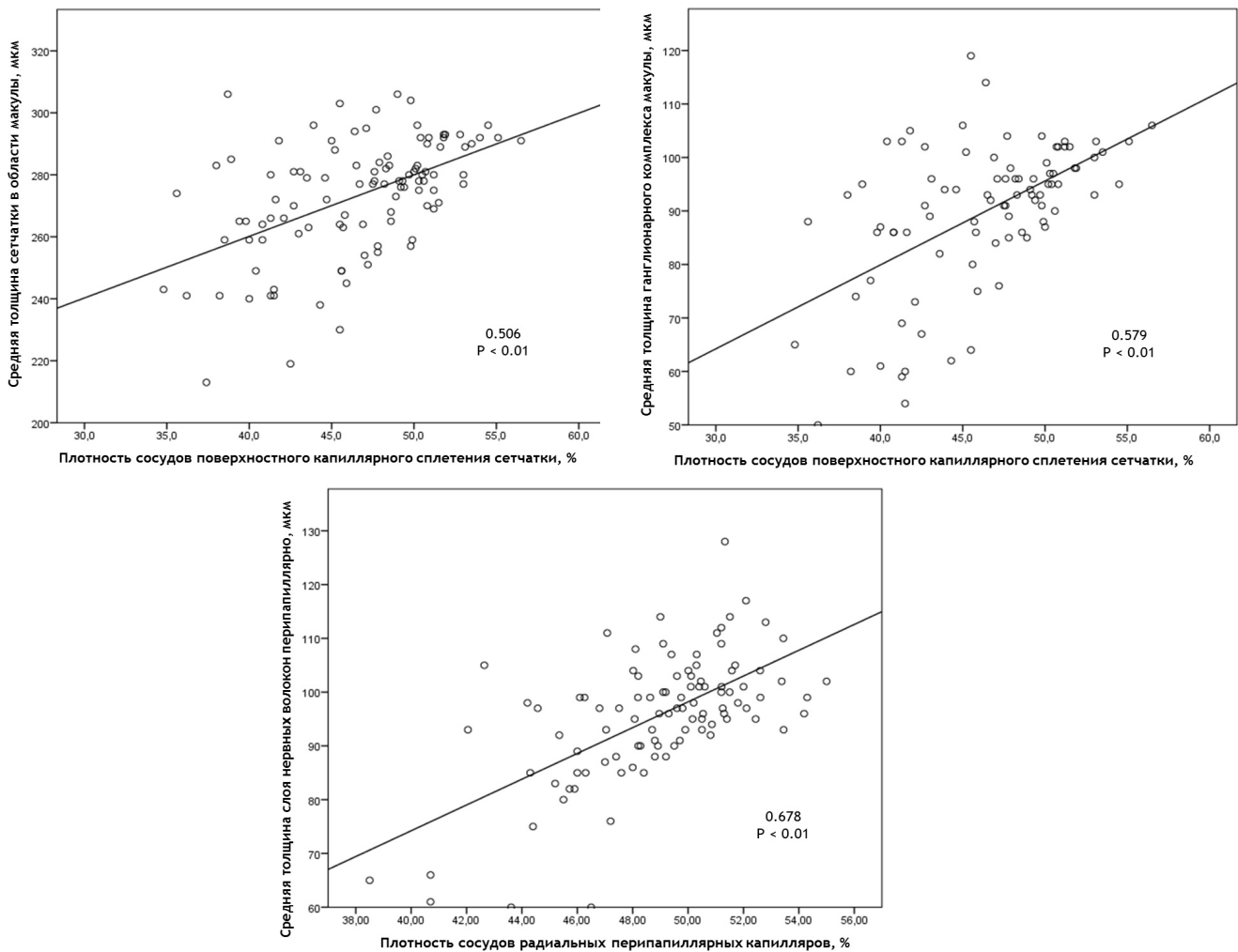


Рис. 6. Корреляции между структурными параметрами и плотностью сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки
 Fig. 6. Correlations between structural parameters and vascular density in the retinal capillary plexuses

Одной из главных особенностей кровоснабжения сетчатки является отсутствие анастомозов между ветвями центральной артерии сетчатки, питающей ее внутренние слои. Конечные сосуды – капилляры поверхностной и глубокой капиллярных сетей – как раз граничат с фовеальной аваскулярной зоной. В связи с этим даже незначительные нарушения кровообращения в системе брахиоцефальных артерий, в том числе во внутренней сонной или глазничной артерии, может сопровождаться увеличением площади и длины окружности фовеальной аваскулярной зоны сетчатки. Возможно, в дальнейшем субклинические проявления микровакулопатии могут вызвать нарушение перфузии в области макулы и привести к снижению зрительных функций.

О связи тяжести заболевания с выраженностью нарушения плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки свидетельствует исследование A. Savastano et al. [31]. Авторы использовали ОКТА Zeiss Cirrus 5000-HD-OCT, *Angioplex*. У всех пациентов, перенесших COVID-19 в форме, требующей стационарного лечения, было выявлено снижение плотности радиальных перипапиллярных капилляров. При этом у лиц, состояние которых требовало назначений лопинавира и ритонавира, а также антикоагулянтов, изменения статистически значимо отличались от больных с более легким течением болезни. Исследования

N. Guemes-Villahoz et al. [32, 33] показали, что связь между выраженностью изменений плотности сосудов в капиллярных сплетениях сетчатки, возможно, непосредственно связана не с тяжестью заболевания, а с выраженностью протромботического потенциала, так как напрямую зависит от уровня D-димера, но не связана с уровнем гипоксемии и С-реактивного белка. Целый ряд публикаций [34–38] свидетельствует, что снижение плотности капилляров в поверхностном сплетении является маркером тяжелого течения коронавирусной инфекции и может свидетельствовать о наличии выраженных изменений системы гемостаза и (или) эндотелиите.

Так как ОКТ- и ОКТА-исследования выполнялись у пациентов, не имевших нарушений зрительных функций и каких-либо изменений на глазном дне, выявленные структурные и микроциркуляторные расстройства можно считать субклиническими и рассматривать их в качестве местных проявлений системного поражения сосудистой системы при COVID-19.

Причинами микроциркуляторных расстройств сетчатки могут служить как прямое вирусное воздействие на эндотелий сосудов [39], так и гиперкоагуляционный ДВС-подобный синдром, наблюдаемый у пациентов с коронавирусной инфекцией [40]. В пользу второго предположения свидетельствуют данные исследования Guemes-Villahoz et al. Авторы предположили, что не

тяжесть клинического проявления COVID-19, а гиперкоагуляционный сдвиг, возникающий у ряда пациентов при этом заболевании, может являться причиной выявленных изменений. В таком случае они могут наблюдаться как при легкой, так и при средней тяжести течения. Для подтверждения этой гипотезы необходимо выполнить исследования с другим дизайном, разделяя пациентов не только по тяжести течения заболевания, но и по выраженности изменений в системе гемостаза.

Другие механизмы повреждения эндотелия могут включать в себя дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с нейтрофильной активацией (высвобождение активных форм кислорода и цитолитических ферментов), цитокиновый шторм, активацию гиалуронидаз и ангиогенеза [41], комплемент-ассоциированную тромботическую микроангиопатию [42].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. В связи с тем, что всем пациентам проводился разный объем исследований, а в ряде случаев они совсем не были обследованы, так как лечились амбулаторно, проанализировать связь изменений с лабораторными показателями не представлялось возможным. В исследование не вошли пациенты пожилого и старческого возраста, так как в период пандемии они до минимума сократили визиты к специалистам. ОКТА выполнялась в среднем на 51-е сутки, что было связано с ограничением доступа инфицированных пациентов в общественные места. Изучение микроциркуляции в остром периоде, непосредственно в «красной зоне», могло бы дать большее представление о распространенности и причинах указанных расстройств.

Заключение

В результате исследования выявлено, что у пациентов, перенесших COVID-19, имеются признаки редукации капиллярного кровотока сетчатки. Эти изменения значительно более выражены в поверхностном сплетении и радиальных перипапиллярных капиллярах сетчатки. Степень снижения микрососудистой перфузии пропорциональна степени тяжести перенесенной инфекции.

Ассоциированная с COVID-19 микроангиопатия является значимым офтальмологическим проявлением новой коронавирусной инфекции. Потенциально снижение капиллярного кровотока при этом состоянии может значимо увеличить риски развития сосудистых заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Микрососудистые изменения сетчатки могут выступать в роли нового биомаркера, отражающего тяжесть возникающего при COVID-19 поражения сосудистой системы организма.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed: 30.10.2021).

2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at <https://covid19.who.int/> (accessed: 30.10.2021).

3. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review // *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362–367

4. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):54–67. Doi: 10.1007/s11239-020-02134-3

5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res* 2020;(191):145–147.

6. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors // *J Thrombosis Thrombolysis.* 2020;(50):211–216. Doi: 10.1007/s11239-020-02146-z.

7. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019. (COVID-19): a pooled analysis of published literature // *Int J Stroke.* 2020;(15):385–389. Doi: 10.1177/1747493020921664.

8. Merkle AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, Lantos J, Schenck EJ, Goyal P, Bruce SS, Kahan J, Lansdale KN, LeMoss NM, Murthy SB, Stieg PE, Fink ME, Iadecola C, Segal AZ, Cusick M, Campion TR Jr, Diaz I, Zhang C, Navi BB. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza // *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1–7. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.

9. Melmed KR, Boehme A, Ironside N, Murthy S, Park S, Agarwal S. Respiratory and blood stream infections are associated with subsequent venous thromboembolism after primary intracerebral hemorrhage // *Neurocritical Care.* 2020. Doi: 10.1007/s12028-020-00974-8.

10. Li Y, Li M, Wang M. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // *Stroke Vasc Neurol* 2020. Doi: 10.1136/svn-2020-000431.

11. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *J Stroke Cerebrovascular Dis.* 2020;(29):104949. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.

12. Atum M, Boz AAE, Çakır B, Karabay O, Köroğlu M, Ögütü A, Alagöz G. Evaluation of Conjunctival Swab PCR Results in Patients with SARS-CoV-2 Infection // *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020;(22):1–4.

13. Bayyoud T, İftner A, İftner T, Bartz-Schmidt KU, Ueffing M, Schindler M, Thaler S. Absence of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 RNA in ocular tissues // *Am. J. Ophthalmol. CaseRep.* 2020;(19):100805.

14. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS // *J Virol.* 2020. epubaheadofprint. Doi: 10.1128/JVI.00127-20.

15. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models // *Neurochem Res.* 2019;44(6):1323–1329. Doi: 10.1007/s11064018-2679-4.

16. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. Doi: 10.1002/path.1570.

17. Senanayake P, Drazba J, Shadrach K. et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):3301–3311. Doi: 10.1167/iovs.06-1024.

18. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection // *Intensive Care Med.* 2020;1–3. Doi: 10.1007/s00134-020-06057-8.
19. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J Thromb Thrombolysis*. Epub ahead of print 15 May 2020. Doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
20. Huertas A, Montani D, Savale L. et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? // *Eur Respir J.* 2020; Jun 18. Doi: 10.1183/13993003.01634-2020.
21. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures // *J Anat.* 2005;206(4):319–348. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x.
22. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease // *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(5):377–406. Doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.004.
23. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19 // *Lancet* 2020; 395(10237):1610.
24. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, Giacomelli A, Cigada M, Milazzo L, Ridolfo A, Faggion I, Cordier L, Oldani M, Marini S, Villa P, Rizzardini G, Galli M, Antinori S, Staurengi G, Meroni L. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study // *Eclinical Medicine.* 2020;(20):100550. Doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100550.
25. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology // *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(3):115–129. Doi: 10.4103/tjo.tjo_31_17.
26. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography // *Sci Rep.* 2017;10(7):42201. Doi: 10.1038/srep42201. PMID: 28186181; PMCID: PMC5301488.
27. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study // *Am J Ophthalmol.* 2021;(227):182–190. Doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.015.
28. Ashraf M, Sampani K, Clermont A. Vascular density of deep, intermediate and superficial vascular plexuses are differentially affected by diabetic retinopathy severity // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(12):53.
29. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa // *Am J Ophthalmol.* 2016;161(10):160–171.
30. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, et al. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography // *Biomedicine* 2021;(9):247.
31. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, Younis S, Gambini G, De Vico U, Cozzupoli GM, Culiarsi C, Rizzo S, Gemelli. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients // *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2895.
32. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B. et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography // *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol.* 2021;259(8):2243–2249.
33. Guemes-Villahoz Noemi et al. Reduced retinal vessel density in COVID-19 patients and elevated D-dimer levels during the acute phase of the infection // *Medicina Clinica.* 2021;156(11):541–546. Doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.006.
34. Oren B, AksoyAydemir G, Aydemir E. et al. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients // *Clin Exp Optom.* 2021;104(6):717–722.
35. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, Omidtabrizi A, Daneshvar R, SaeidiRezvani T, Saeedian N, Eslami S, Mazloumi M, Satta S, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study // *Can J Ophthalmol.* 2021;56(1):24–30. Doi: 10.1016/j.cjco.2020.11.006. PMID: 33249111; PMCID: PMC7666612
36. Zapata MÁ, Banderas García S, Sánchez-Moltalvá A. et al Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity // *British Journal of Ophthalmology Published Online First.* 2020. 16 Dec. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953.
37. Hazar L, Karahan M, Vural E. et al. Macular vessel density in patients recovered from COVID 19 // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;(34):102267.
38. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomographyangiography findings in patients with COVID-19 // *Can J Ophthalmol.* 2021. PMID: 33497612
39. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet* 2020; (395):1417–1418.
40. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020;(18):844.
841. Roberts KA, Colley L, Agbaedeng TA, Ellison-Hughes GM, Ross MD. Vascular Manifestations of COVID-19 – Thromboembolism and Microvascular Dysfunction // *Front Cardiovasc Med.* 2020;26(7):598400. Doi: 10.3389/fcvm.2020.598400. PMID: 33195487; PMCID: PMC7649150.
42. Gavrilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily // *Br J Haematol.* 2020;189(6):E227–E230.
43. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity // *Indian J Ophthalmol* 2020;(68):2291–2293.
44. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E and Eandi CM (2020) Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient // *Front. Pharmacol.* 11:588384. Doi: 10.3389/fphar.2020.588384
45. Dumitrascu OM, Volod O, Bose S, Wang Y, Biousse V, and Lyden PD. (2020). Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban // *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29, 2–4. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982.
46. Tal Yahalomi, Joseph Pikkell, Roe Arnon, and Yuval Pessach. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report // *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20: 100992. Doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100992.

Информация об авторах

Тургель Вадим Алексеевич – аспирант кафедры офтальмологии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zanoza194@gmail.com.

Тутьцева Светлана Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tultceva@yandex.ru.

Authors information

Turgel Vadim A. – postgraduate student of ophthalmology chair with clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zanoza194@gmail.com.

Tultseva Svetlana N. – MD, Dr. of Sci. (Med.), Professor of ophthalmology chair with clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tultceva@yandex.ru.

УДК 612.213, 612.135
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-33-44

А. В. ФРОЛОВ¹, Ю. И. ЛОКТИОНОВА², Е. В. ЖАРКИХ²,
В. В. СИДОРОВ³, А. И. КРУПАТКИН⁴, А. В. ДУНАЕВ²

Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении дыхательной техники хатха-йоги

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации», Санкт-Петербург, Россия

191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 30а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Россия

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие "ЛАЗМА"», Москва, Россия

123458, Россия, Москва, ул. Твардовского, д. 8

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр

травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова», Москва, Россия

127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10

E-mail: polyclinic@list.ru

Статья поступила в редакцию 01.10.21 г.; принята к печати 19.11.21 г.

Резюме

Введение. Дыхательные упражнения йоги способствуют развитию умения значительно снижать частоту дыхания. Уменьшение минутного объема дыхания приводит к компенсаторным реакциям микроциркуляторного русла на изменение газового состава. Оценить реакцию механизмов регуляции микрососудистого русла можно с помощью оптического неинвазивного метода – лазерной доплеровской флоуметрии. **Цель** исследования заключалась в оценке изменений параметров тканевой микроциркуляции у лиц, выполняющих дыхательные упражнения йоги. **Материалы и методы.** 25 волонтеров выполняли дыхательные упражнения йоги с частотой 3 раза в минуту, 2 раза в минуту, 1,5 раза в минуту, 1 раз в минуту в течение 5 мин, а также свободное дыхание в течение 6 мин до и после дыхательных упражнений. Для выявления реакции кожной микроциркуляции в разных областях тела человека проводилась одновременная регистрация параметров в шести областях методом лазерной доплеровской флоуметрии с применением распределенной системы носимых анализаторов: показатели микроциркуляции (ПМ), нутритивного кровотока (Мнутр), амплитуд миогенных (Ам), нейрогенных (Ан), эндотелиальных (Аэ), дыхательных (Ад) и сердечных (Ас) осцилляций. **Результаты.** После выполнения дыхательных упражнений йоги наблюдалось увеличение показателя микроциркуляции при всех частотах дыхания; дыхание с частотой 1,5 и 1/мин приводит к значимому увеличению нутритивного кровотока, что сопровождалось увеличением Ам. Низкочастотные дыхательные упражнения приводят к увеличению Ад при наиболее низких частотах дыхания – 1,5/мин и 1/мин. Наиболее значимые изменения достигнуты при наиболее низких частотах дыхания (1 и 1,5/мин), что может быть связано с гипоксически-гиперкапническими механизмами. **Заключение.** Отсутствие значительных изменений параметров микрокровотока после низкочастотного дыхания при измерениях в области надглазничных артерий в обеих группах волонтеров характеризует работу гомеостатических механизмов поддержания перфузии мозга в стрессовых для организма ситуациях (низкочастотные типы дыхания, гиперкапния и гипоксия). При измерении в конечностях наблюдалось изменение влияния регуляторных механизмов системы кровообращения, что в совокупности с увеличением кожной перфузии и нутритивной составляющей может характеризовать компенсаторную реакцию микрокровотока на изменение дыхания.

Ключевые слова: микроциркуляция, дыхание, йога, лазерная доплеровская флоуметрия, распределенная система носимых анализаторов

Для цитирования: Фролов А. В., Локтионова Ю. И., Жарких Е. В., Сидоров В. В., Крупаткин А. И., Дунаев А. В. Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении дыхательной техники хатха-йоги. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):33–44. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-33-44.

УДК 612.213, 612.135

A. V. FROLOV¹, Yu. I. LOKTIONOVA², E. V. ZHARKIKH²,
V. V. SIDOROV³, A. I. KRUPATKIN⁴, A. V. DUNAIEV²

Investigation of changes in the skin blood microcirculation when performing the hatha yoga breathing technique

¹ Ltd. St. Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, Saint-Petersburg, Russia
30a, Nevskii pr., Saint Petersburg, Russia, 191186

² Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia
95, Komsomolskaya str., Orel, Russia, 302026

³ SPE «LAZMA» Ltd., Moscow, Russia
8, Tvardovskogo str., Moscow, Russia, 123458

⁴ N. N. Priorov National Medical research center of traumatology and orthopaedics, Moscow, Russia
10, Priorova str., Moscow, Russia, 127299

E-mail:

Received 01.10.21; accepted 19.11.21

Summary

Introduction. Yoga breathing exercises improve the ability to significantly reduce the respiratory rate. A decrease of the minute respiration volume results in compensatory reactions of the microcirculatory bed caused by changes in the gas composition. The reaction of the regulatory mechanisms of the microvascular bed can be evaluated by the optical non-invasive laser Doppler flowmetry method. The aim of the study was to assess the tissue microcirculation parameter changes in people performing yoga breathing exercises. **Materials and methods.** 25 volunteers performed yoga breathing exercises at a frequency of 3 times per minute, 2 times per minute, 1.5 times per minute, 1 time per minute for 5 minutes, and free breathing for 6 minutes before and after breathing exercises. Parameters aimed to define the reaction of skin microcirculation in different body areas were simultaneously recorded in six sites by laser Doppler flowmetry using a distributed system of wearable analyzers. The parameters of tissue microcirculation recorded by the method of laser Doppler flowmetry were: the index of microcirculation (PM), nutritive blood flow (Mnr), the amplitude of myogenic (Am), neurogenic (An), endothelial (Ae), respiratory (Ar) and cardiac (Ac) regulation circuits. **Results.** Yoga breathing exercises led to increase of microcirculation index at all breathing frequencies. Breathing at a frequency of 1.5 and 1/minute leads to a significant increase in nutritional blood flow. Low-frequency breathing exercises lead to an increase in blood pressure at the lowest breathing rates – 1.5/minute and 1/minute. The most significant changes were achieved at the lowest respiration rates (1 and 1.5/minute), that could be associated with hypoxic-hypercapnic mechanisms. **Conclusion.** The absence of significant changes in microcirculation parameters after low-frequency respiration during measurements in the supraorbital arteries in both groups characterizes the work of homeostatic mechanisms for maintaining brain perfusion in stressful situations for the body (low-frequency types of respiration, hypercapnia and hypoxia). When measured in the extremities, a change in the effect of the circulatory system regulatory mechanisms was observed; along with an increase in skin perfusion and the nutritional component, it can characterize the compensatory reaction of the microcirculation to respiration change.

Keywords: microcirculation, breathing, yoga, laser Doppler flowmetry, distributed system of wearable analyzers

For citation: Frolov A. V., Loktionova Yu. I., Zharkikh E. V., Sidorov V. V., Krupatkin A. I., Dunaev A. V. Investigation of changes in the skin blood microcirculation after the performing the hatha yoga breathing technique. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):33–44. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-33-44.

Введение

Хатха-йога – система психофизиологической саморегуляции, зародившаяся на территории современной Индии и включающая в себя подробно разработанные дыхательные упражнения, которые способствуют развитию подвижности грудной клетки, укреплению дыхательной мускулатуры, увеличению жизненной емкости легких и оптимизации аппарата внешнего дыхания в целом [1]. Дыхательные упражнения йоги также способствуют развитию умения значительно снижать частоту дыхания. Уменьшение минутного объема дыхания приводит к состоянию гиповентиляции, оказывает влияние на газообмен с достижением гиперкапнии (состояние, при котором наблюдается повышенный уровень углекислого газа в крови) [2], вызывает компенсаторные реакции общего состояния микроциркуляции крови организма человека.

Углекислый газ как вазоактивный агент, способный влиять на тонус артерий (в том числе цереб-

ральных), используется во многих исследованиях. Для увеличения парциального давления углекислого газа (PaCO_2) применяются ингаляции газовых смесей с повышенным содержанием CO_2 , а также задержка дыхания [3]. Несколько научных работ посвящено изучению парциального давления CO_2 в артериальной крови как регулятора мозгового кровотока [4]. Было показано, что прирост PaCO_2 на 1 мм рт. ст. сопровождается увеличением мозгового кровотока в среднем на 5 % [5].

Для оценки церебральной тканевой перфузии при изменениях газового обмена в научных работах применялась функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) головного мозга [6–8], транскраниальное ультразвуковое доплеровское исследование, позитронно-эмиссионная томография [9–11], а также метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Метод ЛДФ использовался для регистрации изменений мозгового кровотока в сравнении со спо-

Протокол проведения исследований

Table 1

The research protocol

Этап	Описание	Время, мин
1	Фоновая запись	6
2	Выполнение дыхательной пробы (глубокий вдох, задержка дыхания на 15 с)	≈1–2
3	Специальный режим полного дыхания по одной из схем: 30:30 (30 с – вдох; 30 с – выдох) 25:25 20:20 15:15 13:13 10:10	5
4	Фоновая запись	6
Общее время		≈18–19

собом внутриартериальной инъекцией ксенона-133 в качестве «золотого стандарта». Измерения мозгового кровотока проводились одновременно с помощью ЛДФ и Хе-133 на фоне колебаний церебральной ауторегуляции, вызванных изменениями PaCO_2 . При значительных изменениях PaCO_2 оба метода дали одинаковые результаты. Авторы [12] делают вывод, что ЛДФ является надежным методом обнаружения широкого спектра изменений мозгового кровотока под воздействием колебания PaCO_2 .

Известны исследования изменений состояния микроциркуляции при осуществлении контролируемого дыхания. В исследовании М. Й. Тюриной и др. [13], осуществлявшемся при контролируемом по глубине, частоте и динамике экскурсии грудной клетки дыхании, показано, что влияние дыхания на колебания кровотока может реализовываться в широком диапазоне частот (от 0,03 до 0,25 Гц в зависимости от частоты дыхания), при этом обнаруживается зависимость амплитуды дыхательных осцилляций от частоты управляемого дыхания.

Для оценки влияния дыхательной техники йоги на общую микроциркуляцию крови в настоящей работе нами предложено исследовать кожную микроциркуляцию крови в локальных областях тела человека. Микроциркуляторно-тканевая система (МТС) кожи является анатомически неоднородной и отличается временной регуляцией сосудистого тонуса звеньев микроциркуляторного русла кровотока (артериол, прекапилляров, артериовенулярных шунтов) в зависимости от жизнедеятельности кожной ткани в различных областях. Ввиду анатомических и физиологических отличий МТС целесообразно проводить одновременное исследование кровотока в ряде симметричных областей. Такой методический подход позволяет улучшить диагностику системных изменений, путем сравнения выявить области с наибольшими ответными реакциями физиологических показателей кожной микрогемодинамики при дыхательных упражнениях.

Помимо исследований микроциркуляторного русла кожи верхних и нижних конечностей, метод

лазерной доплеровской флоуметрии применяется для оценки мозгового кровотока в лобной области в проекциях надглазничных артерий (НГА), принадлежащих к общему бассейну кровообращения с сонными артериями [14–16]. В работе была использована оценка изменений мозгового кровотока при выполнении гиповентиляционных упражнений йоги по результатам лобной кожной микроциркуляции крови в левой и правой зонах НГА.

Цель исследования – оценить влияние дыхательных упражнений йоги на параметры общей кожной микроциркуляции крови на основе анализа полученных результатов в ряде локальных областей.

Материалы и методы исследования

Для исследования параметров кожной микроциркуляции в настоящей работе применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии. Метод ЛДФ является одним из наиболее широко распространенных методов оптической неинвазивной диагностики функционального состояния микроциркуляторной

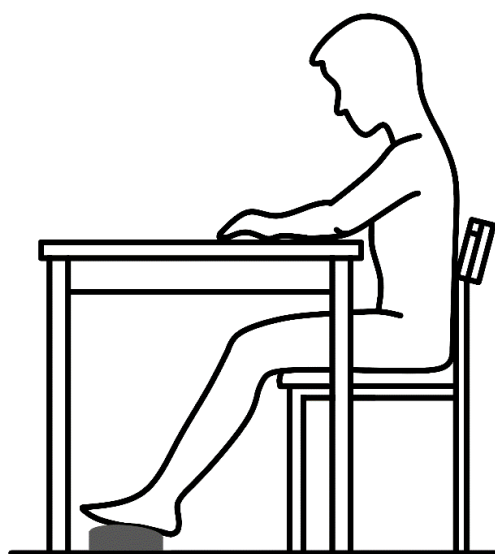


Рис. 1. Положение волонтера во время проведения исследований
Рис. 1. Volunteer specific position in the experiments

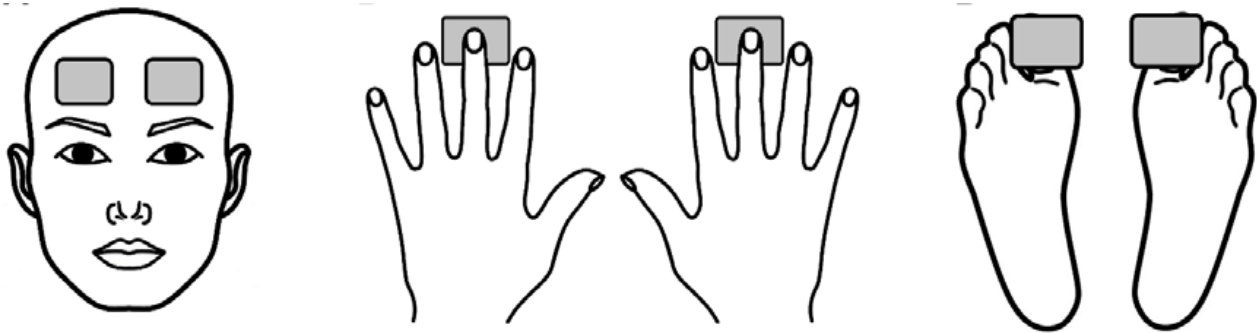


Рис. 2. Расположение портативных анализаторов во время проведения исследований
 Рис. 2. Wearable analyzers arrangement in the experiments

Таблица 2

Характеристика выборки волонтеров

Table 2

Volunteer characteristics

Группа волонтеров	Число волонтеров	Выполняемые режимы
1-я	9	15:15, 13:13, 10:10
2-я	16	30:30, 25:25, 20:20

части сосудистого русла [17–20]. Метод основан на облучении кожного покрова когерентным лазерным излучением с последующей регистрацией интенсивности отраженного излучения от статичных и подвижных структур ткани. После фотометрирования интенсивности отраженного излучения, аналоговой и цифровой обработки вычисляется показатель микроциркуляции (ПМ), пропорциональный числу эритроцитов в диагностируемом объеме и их средней скорости. В полученном сигнале содержится информация об эндотелиальном, нейрогенном и миогенном активных механизмах регуляции сосудистого тонуса и пассивных механизмов – дыхательных и сердечных колебаниях кровотока. Указанные механизмы оказывают влияние на формирование продольных и поперечных колебаний кровотока в определенных частотных диапазонах. Осцилляции кровотока эндотелиального диапазона находятся в пределах от 0,0095 до 0,021 Гц, колебания микрокровотока в нейрогенном диапазоне – 0,021–0,052 Гц, осцилляции миогенного диапазона – 0,052–0,145 Гц. Диапазоны колебаний кровотока пассивных механизмов: дыхательный диапазон – 0,145–0,6 Гц и сердечный – 0,6–2 Гц.

Для осуществления диагностики общего состояния МТС применена система портативных анализаторов микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2018/7853 от 26.11.2018 г.). Разработанное программное обеспечение позволяет работать с разным числом носимых приборов, от одного до восьми одновременно. Из анализаторов «ЛАЗМА ПФ» была организована распределенная система, состоящая из шести приборов: по два анализатора для одновременных исследований на лбу в зонах НГА, на III пальцах рук и на I пальцах ног. В носимые анализаторы интегрированы датчики контроля температуры области исследований и датчики движения. При проведении исследований по данным датчиков

движения выявляется фрагмент записи, связанный с движением объекта исследований, который может исказить реальную запись ЛДФ-граммы, такой фрагмент отфильтровывается с помощью программного обеспечения, затем проводится вычисление диагностических показателей.

Для изучения влияния дыхательных техник на микроциркуляторное русло был разработан протокол, включающий в себя четыре этапа, представленных в табл. 1.

На третьем этапе длительность вдоха и выдоха зависела от уровня подготовки волонтера и контролировалась с помощью метронома.

Во время проведения исследований волонтеры располагались в положении сидя на стуле с прямой спиной. Руки волонтера располагались на столе на уровне сердца, ноги находились под столом в полусогнутом состоянии (рис. 1).

Портативные анализаторы закреплялись в шести симметричных точках: два устройства фиксировались на лбу в области бассейнов надглазничных артерий (рис. 2, а), два – на ладонной поверхности дистальных фаланг III пальцев рук (рис. 2, б), еще два анализатора крепились на подошвенной поверхности I пальцев ног (рис. 2, в).

Все 25 волонтеров, которые приняли участие в исследовании, считали себя субъективно здоровыми и не принимали никаких лекарственных препаратов на постоянной основе. Они имели регулярный опыт дыхательных упражнений йоги от 2 до 20 лет, не менее 3 раз в неделю по 15 мин. В зависимости от индивидуальных возможностей волонтеры выполняли один из приведенных в табл. 2 вариантов специального режима дыхания, в зависимости от чего все участники были разделены на две группы, приведенные в табл. 2. В 1-ю группу вошли 6 мужчин и 3 женщины (средний возраст – 44,0±7,8 года), во вторую – 4 женщины и 12 мужчин (средний

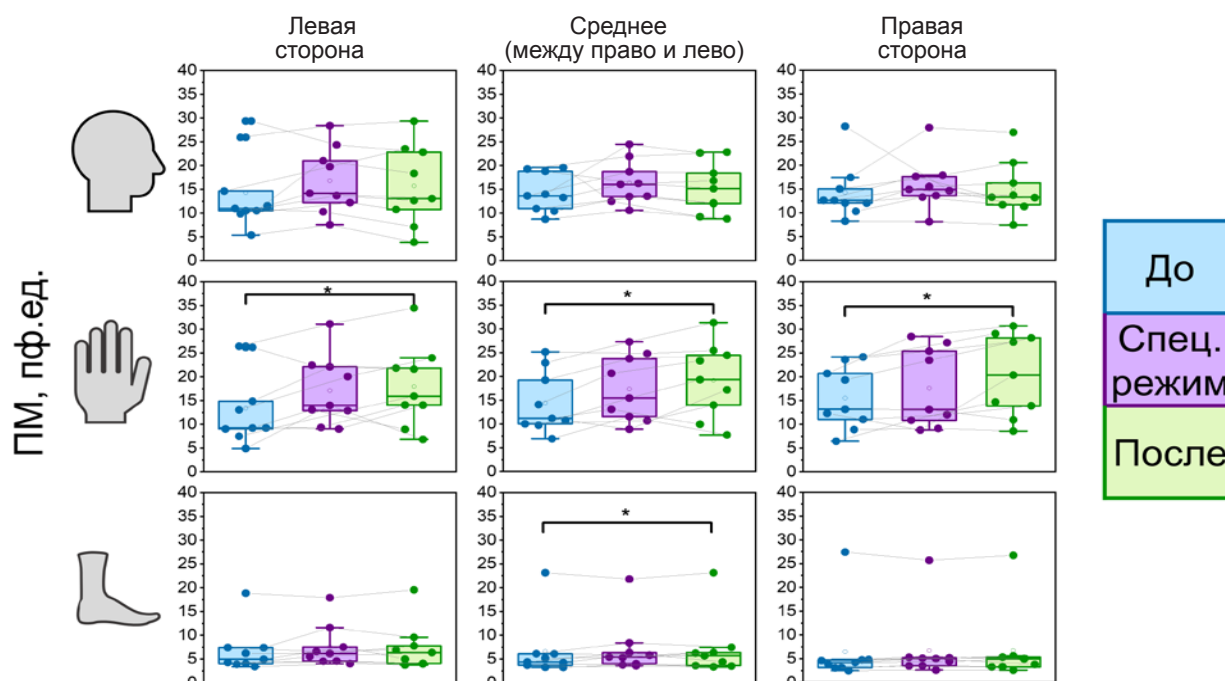


Рис. 3. Показатель микроциркуляции в 1-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Fig. 3. Microcirculation parameter of the first volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0,05$

Таблица 3

Характеристика показателя микроциркуляции, нутритивного кровотока, амплитуд колебаний миогенного и сердечного диапазонов в 1-й группе волонтеров

Table 3

The first volunteer group characteristics of microcirculation, nutritive blood flow, amplitude of myogenic and cardiac ranges

Показатель		После / до			После – до		
		левая сторона	среднее	правая сторона	левая сторона	среднее	правая сторона
ПМ	Голова	1,12±0,38	1,11±0,33	1,10±0,32	1,42±5,02	1,04±5,46	0,65±7,26
	Руки	1,44±0,40	1,37±0,34	1,37±0,43	4,59±4,78	4,75±4,07	4,90±4,27
	Ноги	1,12±0,24	1,10±0,13	1,07±0,07	0,62±1,12	0,49±0,63	0,25±0,46
M _{нутр}	Голова	1,08±0,40	1,09±0,32	1,11±0,33	0,53±4,15	0,82±5,46	1,17±7,26
	Руки	1,44±0,56	1,39±0,45	1,44±0,59	1,82±3,20	2,15±3,23	2,48±4,39
	Ноги	1,29±0,52	1,25±0,35	1,23±0,25	0,48±1,50	0,52±0,78	0,57±0,67
Ам	Голова	0,86±0,44	0,93±0,37	0,97±0,36	-0,53±1,06	-0,31±0,79	-0,18±0,66
	Руки	1,53±0,9	1,30±0,63	1,32±0,79	0,22±0,85	0,13±0,50	0,03±0,57
	Ноги	1,39±0,77	1,30±0,51	1,17±0,28	0,04±0,16	0,04±0,11	0,01±0,10
Ад	Голова	1,03±0,40	1,01±0,30	1,07±0,26	-0,17±0,44	-0,06±0,25	0,02±0,11
	Руки	1,37±0,54	1,19±0,25	1,16±0,33	0,09±0,13	0,07±0,09	0,06±0,14
	Ноги	1,12±0,30	1,08±0,19	1,03±0,18	0,02±0,04	0,01±0,03	-0,01±0,04

возраст – 40,6±8,2 года). Такое деление на группы было осуществлено в связи с предположением, что разная частота дыхания оказывает различное влияние на минутный объем дыхания и на процессы газообмена.

Для проведенных измерений для каждой области исследования средний ПМ был определен для первого, третьего и четвертого этапов, также для первого и четвертого этапов оценивались амплитуды эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан),

миогенного (Ам), дыхательного (Ад) и сердечного (Ас) диапазонов, вычислялся нутритивный кровоток. Для поиска статистически значимых различий между первым и четвертым этапами исследования применяли парный выборочный знаковый ранговый тест Уилкоксона, при уровне охвата 95 %. Для наглядного представления изменения перечисленных параметров были найдены средние абсолютные и относительные изменения для каждого из параметров.

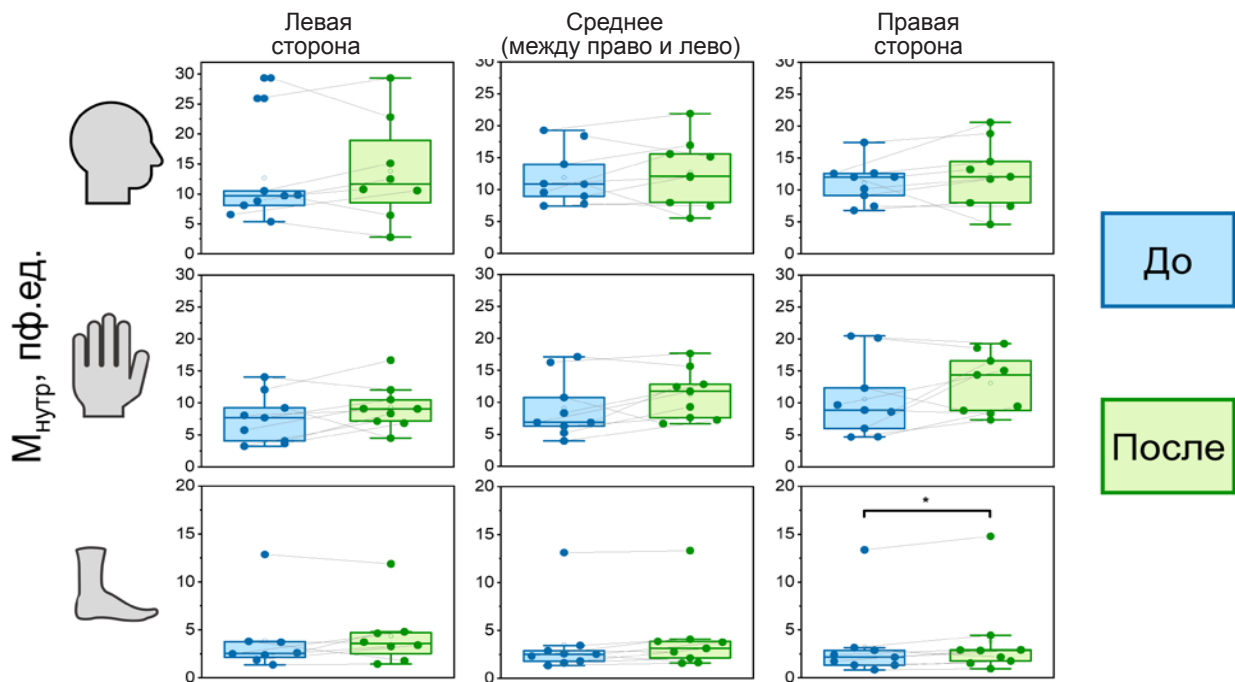


Рис. 4. Нутритивный кровоток в 1-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Fig. 4. The nutritive blood flow of the first volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0.05$

Результаты исследования и их обсуждение

Для 1-й группы волонтеров были получены следующие результаты. После выполнения специального режима дыхания у большинства волонтеров наблюдается увеличение ПМ, статистической значимости эти изменения достигают в руках и ногах (рис. 3).

Были рассчитаны абсолютные (После – до) и относительные (После/до) изменения ПМ, $M_{\text{нутр}}$, A_m и A_c для каждой области исследования (табл. 3). Наибольший как относительный, так и абсолютный прирост ПМ наблюдается при измерении на пальцах рук. Это может быть обусловлено более высоким исходным уровнем кожной перфузии в данной области исследования.

$M_{\text{нутр}}$ характеризует движение крови через капилляры, где происходит обмен метаболическими субстратами и газообмен между кровью и окружающими тканями. Во всех областях измерения наблюдается незначительный прирост $M_{\text{нутр}}$ после специального режима дыхания (рис. 4).

Наибольший как относительный, так и абсолютный прирост $M_{\text{нутр}}$ наблюдается при измерении на пальцах рук (табл. 3), как и в случае с ПМ.

В конечностях у волонтеров наблюдается разнонаправленное изменение A_z , в большинстве случаев наблюдается увеличение данного параметра после специального режима дыхания, что подтверждается статистически значимой разницей этапов «До» и «После» в руках. В области интереса на голове наблюдается уменьшение A_z при общей тенденции возрастания перфузии.

В A_m в конечностях реакция на специальный режим дыхания носит индивидуальный характер – наблюдается как увеличение, так и уменьшение амплитуд. Однако при измерении на лбу наблюдается уменьшение данного параметра после нагрузочного этапа исследования.

При анализе реакции A_m на специальный режим дыхания наблюдается следующее: при измерении на голове у большинства волонтеров анализируемый параметр уменьшается, в конечностях реакция носит разнонаправленный характер при среднем увеличении (рис. 5).

В руках и ногах прослеживается тенденция к возрастанию данного параметра после полного дыхания, в голове наоборот – относительное и абсолютное уменьшение (табл. 3).

В дыхательном диапазоне (рис. 6) наблюдается незначительное увеличение влияния осцилляций, что может быть обусловлено сложностью возвращения волонтера к нормальному дыханию после полного низкочастотного дыхания.

Наблюдается небольшой прирост A_d во всех областях исследования (табл. 3).

В исследовании также приняли участие волонтеры, способные выполнять более сложные режимы – частота дыхания составляла от 1 до 1,5 раз в минуту. Во 2-ю группу испытуемых вошли 16 волонтеров.

При анализе показателя микроциркуляции после выполнения специального режима наблюдается статистически значимое увеличение данного параметра как в конечностях, так и при измерении на голове (рис. 7).

Также были рассчитаны абсолютные и относительные изменения анализируемых параметров для каждой области исследования (табл. 4). Наблюдается как относительный, так и абсолютный прирост ПМ во всех точках измерения

$M_{\text{нутр}}$ также значительно увеличивается во всех точках измерения (рис. 8). Реакция на низкочастотное полное дыхание носит общий характер для всех волонтеров.

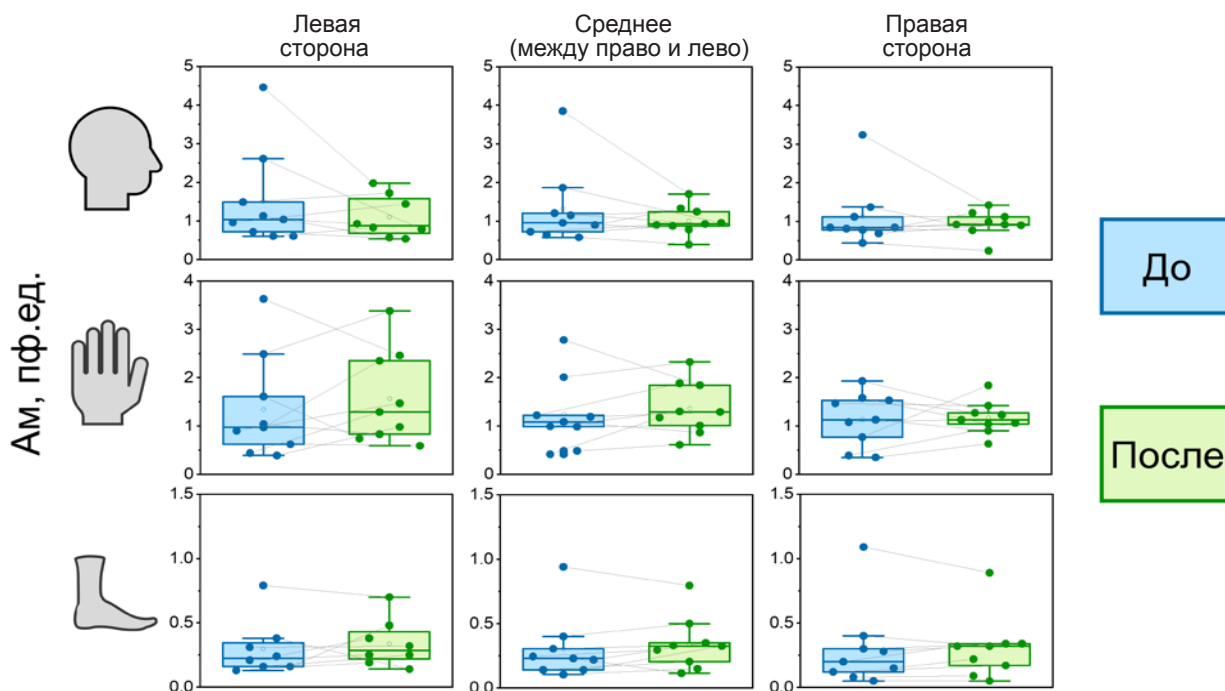


Рис. 5. Амплитуды осцилляций миогенного диапазона в 1-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p < 0,05$

Amplitude of myogenic and cardiac ranges of the first volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p < 0,05$

Положительное изменение $M_{\text{нутр}}$ фиксировалось во всех точках измерения. Наибольший как относительный, так и абсолютный прирост наблюдается при измерении на пальцах рук (табл. 4).

При общей тенденции к незначительному увеличению A_z реакция регуляторного механизма носит индивидуальный характер у каждого волонтера. Наибольший как относительный, так и абсолютный прирост наблюдается при измерении на пальцах рук. В большинстве точек измерения наблюдается небольшое относительное и абсолютное увеличение параметра.

В изменении Ам не было найдено статистически значимых различий до и после выполнения специального режима дыхания, однако в конечностях можно отметить тенденцию к увеличению данного параметра, тогда как при индивидуальной разнонаправленной реакции каждого волонтера в области исследования на голове средние значения амплитуд для 2-й группы не изменились. Наибольший как относительный, так и абсолютный прирост Ам наблюдается при измерении на пальцах рук. В области исследования на голове реакция практически отсутствовала.

В конечностях наблюдается значительное увеличение амплитуд миогенного диапазона после выполнения волонтерами специального режима дыхания. При измерениях на голове индивидуальная реакция носит разнонаправленный характер, а средние изменения отсутствуют (рис. 9).

Реакция данного параметра на специальной режим дыхания в области исследования на голове минимальна, тогда как в руках и ногах присутствует увеличение осцилляций во всех точках измерения (табл. 4).

Было отмечено, что чем больше отличается частота специального режима дыхания от типичной для

волонтера, тем медленнее происходит возвращение к обычному дыханию после выполнения специального режима. Это объясняет значительное увеличение Ад во 2-й группе волонтеров (рис. 10), тогда как в 1-й группе тенденция к увеличению также присутствовала, но не достигала статистической значимости. Наблюдается абсолютный и относительный прирост Ад (табл. 4).

У большинства волонтеров наблюдается увеличение амплитуд сердечных колебаний (рис. 10), что совместно с увеличением перфузии свидетельствует об увеличении артериального притока. Наибольший как относительный, так и абсолютный прирост наблюдается при измерении на пальцах рук, при общей тенденции к увеличению данного параметра после специального режима дыхания.

После выполнения специального режима дыхания наблюдается статистически значимое увеличение ПМ как в 1-й, так и во 2-й группе волонтеров (в группе 1 – на руках и ногах, в группе 2 – на всех измеряемых зонах). Изменения кожной перфузии более выражены в группе 2, что, возможно, обусловлено более низкочастотным дыханием и, следовательно, снижением вентиляции легких по сравнению с группой 1. Снижение минутного объема дыхания (т. е. состояние гиповентиляции), сопровождаясь развитием гипоксии и гиперкапнии, может оказывать определенное влияние на ПМ. Однако тот факт, что ПМ значимо увеличился и в группе 1 (на руках и ногах), и в группе 2 (все зоны исследования), может говорить о том, что данный эффект обусловлен не столько уровнем вентиляции, сколько амплитудой экскурсий грудной клетки и глубиной дыхания – возможно, интенсивное воздействие пассивного дыхательного контура приводит к увеличению ПМ независимо от частоты дыхания.

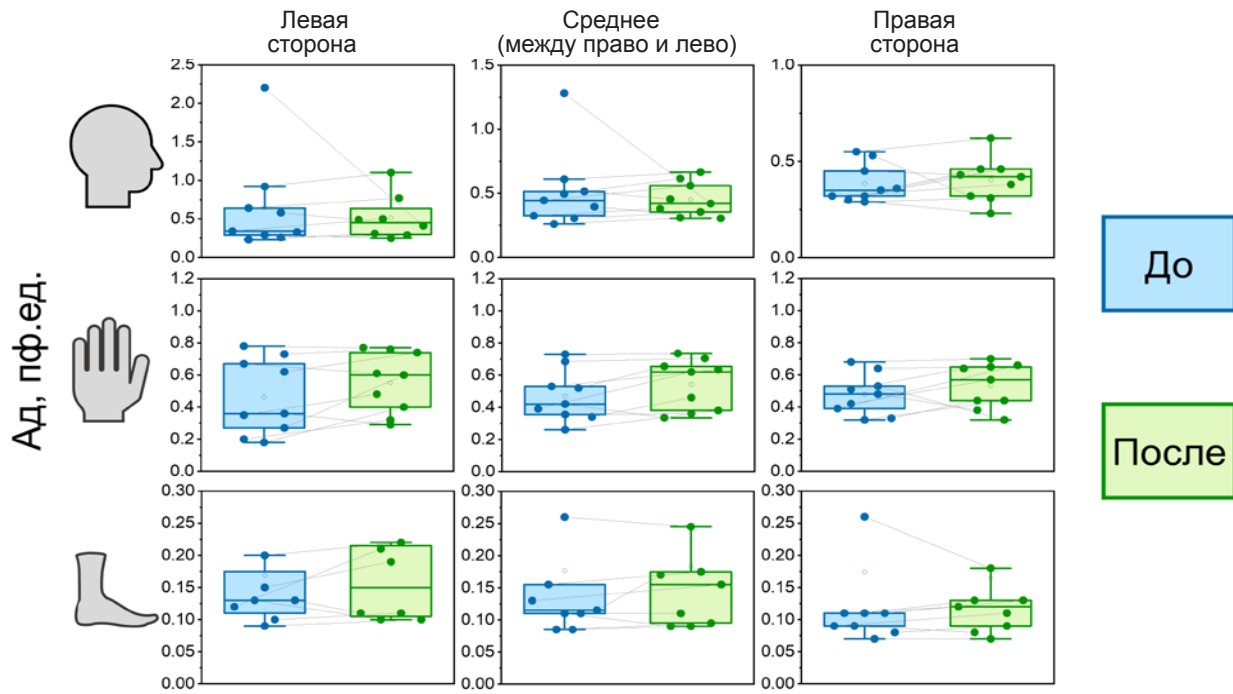


Рис. 6. Амплитуды осцилляций дыхательного диапазона в 1-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$
 Fig. 6. Amplitude of respiratory range of the first volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0.05$

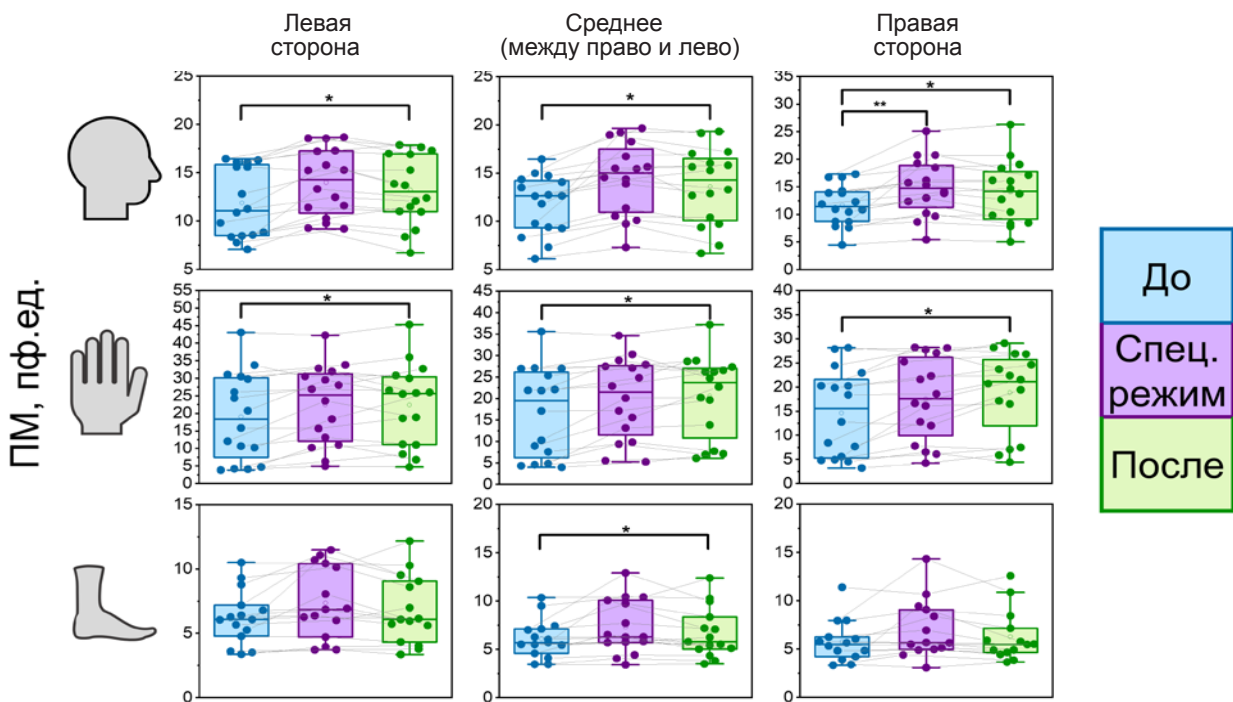


Рис. 7. Показатель микроциркуляции во 2-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$; ** – статистически значимая разница подтверждена тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$
 Fig. 7. Microcirculation parameter of the second volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0.05$

Изменения происходят и с $M_{\text{нутр}}$, характеризующим долю кровотока, проходящего через капиллярное русло. $M_{\text{нутр}}$ отражает степень эффективной тканевой перфузии, обеспечивающей собственно нутритивную поддержку ткани. После выполнения дыхательных упражнений $M_{\text{нутр}}$ увеличивается, но статистически значимые изменения достигнуты только в группе 2. Данный результат тоже гипотетически можно связать с

тем, что в группе 2 волонтеры выполняли дыхательные упражнения с более низкой частотой дыхания, что, в свою очередь, обуславливало снижение минутного объема дыхания и развитие гипоксии и гиперкапнии с последующими метаболическими влияниями на микроциркуляторное русло (для подтверждения данного тезиса необходимы последующие исследования с применением газоанализа).

Характеристика показателя микроциркуляции, нутритивного кровотока, амплитуд колебаний миогенного и сердечного диапазонов во 2-й группе волонтеров

Table 4

The second volunteer group characteristics of microcirculation, nutritive blood flow, amplitude of myogenic and cardiac ranges

Показатель		После / до			После – до		
		левая сторона	среднее	правая сторона	левая сторона	среднее	правая сторона
ПМ	Голова	1,13±0,13	1,16±0,18	1,20±0,30	1,35±1,17	1,87±2,06	2,38±3,29
	Руки	1,39±0,55	1,44±0,57	1,51±0,63	3,33±4,78	3,78±4,17	4,23±4,26
	Ноги	1,09±0,18	1,08±0,14	1,09±0,15	0,55±1,15	0,57±0,97	0,52±0,94
M _{нутр}	Голова	1,07±0,20	1,08±0,19	1,13±0,34	0,58±1,44	1,20±1,79	0,89±2,97
	Руки	1,73±1,10	1,79±0,99	1,90±0,93	3,25±5,71	4,00±4,17	3,92±3,78
	Ноги	1,31±0,39	1,27±0,41	1,25±0,48	0,78±1,00	1,10±1,68	0,78±1,70
Ам	Голова	1,17±0,87	1,06±0,44	1,00±0,39	0,04±0,23	0,01±0,15	-0,02±0,14
	Руки	1,66±1,35	1,68±1,28	1,73±1,28	0,20±0,87	0,32±0,79	0,41±0,88
	Ноги	1,09±0,45	1,23±0,37	1,65±1,33	0,01±0,16	0,04±0,11	0,06±0,10
Ад	Голова	1,07±0,47	1,00±0,35	0,94±0,33	0,00±0,36	-0,13±0,48	-0,25±0,73
	Руки	1,73±1,30	1,67±0,88	1,70±0,88	0,44±0,71	0,42±0,49	0,35±0,48
	Ноги	1,30±0,43	1,35±0,42	1,47±0,60	0,07±0,14	0,13±0,18	0,16±0,25

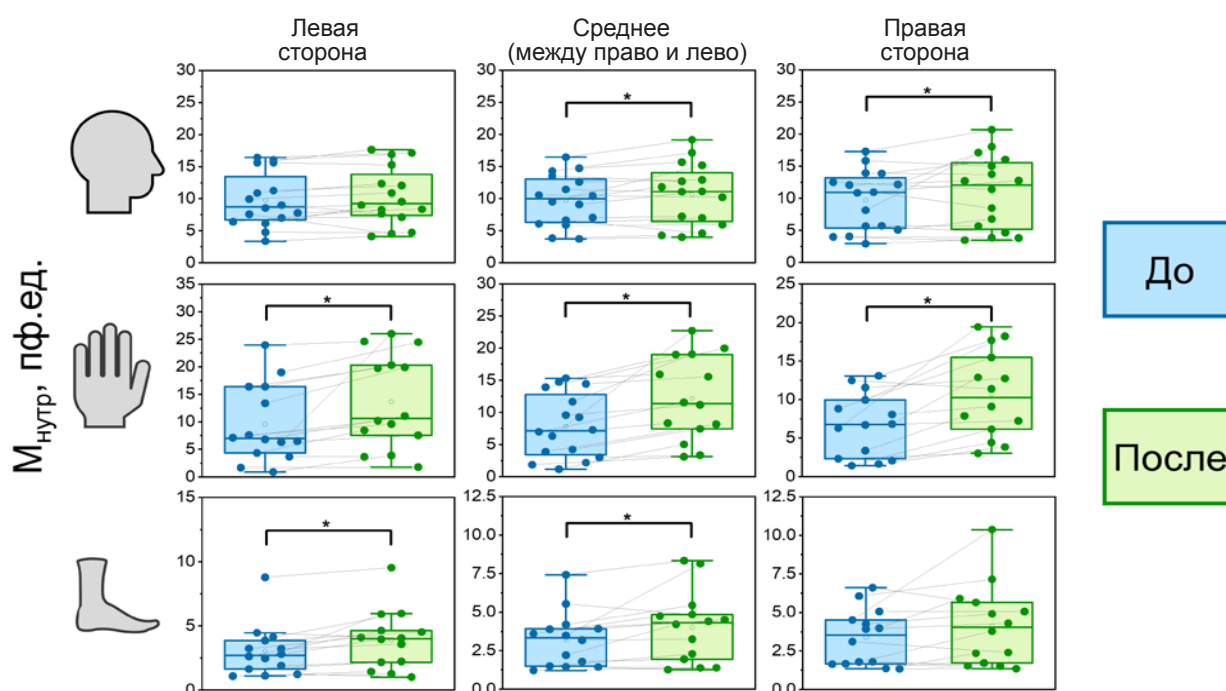


Рис. 8. Нутритивный кровоток во 2-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Fig. 8. The nutritive blood flow of the second volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0.05$

Увеличение нутритивного кровотока принято связывать с количеством функционирующих капилляров, которое, в свою очередь, зависит от миогенного контура активной регуляции (Ам). Данный тезис подтверждается тем, что увеличение $M_{\text{нутр}}$ сопровождается статистически значимым увеличением показателя Ам в группе 2 (для рук и ног; для кожи лба результаты имеют разнонаправленный характер); в группе

1 статистически значимых изменений для всех трех зон не получено.

Что касается реакции других активных механизмов регуляции (эндотелиальных и нейрогенных) на специальный режим дыхания, то в конечностях эти реакции носят индивидуальный разнонаправленный характер и отличаются у каждого волонтера: наблюдается как увеличение, так и уменьшение

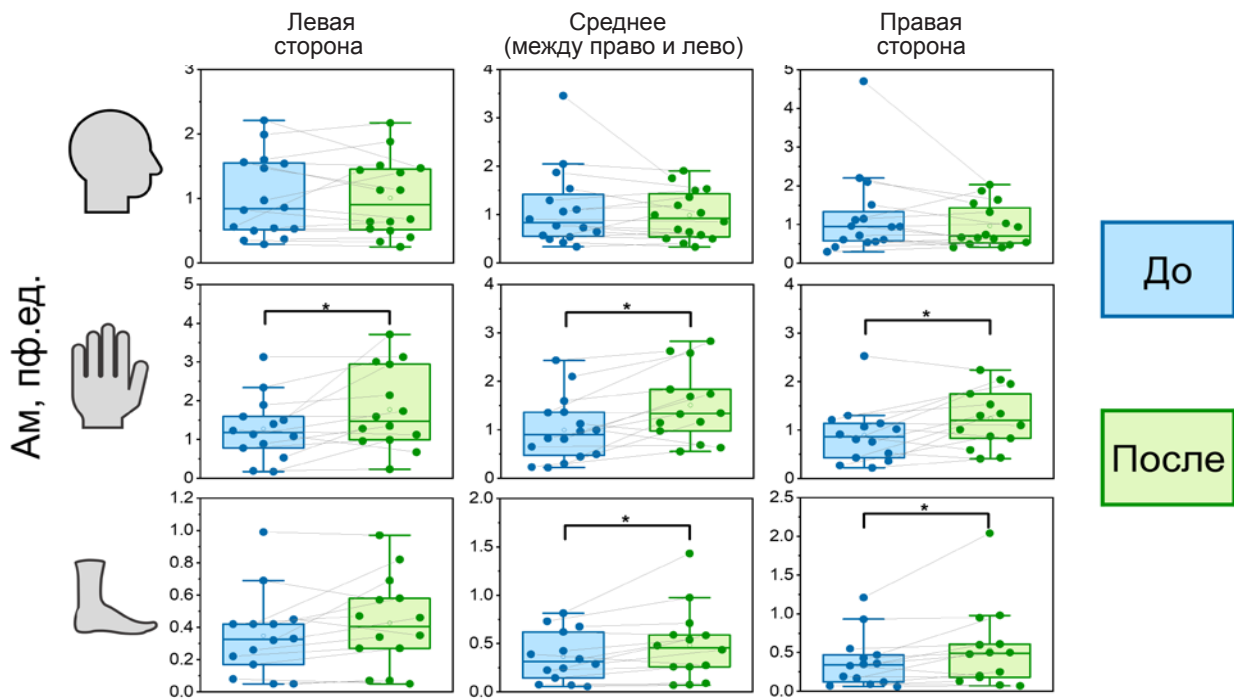


Рис. 9. Амплитуды осцилляций миогенного диапазона во 2-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Fig. 9. Amplitude of myogenic and cardiac ranges of the second volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0.05$

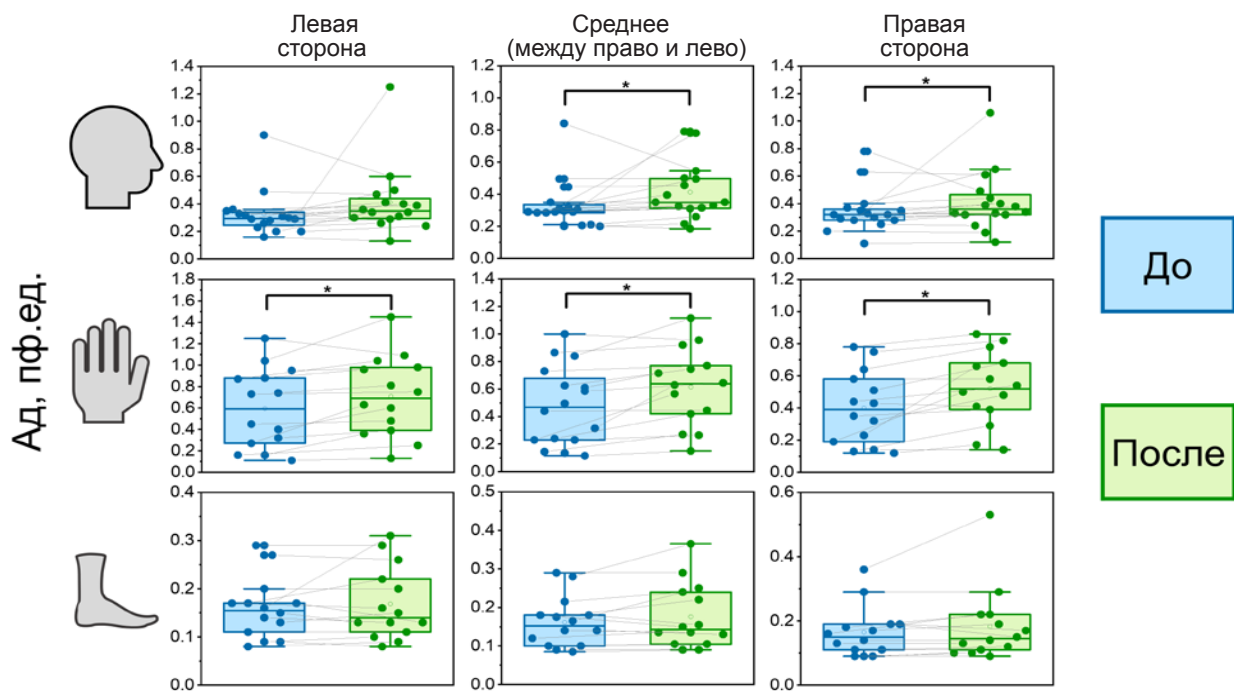


Рис. 10. Амплитуды осцилляций дыхательного диапазона во 2-й группе волонтеров: * – статистически значимая разница подтверждена парным выборочным знаковым ранговым тестом Уилкоксона, $p \leq 0,05$

Fig. 10. Amplitude of respiratory range of the second volunteer group: * – statistical significance of differences confirmed by Wilcoxon matched pairs test, $p \leq 0.05$

амплитуд эндотелиальных и нейрогенных амплитуд осцилляций, но в большинстве случаев встречается увеличение данных параметров (хотя и статистически незначимое). В области измерения на голове в качестве реакции на специальный режим дыхания в группе 1 наблюдается уменьшение влияния активных регуляторных механизмов, в группе 2 – незначительное увеличение. Разнонаправленной реакции внутри каждой из групп при измерениях на голове отмечено не было.

Как в 1-й, так и во 2-й группе реакцией пассивных механизмов на полное низкочастотное дыхание является увеличение влияния дыхательного регуляторного контура. После длительного выполнения специального режима дыхания и перехода к обычному дыханию амплитуды колебаний дыхательного диапазона (Ад) увеличиваются тем больше, чем меньше была частота дыхательных движений во время упражнения. Увеличение Ад в группе 2 достигло статистически значимых значений, чего не наблю-

далось в группе 1. Это можно объяснить возможной гиповентиляцией легких, возникающей на низких частотах дыхания (1,5 и 1/мин), и последующим компенсаторным увеличением амплитуды движений грудной клетки для восстановления газообмена – на уровне микроциркуляторного русла это проявляется увеличением амплитуды колебаний в дыхательном диапазоне.

Таким образом, исследованные режимы дыхания приводят к статистически значимому увеличению показателя микроциркуляции независимо от частоты дыхания (3/мин, 1,5/мин и 1/мин). Дыхание с частотой 1,5 и 1/мин приводит к значимому увеличению нутритивного кровотока, что гипотетически может быть связано со снижением минутного объема дыхания и развитием гипоксически-гиперкапнических изменений газообмена. Рост нутритивного кровотока ($M_{\text{нутр}}$) при дыхании 1,5 и 1/мин сопровождается активизацией миогенного контура регуляции, отвечающего за количество функционирующих капилляров. Выполнение низкочастотных дыхательных упражнений приводит к активизации пассивного дыхательного контура регуляции при наиболее низких частотах дыхания – 1,5/мин и 1/мин.

Заключение

В проведенном исследовании было выявлено, что наибольшие изменения микроциркуляции произошли во 2-й группе, т. е. под влиянием более выраженных изменений (более низкочастотных) режимов дыхания.

При этом ни в 1-й, ни во 2-й группе волонтеров не было найдено значительных изменений в активной регуляции микроциркуляции при измерении в области НГА, тогда как при измерении в конечностях увеличивалось влияние миогенного и нейрогенного факторов. Также значительно большее влияние после специального режима дыхания во всех областях исследования стали оказывать механизмы, обусловленные дыхательной активностью, что характеризует компенсаторные механизмы перехода от низкочастотного к обычному дыханию.

Отсутствие значительных изменений параметров микроциркуляции после низкочастотного дыхания при измерениях в области НГА в обеих группах волонтеров, очевидно, характеризует работу гомеостатических механизмов поддержания перфузии мозга в стрессовых для организма ситуациях (низкочастотные типы дыхания, гиперкапния и гипоксия). При измерении в конечностях наблюдалось изменение влияния регуляторных механизмов системы кровообращения, что в совокупности с увеличением кожной перфузии крови за счет нутритивной составляющей может характеризовать компенсаторную реакцию микроциркуляции на изменение дыхания.

Для уточнения возможных физиологических механизмов полученных эффектов дыхательных упражнений необходимо проведение дальнейших исследований с использованием методов спирометрии и определением уровня O_2 и CO_2 в выдыхаемом воздухе.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках гранта № 20-08-01153 А. / The studies were funded by the Russian Foundation for Basic Research (the research project 20-08-01153).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. McKay JAA, McCulloch CL, Querido JS, Foster GE, Koehle MS, Sheel AW. The effect of consistent practice of yogic breathing exercises on the human cardiorespiratory system // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2016;(233):41–51. Doi: 10.1016/j.resp.2016.07.005.
2. Miyamura M, Nishimura K, Ishida K, Katayama K, Shimaoka M, Hiruta S. Is Man Able to Breathe Once a Minute for an Hour? The Effect of Yoga Respiration on Blood Gases // *Japanese Journal of Physiology*. 2002;(52):313–316. Doi: 10.2170/jjphysiol.52.313.
3. Tancredi FB, Hoge RD. Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO_2 inhalation // *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;(33):1066–1074. Doi: 10.1038/jcbfm.2013.48.
4. Urbach AL, MacIntosh BJ, Goldstein BI. Cerebrovascular reactivity measured by functional magnetic resonance imaging during breath-hold challenge: A systematic review // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;(79):27–47. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.003.
5. Corfield DR, Murphy K, Josephs O, Adams L, Turner R. Does hypercapnia-induced cerebral vasodilation modulate the hemodynamic response to neural activation? // *Neuroimage*. 2001;13(6):1207–1211. Doi: 10.1006/nimg.2001.0760.
6. Liu P, De Vis JB, Lu H. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO_2 challenge: A technical review // *Neuroimage* 2019;(187):104–115. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.047.
7. Bright MG, Bulte DP, Jezzard P, Duyn JH. Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI // *Neuroimage*. 2009;48(1):166–175. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.026.
8. Chan ST, Evans KC, Song TY, Selb J, Kouwe A, Rosen BR, Zheng YP, Ahn A, Kwong KK. Cerebrovascular reactivity assessment with O_2 - CO_2 exchange ratio under brief breath hold challenge // *PLOS ONE*. 2020;15(3):E0225915. Doi: 10.1371/journal.pone.0225915
9. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, Ainslie PN. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases // *J Physiol*. 2012;590(14):3261–3275. Doi: 10.1113/jphysiol.2012.228551.
10. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, Panerai RB. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance // *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(5):352–356. Doi: 10.1590/s0004-282x2012000500010.
11. Fierstra J, van Niftrik C, Warnock G, Wegener S, Piccirelli M, Pangalu A, Esposito G, Valavanis A, Buck A, Luft A, Bozinov O, Regli L. Staging Hemodynamic Failure With Blood Oxygen-Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Cerebrovascular Reactivity: A Comparison Versus Gold Standard (^{15}O -)H $_2$ O-Positron Emission Tomography // *Stroke*. 2018;49(3):621–629. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020010.

12. Tønnesen J, Pryds A, Larsen E, Paulson O, Hauerberg J, Knudsen G. Laser Doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats // *Experimental physiology*. 2005;(90):349–355. Doi: 10.1113/expphysiol.2004.029512.

13. Тюрина М. Й., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Формирование респираторнозависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 31–37. [Tyurina MY, Krasnikov GV, Tankanag AV, Piskunova GM, Chemeris NK. Formation of respiratory-dependent fluctuations in the blood flow velocity in the microcirculatory bed of the human skin under controlled breathing conditions // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2011;10(3):31–37. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2011-10-3-31-37.

14. Анисимова А. В., Крупаткин А. И., Сидоров В. В. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 31–37 [Anisimova AV, Krupatkin AI, Sidorov VV, Zacharkina MV, Yutskova EV, Galkin SS. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the microcirculation in patients with acute and chronic cerebrovascular insufficiency // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(3):31–37. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-31-37.

15. Goltsov A, Anisimova AV, Zakharkina M, Krupatkin AI, Sidorov VV, Sokolovski SG, Rafailov E. Bifurcation in Blood Oscillatory Rhythms for Patients with Ischemic Stroke: A Small Scale Clinical Trial using Laser Doppler Flowmetry and Computational Modeling of Vasomotion // *Front Physiol*. 2017;(8):160. Doi: 10.3389/fphys.2017.00160.

16. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Mikhailova MA, Popova JA, Suvorov AV, Zherebtsov EA. Body Position Affects Capillary Blood Flow Regulation Measured with Wearable Blood Flow Sensors // *Diagnostics*. 2021;11(3):436. Doi: 10.3390/diagnostics11030436.

17. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32. [Zharkikh EV, Makovik IN, Potapova EV, Dremine VV, Zherebtsov EA, Zherebtsova AI, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. Optical noninvasive diagnostics of the functional state of microcirculatory bed in patients with disorders of peripheral haemodynamics // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):23–32. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32.

18. Дремин В. В., Козлов И. О., Жеребцов Е. А. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемодинамики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. –

Т. 16. – № 4. – С. 42–49. [Dremine VV, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Makovik IN, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. The capabilities of laser Doppler flowmetry in assessment of lymph and blood microcirculation // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):42–49. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-42-49.

19. Zharkikh EV, Loktionova YI, Masalygina GI, Krupatkin AI, Sidorov VV, Dunaev AV. Optical noninvasive diagnostics of dynamic changes in the level of blood microcirculation and oxidative metabolism using temperature tests // *Proc. SPIE 11363. Tissue Optics and Photonics*. 2020;1136321. Doi: 10.1117/12.2555870.

20. Makovik IN, Dunaev AV, Dremine VV, Krupatkin AI, Sidorov VV, Khakhicheva LS, Muradyan VF, Pilipenko OV, Rafailov IE, Litvinova KS. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2017;11(1):750016. Doi: 10.1142/S179354581750016X.

Информация об авторах

Фролов Артём Владимирович – ректор ООО «Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: polyclinic@list.ru.

Локтионова Юлия Игоревна – стажер-исследователь, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орёл, Россия, e-mail: julya-loktionova@mail.ru.

Жарких Елена Валерьевна – стажер-исследователь, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орёл, Россия, e-mail: loread@mail.ru.

Сидоров Виктор Васильевич – канд. техн. наук, Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА», Москва, Россия, e-mail: victor.v.sidorov@gmail.com.

Крупаткин Александр Ильич – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва, Россия, e-mail: aikrup@mail.ru.

Дунаев Андрей Валерьевич – канд. техн. наук, доцент, директор, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орёл, Россия, e-mail: inohvat@yandex.ru.

Authors information

Frolov Artem V. – Ltd. St. Petersburg Institute of Oriental Methods of Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: polyclinic@list.ru.

Loktionova Yulia I. – trainee researcher of Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: julya-loktionova@mail.ru.

Zharkikh Elena V. – Trainee researcher of Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: loread@mail.ru.

Sidorov Victor V. – PhD, SPE «LAZMA» Ltd., Moscow, Russia, e-mail: victor.v.sidorov@gmail.com.

Krupatkin Alexandr I. – M. D., professor, Leading researcher, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia, e-mail: aikrup@mail.ru.

Dunaev Andrey V. – PhD, associate professor, Director, Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: inohvat@yandex.ru.

УДК 616.9; 616.12-008.331.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-45-51

И. А. ЗОЛОТОВСКАЯ, Г. Р. ГИМАТДИНОВА,
И. Л. ДАВЫДКИН

Особенности типа микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
E-mail: zolotovskay@list.ru

Статья поступила в редакцию 10.09.21 г.; принята к печати 12.11.21 г.

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 увеличивает случаи отдаленных нежелательных явлений заболевания. Отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям анамнез диктует необходимость изучения системы гемостаза, в особенности у пациентов с гипертонической болезнью. **Цель** – изучение микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** Отобраны пациенты, получающие лечение в медицинских учреждениях г. Самара с января по март 2021 г. Проанализированы две группы пациентов с подтвержденной COVID-19 (исследование биологического материала методом полимеразно-цепной реакции): 167 пациентов с отягощенным по гипертонической болезни анамнезом и 68 пациентов контрольной группы, отрицающие эпизоды повышения артериального давления. Основные характеристики микроциркуляции оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи. **Результаты.** Средний возраст пациентов, перенесших COVID-19, составил $52,3 \pm 14,2$ года, $n=86$ (51,4 %) – мужского пола. Большинство пациентов ($n=61/36,5$ %) принадлежали к возрастной группе от 45 до 54 лет. Пятая часть пациентов ($n=35/20,9$ %) не проявляли жалоб по основному заболеванию, у остальных среди клинических проявлений зафиксированы общая слабость, повышение температуры тела, одышка, кашель, головные боли, нестабильное артериальное давление, воспаление ЛОР-органов. Сравнивая показатели микроциркуляции у исследуемых пациентов с контрольной группой, зафиксировано снижение показателей перфузии, что требует принятия мер с целью профилактики ранних и отдаленных микро- и макротромбозов. **Заключение.** Изучение особенностей микроциркуляции методом ЛДФ сосудов кожи выявило патологический тип с преобладанием вазоконстрикций у пациентов с отягощенным по гипертонической болезни анамнезом. Учитывая доказанное увеличение частоты случаев тромботических явлений у пациентов, перенесших COVID-19, зафиксированные изменения микроциркуляции требуют нового подхода к профилактике нежелательных явлений в отношении процесса гиперкоагуляции, в особенности у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, эндотелий, микротромбозы, коагулопатия

Для цитирования: Золотовская И. А., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л. Особенности типа микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):45–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-45-51.

UDC 616.9; 616.12-008.331.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-45-51

I. A. ZOLOTOVSKAYA, G. R. GIMATDINOVA,
I. L. DAVYDKIN

Hypertensive patients features of the microcirculation type after new coronavirus infection of COVID-19

Samara State Medical University, Samara, Russia
89, Chapaevskaya str., Samara, Russia, 443099
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 10.09.21; accepted 12.11.21

Summary

Introduction. The COVID-19 pandemic multiplies the incidence of long-term adverse events. Family history of heart disease predicates the necessity of study hemostasis in hypertensive patients. The *purpose* was to study the microcirculation in hypertensive COVID-19 survivors. **Materials and methods.** We selected patients treated at the hospitals of Samara

from January to March 2021. COVID-19 survivors (diagnosis was confirmed by polymerase chain reaction analysis) were divided into 2 groups and analysed: the group with family history of hypertension (167 patients) and control group with no relevant past medical history (68 patients). The main microcirculation characteristics were evaluated by laser Doppler flowmetry of skin blood flow. *Results.* The average age of COVID-19 survivors was 52.3 ± 14.2 years, $n=86$ (51.4 %) – male. The majority of patients ($n=61/36.5$ %) were 45 to 54 years. A fifth of the patients ($n=35/20.9$ %) showed no complaints about the underlying disease, the clinical manifestations of the rest were general weakness, fever, shortness of breath, cough, headaches, unstable blood pressure, inflammation of the ENT organs. By comparison the microcirculation parameters of the case patients and control group, a decreased perfusion was detected. It requires a preventive medicine to prevent from early and distant micro and macrothrombosis. *Conclusion.* The study of microcirculation essential features by the LDF of skin blood flow revealed a pathological type with a predominance of vasoconstrictions in patients with a history of hypertension. Taking into account the proven increase in the incidence of thrombotic events in COVID-19 survivors, the noticed changes in microcirculation require a new approach to prevent from adverse events concerning the hypercoagulation process, especially in patients with family history of heart disease.

Keywords: COVID-19, microcirculation, endothelium, microthrombosis, coagulopathy

For citation: Zolotovskaya I. A., Gimatdinova G. R., Davydkin I. L. Hypertensive patients features of the microcirculation type after new coronavirus infection of COVID-19. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):45–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-45-51.

Введение

Новая коронавирусная инфекция впервые была зарегистрирована в конце 2019 г. в г. Ухань в Китае. Многочисленные исследования выявили патогенный штамм SARS-CoV-2, вызывавший острое респираторное заболевание с высокой вероятностью осложнений в виде повреждения легких [1]. Скорость распространения, высокий уровень контагиозности, разнообразное течение заболевания ставили перед здравоохранением необходимость более тщательного изучения COVID-19 [2]. Наиболее распространенными клиническими проявлениями COVID-19 в настоящее время остаются общая слабость, лихорадка, одышка, кашель, извращение вкусов и запахов, нестабильное артериальное давление (АД), нарастание дыхательной недостаточности [3]. Кроме поражения легочной ткани, существуют подтвержденные данные о влиянии вируса на другие системы, в том числе сердечно-сосудистую, нервную, органы мочевого выделения и желудочно-кишечного тракта [4, 5]. В настоящее время установлено, что одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, осложняющих течение COVID-19, в особенности у возрастных пациентов, является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой у изучаемой группы пациентов, по данным из достоверных открытых медицинских источников [6], варьирует от 9 до 35 %. Доказанная активация провоспалительных факторов организма и формирование «цитокинового шторма» в условиях реальной клинической практики зачастую отягощают общесоматический статус пациента риском развития нарушения микроциркуляции и тромботических событий, в том числе тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [7]. Исследование N. Tang [8], изучавшее механизмы повышения уровня цитокинов и D-димера, подтверждает взаимосвязь и динамическую зависимость между провоспалительными факторами и процессами микроциркуляции у пациентов, перенесших COVID-19. Существуют доказанные данные о тромботических осложнениях у пациентов, перенесших COVID-19, которые не только увеличивают сроки реабилитации, но и инвалидизируют пациентов [9, 10]. Однако вопрос о непосредственном влиянии вируса и отдаленных проявлениях в системе гемо-

стаза и микроциркуляции у пациентов, перенесших COVID-19 остается открытым и до конца неизученным [11].

Целью исследования является изучение особенностей типа микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках комплексной межкафедральной темы «Фундаментальные, клинико-патогенетические и эпидемиологические аспекты COVID-19: междисциплинарный подход к профилактике, диагностике, лечению и последующей реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией».

Сбор данных. Для проведения исследования с января по март 2021 г. методом сплошной выборки отобраны пациенты ($n=167$, из них мужчин $n=86/51,4$ %), перенесших лабораторно подтвержденную COVID-19 с отягощенным по АГ анамнезом, проходивших лечение как амбулаторно, так и в условиях – 1-я группа. Группу контроля (2-я группа) составили пациенты с подтвержденной лабораторно COVID-19, но без отягощенного по АГ анамнеза ($n=68$). Пациенты обеих групп сравнимы и не имели статистически значимых различий по основным клинико-демографическим показателям, что позволяет объективно оценить различия параметров микроциркуляции. Период включения составил $20 \pm 3,8$ дня по окончании лечения от COVID-19.

Сбор данных осуществлялся врачами амбулаторно-поликлинических или стационарных учреждений, принимавших участие в проведении работы. Было проведено изучение медицинских карт пациентов с предложенными критериями включения и оценкой анамнестических данных; анализ параметров, полученных из историй болезни; регистрация показателей микроциркуляции у изучаемой и контрольной групп пациентов. Активно изучались следующие параметры индивидуальный карт/историй болезни: 1) клинико-демографическая информация: возраст,

пол, ИМТ (индекс массы тела), информация о курении; 2) анамнестические данные: наличие артериальной гипертензии; 3) основные клинические жалобы, предъявляемые за весь период наблюдения; 4) данные биохимического анализа венозной крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности); 5) параметры АД за весь период наблюдения; 6) параметры микроциркуляции. В исследование включены 167 пациентов (1-я группа, основная), перенесших лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (исследование биологического материала методом ПЦР) с отягощенным по гипертонической болезни анамнезом, и 68 пациентов сопоставимой группы контроля, отрицающие в анамнезе эпизоды повышения артериального давления. Основные характеристики микроциркуляции оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии сосудов кожи (ЛДФ) на портативном анализаторе лазерной микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (ООО «Научно-производственное предприятие "Лазма"», Москва). С помощью устройства были оценены следующие показатели: амплитуды миогенных вазомоций (Ам); амплитуды нейрогенных вазомоций (Ан); амплитуды эндотелиальных вазомоций (Аэ); М – уровень базальной перфузии; К_v – коэффициент вариации колебаний кровотока. Параметры были интерпретированы следующим образом: 1) считалось, что чем выше амплитуда вазомоций (Аэ, Ан, Ам), тем больше просвет микрососуда и (или) ниже его тонус. Увеличение К_v означало более интенсивное функционирование механизмов регуляции и (или) возрастание активности регуляции. Результаты полученных данных были проанализированы с целью определения особенностей типа микроциркуляции у исследуемой группы пациентов: спастический, гиперемический, застойный, гиперреактивный. Пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Статистический анализ. Обработка полученных данных осуществлялась с помощью стандартных статистических программ «Statistica for Windows 6.0». Описание количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$), а признаков с распределением – в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, $Q25$ и $Q75$ – 25-й и 75-й квартили. Использована описательная статистика, при сравнении выборок использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми параметры были приняты при условии $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенного исследования установлено, что большинство пациентов 1-й группы проходили лечение в условиях стационара, $n=92/55,0\%$. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов 1-й группы приведены в табл. 1. Средний возраст пациентов изучаемой группы,

составил $52,3 \pm 14,2$ года. Большинство пациентов ($n=61/36,5\%$) входили в возрастную группу от 45 до 54 лет, в то время как лица до 35 лет составили всего $n=16/9,5\%$. Анамнез по табакокурению большинства пациентов – $58,0\%$ – не был отягощен.

Самыми распространенными жалобами в период заболевания COVID-19 являлись общая слабость ($91,6\%$), повышение температуры тела ($78,7\%$), одышка ($61,3\%$). При этом стоит отметить, что на момент осмотра при включении в исследование пациенты основной группы ($80/48\%$) и группы контроля ($32/47\%$) предъявляли жалобы на общую слабость.

Нами также отмечено, что $38,6\%$ ($n=51$) 1-й группы, получающие в течение длительного времени антигипертензивную терапию, которая успешно корректировала параметры АД, предъявляли жалобы на его нестабильность в течение дня. По данным дневников наблюдения, отмечены значительные колебания показателей систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в пределах 30 мм рт. ст. в сторону как понижения, так и повышения.

Полученные параметры микроциркуляции и их сравнение по группам (исследуемая и группа контроля) приведены в табл. 2.

При изучении параметров микроциркуляции у пациентов 1-й группы выявлено статистически значимое снижение базального уровня перфузии и коэффициента вариации колебаний кровотока (где $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Данные показатели можно трактовать в качестве снижения как перфузии кровотока, так и активности процессов его регуляции у пациентов с отягощенным по гипертонической болезни анамнезом. К тому же предоставленные данные в отношении амплитуд вазомоций отражают дисфункцию нейрогенной, миогенной и эндотелиальной регуляции микрокровотока у пациентов 1-й группы, что может рассматриваться в качестве продолжительной вазоконстрикции с повышением риска тромбообразования.

Итоговый анализ предложенных параметров микроциркуляции демонстрирует спастический тип кровотока у лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой. Полученная вазоконстрикция может быть обусловлена рядом причин: длительным состоянием гипоксии, выбросом провоспалительных медиаторов, уже существующими изменениями в сосудистом русле. Учитывая отягощенный сердечно-сосудистый анамнез и имеющиеся неоднозначные показатели микроциркуляции, пациенты имеют довольно негативный прогноз в отношении рисков тромбообразования, что сегодня обсуждается в целом ряде исследований [12]. Более того, пациенты с АГ находятся в группе особого внимания. С самого начала эпидемии показано, что пациенты с АГ имеют худший прогноз в отношении исходов, а также высокую вероятность развития декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [13–15].

На сегодняшний день, с учетом резко возросшего числа пациентов с постковидным синдромом, крайне актуально обсуждение результатов, в том числе

Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы пациентов

Table 1

Clinical and demographic characteristic of the study group

Признак	1-я группа (n=167)
Мужской пол, n (%)	86 (51,4)
Возраст, лет, M±SD	52,3±14,2
Возрастная группа (лет), n (%):	
18 – 34	16 (9,5)
35 – 44	27 (16,1)
45–54	61 (36,5)
55–64	41 (24,5)
>65	22 (13,1)
ИМТ, кг/м ²	26,13±4,4
Лечение амбулаторное, n (%)	75 (45,0)
Лечение в стационаре, n (%)	92 (55,0)
Анамнез табакокурения, n (%):	
некурящие	97 (58,0)
курящие	70 (42,0)
<i>Параметры биохимического анализа крови</i>	
Общий ХС, ммоль/л	4,4±1,97
ТГ, ммоль/л	2,1±0,88
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,74±0,63
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,72±1,14
САД, мм рт. ст., Me [Q25;Q75]	142,9 [130,0; 151,0]
ДАД, мм рт. ст., Me [Q25;Q75]	79,7 [75,0; 95,2]
<i>Анамнестические клинические проявления COVID-19</i>	
Отсутствие жалоб, n (%)	35/20,9
Симптомы COVID-19, n=132,0 (%):	
общая слабость	121 (91,6)
повышение температуры тела	104 (78,7)
одышка	81 (61,3)
кашель	74 (56,0)
головные боли	42 (31,8)
потеря обоняния и (или) вкуса	54 (40,9)
нестабильное артериальное давление	51 (38,6)
воспаление ЛОР-органов	37 (28,0)

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD, Me [Q25;Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25-й и 75-й квартили; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; АГ – артериальная гипертензия; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

изменений параметров гемодинамики на уровне микроциркуляции, во взаимосвязи со степенью декомпенсации АГ.

Проведено исследование, с особой внимательностью изучающее особенности микроциркуляции у пациентов с отягощенным по гипертонической болезни анамнезом, перенесших лабораторно подтвержденную инфекцию COVID-19. Изучив данные, предоставленные в открытых достоверных медицинских источниках [16, 17], можно прийти к выводу, что проблема микроциркуляции и тромбообразования остается актуальной в условиях продолжающейся пандемии, а проведенные исследования подтверждают наличие изменений в сосудистой стенке у пациентов из предложенной группы. Доказанные процес-

сы гиперкоагуляции, микротромбообразования, рост D-димера и другие коагулопатии отягощают течение новой коронавирусной инфекции, в особенности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [18–20].

В настоящее время известно, что процессы гиперкоагуляции и нарушения микроциркуляции являются факторами риска «ранней смертности» [21, 22]. Полученные в процессе проведения нашего исследования данные отражают патологический тип микроциркуляции у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой. Итоговые результаты свидетельствуют о существенных повреждениях на микроциркуляторном уровне. Данные изменения, возможно, являются отражением

Данные исследования микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАЗМА ПФ»

Table 2

Microcirculation data obtained by laser Doppler flowmetry on the «LAZMA PF» apparatus

Показатель	1-я группа (n=167)	2-я группа (n=68)	p ANOVA
М, пф. ед.	7,12±1,06	13,01±1,97	<0,001
Kv	8,0±1,19	13,14±2,15	<0,001
Ан	0,40±0,19	0,51±0,09	0,023
Ам	0,24±0,09	0,41±0,07	0,002
Аэ	0,29±0,17	0,42±0,014	0,018

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах; Ам – амплитуда миогенных вазомоций; Ан – амплитуда нейрогенных вазомоций; Аэ – амплитуду эндотелиальных вазомоций, пф. ед. – перфузионные единицы; М – уровень базальной перфузии; Kv – коэффициент вариации.

процесса повреждения эндотелия в остром периоде заболевания. Механизм повреждения эндотелия представлен во многих исследованиях и, вероятно, обусловлен выбросом провоспалительных факторов в момент «цитокинового шторма» в острый период инфекционного заболевания [23]. Однако в постковидном периоде сохраняется не только уровень повреждения эндотелия, но в ряде случаев процесс прогрессирует, что утяжеляет прогноз пациентов, особенно имевших ранее сердечно-сосудистый анамнез.

Повышенная активность рецептора ангиотензина II типа может спровоцировать системные повреждение эндотелия, экспрессию медиаторов воспаления в межклеточное пространство различных органов, что вызывает паренхиматозные повреждения, гиперкоагуляцию, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла [24, 25]. Достоверных маркеров повреждения эндотелия на данный момент нет, многочисленные патогенетические механизмы, по-видимому, predisполагают к эндотелиопатии и тромбозам [26]. Будущие исследования явно необходимы для заполнения текущих пробелов в знаниях и выявления механизма краткосрочного и долгосрочного воздействия SARS-CoV-2 на функцию эндотелия и новые прогностические биомаркеры эндотелия. Наши данные косвенным образом свидетельствуют о нарушении микроциркуляции у пациентов с АГ, перенесших COVID-19. Предполагается, что нарушения эндотелиальной регуляции, связанные с повреждением эндотелия, могут быть одним из механизмов развития в последующем микротромбозов у пациентов с АГ.

Большинство известных исследований сосредоточено на риске развития тромбоэмболических осложнений во время острой фазы COVID-19 [27, 28]. В то время как, к сожалению, на сегодняшний день отсутствуют большие исследования о рисках тромбообразования и их механизмах в постковидном периоде.

Безусловно, требуется дальнейшее изучение микроциркуляции в динамике для установления прогностической значимости исследуемых параметров. Однако, вероятно, данное исследование способствует формированию рекомендаций по профилак-

тике микро- и макротромбообразования у пациентов из группы риска для предотвращения ранних и отдаленных неблагоприятных клинических исходов после перенесенной новой коронавирусной инфекции в фокусе пациентов с АГ.

Заключение

Исследование параметров микроциркуляции у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, представлены для обсуждения в аспекте развития негативных клинических исходов. Полученные данные о сосудистом спазме и патологическом типе микроциркуляции позволяют предположить формирование микро- и макротромбообразование в ранний или отсроченный период у пациентов с АГ. Это означает актуальность вопроса коррекции нарушений микроциркуляции при COVID-19 и необходимость персонализировать потенциальные терапевтические подходы. Несмотря на уже существующие схемы антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших COVID-19, наше исследование предполагает в дальнейшем пересмотр профилактических стратегий, снижающих риски возникновения худших клинических исходов у пациентов с АГ [29, 30]. С целью определения прогностической значимости показателей микроциркуляции исследование пролонгировано до 6 месяцев наблюдения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Wu A, Peng Y, Huang B. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China // *Cell Host Microbe*. 2020;(27):325–328. Doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
2. Паздникова Н. П., Глазкова Н. Г., Буреш Д. С. COVID-19: влияние нового типа коронавирусной инфекции на национальную экономику // *Экономика: вчера, сегодня, завтра*. – 2020. – Т. 10, № 2А. – С. 169–177. [Pazdnikova NP, Glazkova NG, Buresh DS. COVID-19: the impact of a new type of coronavirus infection on the national economy // *Economy: yesterday, today, tomorrow*. 2020;10(2A):169–177. (In Russ.)]. Doi: 10.34670/AR.2020.21.54.015.

3. Chen T, Wu D, Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ*. 2020;(368):M1091. Doi: 10.1136/bmj.m1091.
4. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L et al. The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group. Consensus Paper // *J Glob Infect Dis*. 2020; 12(2):47–93. Doi: 10.4103/jgid.jgid_86_20.
5. Collantes M, Espiritu A, Charmaine C Sy M. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Can J Neurol Sci*. 2021;48(1):66–76. Doi: 10.1017/cjn.2020.146.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl J Med*. 2020; 382(18):1708–1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Jin Wang, Mengmeng Jiang, Xin Chen, Luis J. Montaner J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts // *Leukoc Biol*. 2020;(3). Doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. Doi: 10.1111/jth.14768.
9. Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Minno M. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies // *J. Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):763–771. Doi: 10.1055/s-0040-1715456.
10. Tan Y, Goh C, Leow A, Tambyah P, Ang A et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature // *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):587–595. Doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
11. Арутюнов Г. П., Козиолова Н. А., Тарловская Е. И. и др. Согласованная позиция экспертов евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза Covid-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 9–19. [Arutyunov GP, Koziolova NA, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Grigorjeva NYu, Dzhunusbekova GA, Malchikova SV, Mitkovskaya NP, Orlova YaA, Petrova MM, Rebrov AP, Sisakyan AS, Skibitsky VV, Sugraliev AB, Fomin IV, Chesnikova AI, Shaposhnik II. The agreed experts' position of the eurasian association of therapists on some new mechanisms of covid-19 pathways: focus on hemostasis, hemotransfusion issues and blood gas exchange. *Cardiology*. 2020;60(5):9–19. (In Russ.)].
12. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys M, De Luca G et al. Tousoulis. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Cardiovasc. Res*. 2021. Sept 16. Doi: 10.1093/cvr/cvab298.
13. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, Micha R, Mozaffarian D. Coronavirus disease 2019 hospitalizations attributable to cardiometabolic conditions in the United States: a comparative risk assessment analysis // *J Am Heart Assoc*. 2021. Doi: 10:e019259.org/10.1161/JAHA.120.019259.
14. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol* 2020;(5):811–818. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
15. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis // *Pol Arch Intern Med*. 2020;(130):304–309. Doi: 10.20452/pamw.15272.
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020;(395):1417–1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
17. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art // *Biosens Bioelectron*. 2021;15(174):112830. Doi: 10.1016/j.bios.2020.112830.
18. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi ML, Pancani S, Semeraro V, Consales G. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *ERJ Open Res*. 2020; 6(2):00260–2020. Doi: 10.1183/23120541.00260-2020.
19. Caldeira D, Rodrigues B, David C, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. The association of influenza infection and vaccine with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of self-controlled case series // *Expert Rev Vaccines*. 2019;(18):1211–1217. Doi: 10.1080/14760584.2019.1690459.
20. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020;(18):844–847. Doi: 10.1111/jth.14768.
21. Al-Ani F, Chegade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review // *J. Thromb Res*. 2020;(192):152–160. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
22. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *J Clin Virol*. 2020;(127):104362. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
23. Badimon L, Robinson EL, Jusic A, Carpusca I, de Windt LJ, Emanuelli C, Ferdinandy P, Gu W, Gyongyosi M, Hackl M, Karaduzovic-Hadziabdic K, Lustrek M, Martelli F, Nham E, Potocnjak I, Satagopam V, Schneider R, Thum T, Devaux Y. Cardiovascular RNA markers and artificial intelligence may improve COVID-19 outcome: position paper from the EU-CardioRNA cost action CA17129 // *Cardiovasc Res* 2021;(117):1823–1840. Doi: 10.1093/cvr/cvab094.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet* 2020;(395):1033–1034. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
25. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res* 2020;(191):145–147. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
26. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hwa J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol* 2020;(7):E575–E582. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
27. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, Heresi GA, Emadi A, Kaymaz C, Jansa P, Reis A, Rashidi A, Taghizadeh A, Rezaeifar P, Moghimi M, Ghodrati S, Mozafari A, Foughmani AA, Tahamtan O, Rafiee E, Abbaspour Z, Khodadadi K, Alamdari G, Boodaghi Y, Rezaei M, Mohammadi MJ, Abbasi M, Movaseghi F, Koohi A, Shakourzad L, Ebrahimi

F, Radvar S, Amoozadeh M, Fereidooni F, Naseari H, Movallied K, Ghorbani O, Ansarin K. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study // *Thromb Res* 2021;(198):135–138. Doi: [org/10.1016/j.thromres.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.001).

28. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, Vadher B, Patel RK, Gee E, Arya R. Post-discharge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19 // *Blood*. 2020;(136):1347–1350. Doi: [10.1182/blood.2020008086](https://doi.org/10.1182/blood.2020008086).

29. McBane R, Roldan V, Niven A, Pruthi R. et. al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic // *J. Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467–2486. Doi: [10.1016/j.jmayocp.2020.08.030](https://doi.org/10.1016/j.jmayocp.2020.08.030).

30. Sivaloganathan H, Ladikou E, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents // *Br J Haematol*. 2020;190(4):E192-E195. Doi: [10.1111/bjh.16968](https://doi.org/10.1111/bjh.16968).

Информация об авторах

Золотовская Ирина Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ», г. Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-0555-4016, e-mail: zolotovskay@list.ru.

Гиматдинова Гелия Рифкатовна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии

и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «СамГМУ», г. Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-7133-1689, e-mail: gimatdinova1995@icloud.com.

Давыдкин Игорь Леонидович – д-р мед. наук, проректор по научной работе, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «СамГМУ», главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, г. Самара, Россия, ORCID: 0000-0003-0645-7645, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

Authors information

Zolotovskaya Irina A. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0000-0002-0555-4016, e-mail: zolotovskay@list.ru.

Gimatdinova Geliya R. – full-time graduate student of the Department of Hospital Therapy with courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Russia, Samara, ORCID: 0000-0002-7133-1689, e-mail: gimatdinova1995@icloud.com.

Davydkin Igor L. – Vice-Rector for Research, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Director of the Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Care of the Russian Ministry of Health, Chief freelance hematologist of the Ministry of Health of the Samara Region, Samara, Russia, ORCID: 0000-0003-0645-7645, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

УДК 616.16-002

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61

Е. Е. ЛАДОЖСКАЯ-ГАПЕЕНКО, К. Н. ХРАПОВ,
Н. Н. ПЕТРИЩЕВ, Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК

Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом

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

Статья поступила в редакцию 04.08.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

Считается, что дисфункция микроциркуляции при сепсисе возникает главным образом в результате повреждения эндотелия инфекционными агентами и провоспалительными цитокинами. Вероятно, механизмы нарушения микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19 и сепсисе могут быть схожими. Однако исследований, при которых изучали нарушения микроциркуляции у пациентов с COVID-19, в настоящее время не так много, и их результаты порой противоречивы. Цель – оценить состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 и развитием бактериального сепсиса с помощью микроскопии ногтевого ложа и лазерной доплеровской флоуметрии. *Материалы и методы.* В отделении реанимации обследованы 16 пациентов с COVID-19, у которых впоследствии диагностирован бактериальный сепсис. Пациентам выполняли витальную капилляроскопию и окклюзионную пробу с использованием лазерной доплеровской флоуметрии. Оценивали среднюю скорость капиллярного кровотока, размер периваскулярной зоны, плотность капилляров, наличие внутрисосудистых агрегатов, прирост амплитуды максимального постокклюзионного кровотока и среднего значения постокклюзионного кровотока относительно исходного. Дополнительно оценивали сывороточную концентрацию проадреномедулина. Исследования выполняли в день поступления и в динамике. *Результаты.* При капилляроскопии у пациентов были выявлены нарушения микроциркуляции в виде снижения линейной скорости капиллярного кровотока (<400 мкм/с), увеличения размера периваскулярной зоны (>100 мкм), циркуляции микроагрегатов, при окклюзионной пробе определялось отсутствие постокклюзионной гиперемии. Присоединение бактериальной инфекции приводило к еще большему усугублению нарушений микроциркуляции: увеличению периваскулярной зоны, прогрессию внутрисосудистой агрегации с исходом в микротромбоз с уменьшением плотности капиллярной сети (по данным капилляроскопии), а также резкому снижению амплитуды максимального прироста кровотока постокклюзионного кровотока при окклюзионной пробе. Также выявлена тенденция к отрицательной корреляции между уровнем сывороточного проадреномедулина и максимального прироста кровотока при окклюзионной пробе. *Заключение.* Присоединение бактериальной инфекции у больных с COVID-19 приводит к значительному усугублению нарушений микроциркуляции с развитием явлений дефицита перфузии и интерстициального отека. Повышенная концентрация проадреномедулина в плазме крови подтверждает концепцию о значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе тяжелого течения COVID-19 и бактериального сепсиса.

Ключевые слова: капилляроскопия, микроциркуляция, сепсис, COVID-19, лазерная доплеровская флоуметрия, окклюзионная проба, дисфункция микроциркуляции

Для цитирования: Ладожская-Гапеевко Е. Е., Храпов К. Н., Петрищев Н. Н., Полушин Ю. С., Шлык И. В. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):52–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61.

UDC 616.16-002

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61

Е. Е. LADOZHSKAYA-GAPEENKO, K. N. KHRAPOV,
N. N. PETRISHCHEV, YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK

Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 and development of bacterial sepsis

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

Received 04.08.21; accepted 05.11.21

Summary

It is believed that microcirculation dysfunction in sepsis primarily caused by damage of the endothelium by infectious agents and pro-inflammatory cytokines. Mechanisms of impaired microcirculation in the severe course of COVID-19 and sepsis likely

to be similar. However, there are few reports studied microcirculation disorders in patients with COVID-19, and their results are sometimes contradictory. *Objective.* To assess the microcirculation of patients with severe Covid-19 and the development of bacterial sepsis using nail bed microscopy and laser Doppler flowmetry. *Materials and methods.* 16 intensive care unit COVID-19 patients subsequently diagnosed with bacterial sepsis were examined. Patients underwent vital capillaroscopy and an occlusive test using laser Doppler flowmetry. The average rate of capillary blood flow, the size of the perivascular zone, the density of capillaries, the presence of intravascular aggregates, the increase in the amplitude of the maximum post-occlusive blood flow and the average value of postocclusive blood flow relative to the initial one were valuated. Additionally, the level of serum proadrenomedullin was evaluated. Studies were performed on the day of admission and in dynamics. *Results.* By the capillaroscopy analysis, microcirculation disorders were detected in the form of a decrease in the linear speed of capillary blood flow ($<400 \mu\text{m/s}$), an extension of the perivascular zone ($>100 \mu\text{m}$), the circulation of microaggregates; the absence of postocclusive hyperemia was determined by an occlusive test. Secondary bacterial infection led to an even greater aggravation of microcirculation disorders: an increase of the perivascular zone, the progression of intravascular aggregation resulting in microthrombosis with a decrease of the density of the capillary network (according to capillaroscopy), as well as a sharp decrease of amplitude maximal increment of blood flow of post-occlusive circulation at the time of an occlusive sample. We also revealed a trend of negative correlation between the level of serum proadrenomedullin and the maximum increase in blood flow during the occlusive test. *Conclusion.* The secondary bacterial infection in patients with COVID-19 leads to a significant aggravation of microcirculation disorders with the development of perfusion deficiency and interstitial edema. The increased plasma proadrenomedullin level supports the concept of the significant role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of severe COVID-10 and bacterial sepsis.

Keywords: capillaroscopy, microcirculation, sepsis, COVID-19, laser Doppler flowmetry, occlusion test, microcirculation disfunction

For citation: Ladozhskaya-Gapeenko E. E., Khrapov K. N., Petrishchev N. N., Polushin Yu. S., Shlyk I. V. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 and development of bacterial sepsis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):52–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61.

Введение

Нарушение микроциркуляции считается ключевым патофизиологическим процессом как в развитии бактериального сепсиса, так и при тяжелом течении коронавирусной инфекции (COVID-19) [1–4].

При тяжелом сепсисе и септическом шоке микроциркуляторные нарушения могут возникнуть в результате дисфункции эндотелия вследствие его повреждения инфекционными агентами и воспалительными медиаторами с последующим развитием повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию, гемореологических нарушений, увеличения проницаемости сосудистой стенки [5]. В последние два десятилетия стали доступны методы диагностики микроциркуляции у постели больного (в первую очередь, портативная видеомикроскопия), позволяющие оценивать состояние микроциркуляторного русла, что открыло возможность новой области мониторинга функционального состояния микрогемодинамики. Использование прижизненной микроскопии и экспериментальных моделей сепсиса продемонстрировали наличие таких микроциркуляторных нарушений, как снижение скорости микрокровотока, увеличение неоднородности регионарной перфузии, снижение плотности перфузируемых капилляров и др. [1, 5–8].

Нарушения микроциркуляции, выявляемые с помощью современных методов, такие как снижение функциональной плотности капилляров и повышенная неоднородность кровотока, наблюдаются уже на ранних стадиях системного воспалительного ответа на инфекцию и имеют прогностическое значение при сепсисе [9]. Известно, что изменения показателей системной гемодинамики при сепсисе не всегда коррелируют с параметрами микроциркуляции [1]. Следовательно, стандартные методы гемодинамического мониторинга, используемые в клинической практике, при стабильной гемодинамике не обнаружат микроциркуляторных расстройств. В этой связи мониторинг микроциркуляции может стать

эффективным инструментом для ранней диагностики целенаправленной терапии, а также может потенциально снизить уровень смертности у этих больных в критическом состоянии [10–13].

Кроме того, в последние годы все чаще внимание исследователей привлекают биомаркеры сепсиса. Одним из них является проадреномедуллин (РАМР)-N-20-концевой пептид, вырабатываемый, в том числе, в эндотелии и гладкомышечных клетках. Он является стабильным продуктом деградации адренормедулина. Биологические действия адренормедулина и проадренормедулина, по-видимому, скоординированы, чтобы способствовать снижению сосудистого тонуса [14–16].

Существует немало работ, согласно которым, повышение уровня проадренормедулина ассоциировано с бактериальным сепсисом и септическим шоком. Кроме того, повышение уровня этого маркера достоверно ассоциируется с большим риском смерти при сепсисе. Также есть данные, что концентрация проадренормедулина увеличивается пропорционально тяжести бактериальной пневмонии, а также он повышен у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [1].

Данные о роли проадренормедулина и адренормедулина при вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19, пока еще освещены недостаточно.

Результаты современных исследований у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2, включая гистопатологические, подтверждают ведущую роль повреждения эндотелиальных клеток в сосудистой дисфункции, микротромбозе и воспалении. Гистопатологические исследования подтвердили прямое повреждение эндотелия вирусной инфекцией с развитием диффузного эндотелиита, а также микро- и макрососудистых тромбозов как в венозном, так и в артериальном русле. Риск возникновения венозных тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в виде тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии

Сопутствующие хронические заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID-19

Table 1

Background diseases of patients with severe COVID-19

Сопутствующее заболевание	Число больных, n
Артериальная гипертензия	13
Ишемическая болезнь сердца	6
Сахарный диабет	4
Хроническая сердечная недостаточность	3
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Ожирение	6
Сочетанная патология	11
Без сопутствующей патологии	1

при повышенном уровне D-димера и активацией коагуляции очень высок. Провоспалительный цитокиновый шторм с повышенным уровнем интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α и т. д., также способствует развитию эндотелиальной дисфункции и рекрутингу лейкоцитов в микрососудах. Эндотелиит, вызванный COVID-19, может быть патогенетическим фактором системного нарушения микроциркуляторной функции в различных органах [2]. Исследований, в которых изучали нарушения микроциркуляции у пациентов с COVID-19 с помощью прикроватных методов, в настоящее время не так много, причем их результаты порой противоречивы, микроскопические признаки развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19 могут быть не столь ярко выражены, как при тяжелом бактериальном сепсисе и септическом шоке [18, 19]. Хотя подразумевается, что механизмы нарушения микроциркуляции при бактериальном сепсисе и тяжелом течении COVID-19 могут быть схожими.

Цель исследования – оценить состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 и развитием бактериального сепсиса с помощью микроскопии ногтевого ложа и лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы исследования

Исследование состояния микроциркуляции у пациентов отделения реанимации продолжалось в течение 3 месяцев, однако в представленную работу включена только небольшая часть пациентов с неблагоприятным исходом, у которых в процессе лечения развился бактериальный сепсис: всего 16 человек (14 мужчин и 2 женщины) с тяжелым течением COVID-19, поступивших в отделение реанимации в связи с прогрессированием признаков дыхательной недостаточности. Средний возраст пациентов составил $53.44 \pm 6,2$ года, у большинства пациентов была документирована сопутствующая хроническая патология (табл. 1).

При поступлении пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оценивали следующие лабораторные показатели: фибриноген (г/л), D-димер (нг/мл), С-реактивный белок (мг/л), уровень

прокальцитонина и др. У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, кроме того, всем больным выполняли компьютерную томографию легких.

Показанием для перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии являлась прогрессирующая острая дыхательная недостаточность (ОДН). В момент поступления пациентам была продолжена респираторная терапия в соответствии с тяжестью гипоксемии. Для достижения целевых показаний оксигенации ($SpO_2 = 90-93\%$), в зависимости от тяжести состояния и эффекта, проводили инсуффляцию кислорода через лицевую маску с потоком 10–15 л/мин, высокопоточную вентиляцию легких с потоком 30–60 л/мин, а также использовали неинвазивную вентиляцию легких через лицевую маску. В случае неэффективности неинвазивных методов респираторной поддержки выполняли интубацию трахеи и инициировали инвазивную вентиляцию легких. Пациентов, которым инициировали инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при поступлении в ОРИТ, в исследование не включали.

В исследование также не включали пациентов с проявлениями синдрома мультиорганной дисфункции (нарушение сознания, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность); никто из пациентов, включенных в исследование, не получал адреномиметической поддержки при поступлении в ОРИТ. Также критерием исключения было наличие признаков бактериальной инфекции в момент поступления в отделение реанимации (проводили оценку уровня прокальцитонина). Кроме того, в исследование не включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов и хронической почечной недостаточностью, требующей проведение диализа. Для констатации присоединения системной бактериальной инфекции регулярно оценивали уровень прокальцитонина (пороговое значение >2 нг/мл). Все пациенты получали терапию согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностики и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Исследование функционального состояния микроциркуляторного русла проводили в день поступления



Рис. 1. Нормальная микроскопическая картина капиллярного русла ногтевого ложа кисти (а); микроскопическая картина капиллярной сети ногтевого ложа кисти у пациента с COVID-19 без системной бактериальной инфекции. Преобладание извитых форм капилляров, наличие внутрисосудистой агрегации (б); микроскопическая картина капиллярного русла ногтевого ложа кисти у пациента с COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом: наличие участков капиллярного стаза и аваскулярных зон, движение крови в капиллярах отсутствует, выраженный отек интерстиция (в)

Fig. 1. A normal microscopic picture of the microvessels of the hand nail bed (a); microscopic picture of the capillary network of the hand nail bed in a patient with COVID-19 without systemic bacterial infection. The predominance of tortuous capillaries, the presence of intravascular aggregation (b); microscopic picture of the microvessels of the hand nail bed in a patient with COVID-19, complicated by bacterial sepsis: the presence of areas of capillary stasis and avascular zones, there is no movement of blood in the capillaries, pronounced edema of the interstitium (b)

в ОРИТ (I этап исследования), на 3–5-е сутки пребывания в ОРИТ, на фоне проведения неинвазивной респираторной поддержки и при отсутствии признаков бактериальной инфекции (II этап), на 3 сутки пребывания на инвазивной вентиляции легких (III этап) и на 7-е сутки ИВЛ (IV этап).

Всем пациентам выполняли витальную капилляроскопию ногтевого ложа пальцев кисти. Видеомикроскопическое исследование осуществляли при помощи электронного капилляроскопа ЦАВ С-01 (ЗАО «Анализ Вещств»), оснащенного программным обеспечением, позволяющим проводить измерения морфометрических и скоростных параметров капиллярного русла. Оценивали следующие показатели: линейную плотность капиллярной сети (на 1 мм длины краевой зоны в норме 8–10 капилляров), размер периваскулярной зоны (в норме до 100 мкм), процент капилляров визуализируемого поля, содержащих постоянно циркулирующие агрегаты (в норме за 10 с может наблюдаться 1–2 агрегата), среднюю линейную скорость в капилляре (в норме 500–1000 мкм/с). Оценку средней линейной скорости кровотока проводили в пяти капиллярах с наибольшей скоростью в рамках визуализируемого поля. Кроме того, оценивали следующие качественные показатели: преимущественная форма капиллярных петель, наличие аваскулярных зон и явлений стаза.

Одновременно с микроскопией всем пациентам выполняли окклюзионную пробу с применением метода лазерной доплеровской флоуметрии. Лазерную доплеровскую флоуметрию выполняли при помощи полиграфа Biopac Systems, Inc, MP-150 (USA) с накожным лазерным доплеровским датчиком TSD 140. Окклюзионную (манжеточную) пробу проводили с использованием манжеты тонометра, лазерный накожный датчик устанавливали на ладонной поверхности среднего пальца кисти. Исходно регистрировали базовый микрокровоток (измеряется в перфузионных единицах), затем в манжету нагнетали воздух до значения на 30–50 мм рт. ст. выше систо-

лического артериального давления пациента. Далее регистрировали кровоток окклюзии в течение 1 мин, затем быстро сдували манжету и регистрировали постокклюзионный микрокровоток еще в течение 3 мин. Оценивали величину исходного микрокровотока, амплитуду максимального прироста кровотока и среднее значение постокклюзионного кровотока. Считается, что данная проба отражает эндотелийзависимую вазодилатацию в ответ на острую ишемию и является информативной для выявления эндотелиальной дисфункции, проявлениями которой является уменьшение резерва кровотока (максимального прироста) и отсутствие постишемической гиперемии.

Для оценки функционального состояния эндотелия также определяли концентрацию сывороточного проадренomedуллина (ПАДМ). Концентрацию сывороточного ПАДМ измеряли при помощи автоматизированного иммунохимического анализатора Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ MR-proADM KRYPTOR™ на основе технологии TRACE™. Референсные значения, заявленные производителем, – <0,75 нмоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Полученные в ходе исследования результаты были оценены согласно закону нормального распределения в соответствии с критерием Шапиро – Уилка. При нормальном распределении чисел в группе для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Вилкоксона. В зависимости от характера распределения данные представлены в виде (M±SD) или медианы и 10-го и 90-го перцентилей. Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$. Также выполнялся парный корреляционный анализ показателей максимального постокклюзионного прироста кровотока и концентрации проадренomedуллина в плазме крови. Графическая взаимосвязь изображена при помощи поля корреляции.

Динамика показателей капилляроскопии в отделении реанимации

Table 2

Dynamics of capillaroscopy parameters in the intensive care unit

Показатель	День поступления в ОРИТ	3–5-е сутки (без ИВЛ)	3-и сутки на ИВЛ	7-е сутки на ИВЛ
Толщина периваскулярной зоны, мкм	122,3±19,9	137,9±17,8*	188,12±26,3*	267,9±37,1
Линейная скорость капиллярного кровотока, мкм/с	282,1±26,7**	279,3±22,1	294,5±23,3	182,2±24,6**
Число капилляров в 1 мм периваскулярной зоны, шт.	9,52±0,43	9,67±0,71***	6,16±0,77***	5,12±0,58

* – $p < 0,05$ (II–III этапы исследования); ** – $p < 0,05$ (I–IV этапы исследования); *** – $p < 0,05$ (II–III этапы исследования).

Таблица 3

Динамика показателей окклюзионной пробы

Table 3

Dynamics of occlusive sample parameters

Показатель	1-е сутки в ОРИТ	3–5-е сутки (без ИВЛ)	ИВЛ 3-е сутки	ИВЛ 7-е сутки
ПМ _{исх.} (ВПУ)	7,42±0,76*	7,39±2,21	5,82±2,18	3,08±1,13*
ПМ _{окклюзии} (ВПУ)	1,13±0,53*	1,18±0,73	2,94±0,62	4,22±1,76*
ПМ _{тах прирост} (ВПУ)	34,35±2,97*	27,09±4,17	12,32±6,64*	5,82±2,07*
ПМ _{постоккл.} (ВПУ)	6,22±0,81*	6,09±2,43	4,32±2,73*	3,29±1,52*

* – $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При капилляроскопическом исследовании в большинстве случаев выявляли изменения конфигурации капиллярных петель. Качественный анализ микроскопической картины показал, что у 14 (87,5 %) пациентов из 16 больных с тяжелым течением COVID-19 преобладает извитая форма капиллярных петель (рис. 1).

Следующим выявленным микроскопическим признаком нарушения микроциркуляции является замедление скорости капиллярного кровотока. У пациентов, включенных в исследование, уже при поступлении в отделение реанимации на фоне стабильной гемодинамики выявлялось замедление скорости капиллярного кровотока менее 300 мкм/с, при этом показатель существенно не менялся в течение всего периода наблюдения. Присоединение бактериальной инфекции не приводило к значимому снижению линейной скорости капиллярного кровотока. Снижение скорости кровотока наблюдали на последнем этапе (182,2±24,6 мкм/с), когда состояние пациентов оценивали как критическое и, как правило, использовали большие дозы адреномиметиков для поддержания показателей макрогемодинамики.

Также отмечали «мозаичность» капилляроскопической картины, проявляющуюся тем, что лишь в небольшой части капилляров наблюдается однородный кровоток, при этом определяются капилляры с неоднородным замедленным кровотоком и циркулирующими микроагрегатами. Микроагрегаты определяли более чем в 75 % капилляров визуализируемого поля

уже при поступлении в ОРИТ, на последнем этапе это явление носило тотальный характер. В капиллярах с циркулирующими агрегатами закономерно определяли более низкую скорость. В некоторых случаях одновременно определялись капилляры с явлениями маятникообразного движения, стаза и вялого однородного кровотока.

При присоединении бактериальной инфекции нарушения микроциркуляции быстро прогрессировали, развивался отек интерстиция (увеличение периваскулярной зоны) и дефицит перфузии ткани в виде снижения плотности капиллярной сети (табл. 2). Плотность капилляров (число капилляров на 1 мм длины периваскулярной зоны) до присоединения бактериальной инфекции находилась в пределах референсных значений (9,52±0,43 и 9,67±0,71 мкм на I и II этапах соответственно), после инициации ИВЛ в течение первых 3 суток этот показатель снижался и составлял 6,16±0,77. Также при присоединении бактериальной инфекции наблюдалось существенное увеличение размера периваскулярной зоны (вероятно, за счет изменения проницаемости) по сравнению с предыдущими этапами исследования.

У пациентов в критическом состоянии на IV этапе исследования определялась микроскопическая картина грубейших нарушений микроциркуляции в виде выраженного отека интерстиция, появления аваскулярных зон, участков экстравазации, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования тяжести заболевания (рис. 1, в). В терминальном



Рис. 2. Пример ареактивной пробы у больного с тяжелым течением COVID-19 с развившимся бактериальным сепсисом
 Fig. 2. An example of an areactive test in a patient with severe COVID-19 with developed bacterial sepsis

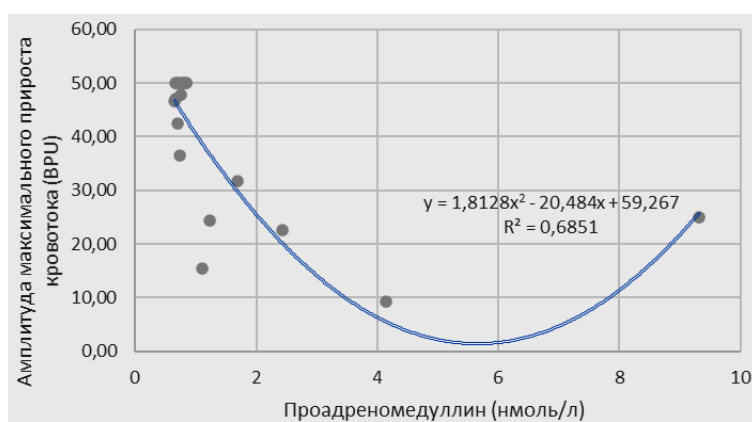


Рис. 3. Корреляция уровня проадреномедуллина и амплитуды максимального постишемического кровотока при выполнении окклюзионной пробы
 Fig. 3. Correlation of proadrenomedullin level and the amplitude of maximum post-ischemic blood flow when performing an occlusive test

состоянии у пациентов определялась картина капиллярного стаза.

При анализе результатов окклюзионной пробы на всех этапах исследования выявлен общий признак – отсутствие постокклюзионной гиперемии, т. е. отсутствие прироста амплитуды среднего показателя микроциркуляции (BPU) постокклюзионного кровотока в ответ на прекращение острой ишемии (табл. 3), что, по-видимому, говорит о тенденции к вазоспазму. В норме среднее значение величины постокклюзионного кровотока должно превышать среднее значение исходного примерно на 25 %.

При присоединении бактериальной инфекции (уровень прокальцитонина >2 нг/мл) отмечали также резкое снижение величины максимального прироста (в норме не менее 300 %), функциональный ответ на окклюзию практически отсутствовал (рис. 2). Как правило, такие изменения наступали после 2–3-х суток пребывания на ИВЛ, вследствие чего можно сделать предположение, что развитие бактериального сепсиса у исследуемых больных имеет связь с проведением инвазивной вентиляции легких.

На различных этапах исследования в 18 случаях одновременно с выполнением окклюзионной пробы

выполнили забор крови для определения уровня проадреномедуллина в плазме. Анализ результатов показал наличие тенденции к отрицательной корреляции между значениями концентрации проадреномедуллина и амплитудой максимального постишемического кровотока (рис. 3).

При этом наиболее высокие значения уровня проадреномедуллина (более 2 нмоль/л) выявлялись у пациентов с септическим шоком, у них также определялась ареактивная окклюзионная проба.

В данном исследовании предполагалось оценить изменения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 до и после присоединения бактериальной инфекции. Считается, что нарушение микроциркуляции вследствие острой эндотелиальной дисфункции (нарушения внутрисосудистого гемостаза, сосудистой проницаемости и регуляции тонуса), как при вирусном, так и при бактериальном поражении, является системным процессом, поэтому нарушения периферической микроциркуляции могут отражать изменения органного кровотока [20, 21].

Одним из главных методов диагностики нарушений микроциркуляции является видеомикроскопия. Для оценки состояния микроциркуляторного русла

у пациентов в критическом состоянии, в том числе с COVID-19, чаще используют сублингвальную микроскопию. С помощью этого метода оценивают показатели микрососудистой плотности (артериолы, вены, капилляры), индекс микрососудистого кровотока (MFI), скорость движения эритроцитов, долю перфузируемых микрососудов, плотность перфузируемых сосудов и др. В представленном исследовании использовали схожую технологию (микроскопия ногтевого ложа), этот метод имеет определенные отличия в интерпретации показателей микрокровотока. Так, например, традиционный подход для расчета индекса микрососудистого кровотока и индекса неоднородности кровотока при применении сублингвального доступа некорректно использовать при проведении микроскопии ногтевого ложа. По этой причине в работе оценивали линейную скорость кровотока по всей длине капиллярного русла (метод позволяет), а среднее значение высчитывали по результатам измерения скорости в пяти капиллярах (с наибольшей скоростью) визуализируемого поля. Следует отметить, что, по данным исследований с использованием сублингвальной микроскопии, линейная скорость кровотока коррелирует со значениями индекса микрососудистого кровотока [22]. В представленной работе диагностику функционального состояния микроциркуляции выполняли методом витальной микроскопии ногтевого ложа пальцев кисти. Данный метод представляется удобным по нескольким причинам. Во-первых, он комфортен для пациентов. Практически все пациенты до момента перевода на ИВЛ находились в ясном сознании: одни из них получали респираторную поддержку в виде инсуффляции кислорода через лицевую маску, другие – неинвазивную вентиляцию легких или высокопоточную оксигенотерапию. В этом случае выполнение сублингвальной микроскопии сопряжено с физическим и психологическим дискомфортом. Во-вторых, витальная капилляроскопия позволяет оценивать изолированно дистальный отдел микроциркуляторного русла (капилляры), ответственный за весь тканевой метаболизм. При этом ориентация дистальных капилляров околоногтевой области является строго горизонтальной, что позволяет более точно оценить линейную скорость капиллярного кровотока.

Известно, что у больных с определенной хронической патологией (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т. д.) конфигурация капилляров кожи может претерпевать существенные структурные изменения в виде перекрута, извития, неравномерного утолщения, образования кустистых форм [23]. В представленном исследовании в большинстве случаев наблюдали преобладание извитых форм капилляров. Полученные данные подтверждают результаты исследований других авторов [23]. Выявленные структурные изменения формы капилляров могут рассматриваться как проявление хронической эндотелиальной дисфункции, что гипотетически могло повышать вероятность тяжелого течения вирусной инфекции и риск неблагоприятного исхода. Наиболее очевидными микроскопическими признаками микроциркуляторной

дисфункции, выявляемыми при поступлении в отделение реанимации (до развития бактериальной инфекции), оказались снижение скорости кровотока и наличие микроагрегатов более чем в 75 % капилляров визуализируемого поля. Кроме того, снижение линейной скорости кровотока оказалось более выраженным у пациентов, которым потребовалось проведение ИВЛ, а также у больных с неблагоприятным исходом при тяжелом течении COVID-19, причем у пациентов с неблагоприятным исходом отмечали снижение этого показателя уже при поступлении в отделение интенсивной терапии на фоне отсутствия выраженных признаков мультиорганной дисфункции [24].

Дополнительно оценивали наличие микроагрегатов в просвете капилляров, поскольку представляется, что этот показатель тесно связан со скоростью микрокровотока. Наличие микроагрегатов в просвете большинства капилляров при отсутствии макродинамических нарушений, возможно, является особенностью развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Сладжирование обнаруживали почти у 80 % госпитализированных пациентов с COVID-19, кроме того, патологическую внутрисосудистую агрегацию эритроцитов наблюдали и у рековалесцентов [25].

Следует отметить, что результаты пока еще немногочисленных исследований микроциркуляции у пациентов с COVID-19 достаточно противоречивы. В основном представлены результаты исследований с использованием сублингвальной микроскопии. В одной из работ [26] авторы акцентируют внимание на снижении у больных с COVID-19 плотности сосудов мелкого калибра (капилляров) и толщины гликокаликса, причем более выраженные изменения были выявлены у пациентов, которым проводили ИВЛ. Другие авторы [27] отмечают нормальные значения общей микрососудистой плотности на фоне снижения количества перфузируемых микрососудов и снижения скорости кровотока. E. Damiani et al. [28] также отмечали снижение плотности перфузируемых сосудов у больных с тяжелым течением COVID-19, однако среднее значение этого показателя оставалось в пределах нормальных значений.

Совершенно иные результаты получили авторы [18], которые сравнивали показатели микроциркуляции в группах пациентов с COVID-19 в стабильно тяжелом и критическом состоянии. У пациентов в критическом состоянии были выявлены более высокая скорость микрокровотока и более высокая плотность микрососудов. Авторы подчеркивают, что такая микроскопическая картина существенно отличается от той, которая обычно наблюдается при тяжелом бактериальном сепсисе (снижение скорости кровотока (MFI), уменьшение плотности перфузируемых микрососудов). Кроме того, авторы обращают внимание на высокий риск развития выраженной мультиорганной дисфункции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом, в сравнении с пациентами без бактериальной инфекции.

Исследований микроциркуляции при бактериальном сепсисе выполнено достаточно много. Как правило,

у пациентов с сепсисом наблюдается снижение плотности перфузируемых капилляров и линейной скорости микрокровотока, а также повышенная неоднородность кровотока по сравнению со здоровыми людьми. Так, например, используя метод спектральной визуализации с ортогональной поляризацией, D. De Backer et al. [29] оценили сублингвальную микроциркуляцию у 50 пациентов с тяжелым сепсисом, а также у здоровых добровольцев и у неинфицированных пациентов в отделении интенсивной терапии. Исследователи наблюдали значительное снижение плотности сосудов и, что более важно, уменьшение доли перфузируемых мелких сосудов (<20 мкм), в основном капилляров: 90 % в группе контроля и 48 % у септических пациентов. Это уменьшение доли хорошо перфузируемых мелких сосудов произошло из-за комбинированного увеличения неперфузированных капилляров и капилляров с периодической перфузией. Кроме того, неоднородность между областями, удаленными на несколько микрон, также была увеличена. Эти результаты были подтверждены другими исследователями. Микроскопические изменения могут наблюдаться в раннем периоде сепсиса, а также в течение нескольких часов после поступления в стационар [9, 30].

Признаки нарушения микроциркуляции были более выраженными у умерших пациентов по сравнению с выжившими [3, 29, 30].

Кроме того, выявляемые нарушения микроциркуляции быстро разрешались в ответ на терапию (у выживших), но сохранялись у пациентов, умерших от острой недостаточности кровообращения или полиорганной недостаточности [3].

Изменения в микроваскулярной перфузии в течение 1-го дня интенсивной терапии оказались более тесно связаны с исходом, чем изменения сердечного выброса, артериального давления или SvO₂ [3]. S. Trzeciak et al. [9] показали, что раннее улучшение перфузии микрососудов в ответ на целенаправленную терапию было связано с улучшением функции органов.

Заключение

Таким образом, на основании данных литературы можно сделать вывод, что изменения микроциркуляции при бактериальном сепсисе изучены более детально, и складывается впечатление, что эти нарушения более выражены по сравнению с теми, которые наблюдали у пациентов с COVID-19. В проспективном исследовании, в котором проводили сравнение показателей у больных с тяжелым течением COVID-19 без сепсиса и у пациентов с септическим шоком (без COVID-19), микроциркуляторный индекс оказался ниже во 2-й группе, что можно трактовать как более выраженные проявления эндотелиальной дисфункции у больных с бактериальным повреждением [19]. При таком формировании групп пациентов сравнивать нарушения микроциркуляции вследствие бактериального и вирусного повреждения достаточно сложно, поскольку эти нарушения имеют многофакторное происхождение и значительно усугубляются после инициации инвазивной ИВЛ, т. е. при наиболее тяжелом варианте течения коронавирусной инфекции. Целью работы было не столько

сравнить проявления эндотелиальной дисфункции при вирусной и бактериальной инфекции, сколько оценить изменения микроциркуляции при развитии сепсиса у пациентов с COVID-19.

Помимо микроскопических изменений, важнейшим проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение регуляции микрокровотока. Современные методы функциональной диагностики позволяют выявлять и проводить оценку нарушений вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки. Для оценки сохранности регуляции сосудистого тонуса в работе использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии и проводили окклюзионную пробу. Считается, что этот метод может быть достаточно информативным для оценки поток-индуцированной и постишемической гиперемии и, соответственно, для выявления признаков дисфункции эндотелия [31].

Нарушение регуляции микрокровотока диагностировали уже при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии, что проявлялось уменьшением постокклюзионного прироста микрокровотока (отсутствие постишемической гиперемии), в некоторых случаях наблюдали вазоспастическую реакцию в ответ на острую ишемию. Присоединение бактериальной инфекции сопровождалось резким уменьшением показателя максимального прироста кровотока после окклюзии или его полным отсутствием (ареактивная проба).

Степень нарушений регуляции микрокровотока может иметь важное прогностическое значение. Так, например, использование теста окклюзии сосудов в сочетании с измерениями с помощью метода спектроскопии в ближней инфракрасной области (NIRS) в нескольких исследованиях показало, что выраженные нарушения микрососудистой регуляции связаны с высоким риском развития мультиорганной дисфункции и неблагоприятным исходом заболевания [32–35].

Таким образом, наиболее характерными признаками микроциркуляторной дисфункции при тяжелом течении COVID-19 являются снижение линейной скорости капиллярного кровотока (<400 мкм/с), увеличение размера периваскулярной зоны более (>100 мкм), циркуляция микроагрегатов, отсутствие постокклюзионной гиперемии при проведении функциональной пробы. Выявленные нарушения микроциркуляции, вероятно, носят системный характер и укладываются в понятие «эндотелиальной дисфункции» (нарушение регуляции тонуса с преобладанием вазоконстрикции, увеличение сосудистой проницаемости, активация внутрисосудистой агрегации) и являются аналогичными нарушениям при сепсисе. Присоединение бактериальной инфекции у больных с COVID-19 приводило к значительному усугублению нарушений микроциркуляции: еще большему увеличению периваскулярной зоны, прогрессии внутрисосудистой агрегации с исходом в стаз с уменьшением плотности капиллярной сети, а также резкому нарушению вазомоторной функции эндотелия.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

Литература / References

1. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis // *J Clin Invest*. 1994;(94):2077–2083.
2. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit Care*. 2020;24(1):353. Doi: 10.1186/s13054-020-03062-7; PMID: 32546188; PMCID: PMC7296907.
3. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock // *Crit Care Med*. 2004;(32):1825–1831.
4. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis // *Crit Care*. 2005;9(Suppl 4):S9–12.
5. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4: S13–S19, 2005. 60.
6. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide // *Crit Care*. 2003;(7):359–373.
7. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation // *Crit Care*. 2015;(19 (Suppl. 3)):S8.
8. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1526–15230.
9. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007;(49):88–98.
10. Bateman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis // *Crit Care*. 2005;(9(Suppl 4)):S27–S32.
11. Harrois A, Dupic L, Duranteau J: Targeting the microcirculation in resuscitation of acutely unwell patients // *Curr Opin Crit Care*. 2011;(17):303–307.
12. Nencioni A, Trzeciak S, Shapiro NI: The microcirculation as a diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Intern Emerg Med*. 2009;(4):413–418.
13. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators: Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials // *Acad Emerg Med*. 2008;(15):399–413.
14. Brell B, Temmesfeld-Wollbrück B, Altschneider I, et al. Adrenomedullin reduces Staphylococcus aureus alpha-toxin-induced rat ileum microcirculatory damage // *Crit Care Med*. 2005;(33):819–826.
15. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides // *Peptides*. 2001;(22):1693–1711.
16. Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions // *Microsc Res Tech*. 2002;(57):3–13.
17. Piccioni A., Saviano A., Cicchinelli S., Valletta F., et al. Proadrenomedullin in Sepsis and Septic Shock: A Role in the Emergency Department // *Francesco Franceschi Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):920. Doi: 10.3390/medicina57090920.
18. Abou-Arab O., Beyls C., Khalipha A. Microvascular flow alterations in critically ill Covid-19 patients: A prospective study // *PLoS One*. 2021;16(2):e0246636. Doi: 10.1371/journal.pone.0246636; PMID: 33556081; PMCID: PMC7870020.
19. Hutchings S.D., Watchorn J., Trovato F. et al. Microcirculatory, Endothelial, and Inflammatory Responses in Critically Ill Patients With Covid-19 Are Distinct From Those Seen in Septic Shock: A Case Control Study // *Shock*. 2021; 55(6):752–758. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001672. PMID: 33021572.
20. Dubin A, Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G. Monitoring Microcirculation: Utility and Barriers – A Point-of-View Review // *Vasc Health Risk Manag*. 2020;(16):577–589. Doi: 10.2147/VHRM.S242635; PMID: 33408477; PMCID: PMC7780856.
21. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(1):H24–35. Doi: 10.1152/ajpheart.00034.2016; PMID: 27106039.
22. Pozo MO, Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. Comparison of different methods for the calculation of the microvascular flow index // *Crit Care Res Pract*. 2012;(2012):102483. Doi: 10.1155/2012/102483; PMID: 22593824; PMCID: PMC3347715.
23. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская, А. А. Щендрыгина // *Кардиология и сердечно-сосудистая хир*. 2012. – Т. 5, № 2. С. 49–56. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaia Iu.A., Shchendrygina A.A. Structural And Functional Changes In Capillary Microcirculation In Patients With Cardiovascular Diseases (Arterial Hypertension, Coronary Heart Disease, Chronic Heart Failure) Observed During Computer Videocapillaroscopy // *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(2):49–56. (In Russ.)].
24. Ладожская-Гапеевко Е. Е., Храпов К. Н., Полушин Ю. С. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7–19. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Polushin YuS, Shlyk IV, Petrishchev NN, Vartanova IV. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 // *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(4):7–19. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.
25. Natalello G, De Luca G, Gigante L, Campochiaro C, De Lorenzis E, Verardi L, Paglionico A, Petricca L, Martone AM, Calvisi S, Ripa M, Cavalli G, Della-Torre E, Tresoldi M, Landi F, Bosello SL, Gremese E, Dagna L. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement // *Microvasc Res*. 2021;(133):104071. Doi: 10.1016/j.mvr.2020.104071; PMID: 32949574; PMCID: PMC7494493.
26. Rovas A., Osiaevi I, Buscher K et al. Microvascular dysfunction in Covid-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis*. 2021;24(1):145–157. Doi: 10.1007/s10456-020-09753-7; PMID: 33058027; PMCID: PMC7556767.
27. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe Covid-19 pneumonia // *J Crit Care*. 2021;(61):73–75. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. PMID: 33096349; PMCID: PMC7568145.
28. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E et al. Microvascular alterations in patients with SARS-COV-2 severe pneumonia // *Ann. Intensive Care*. 2020;(10):60. Doi: 10.1186/s13613-020-00680-w.
29. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):98–104. Doi: 10.1164/rccm.200109-016oc; PMID: 12091178.

30. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearce RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis // *Shock*. 2010;(33):387–391.

31. Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, et al. S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction // *Curr Pharm Des*. 2008;14(35):3715–3722. Doi: 10.2174/138161208786898761; PMID: 19128224.

32. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, Pinto G. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phasemodulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock // *Intensive Care Med*. 2005;(31):1661–1668.

33. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M (2006) Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients // *Intensive Care Med*. 2006;(32):87–92.

34. Draisma A, Bemelmans R, van der Hoeven JG, Spronk P, Pickkers P. Microcirculation and vascular reactivity during endotoxemia and endotoxin tolerance in humans // *Shock*. 2009;(31):581–585.

35. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, Arnold RC, Rizuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis // *Intensive Care Med*. 2008;(34):2210–2217.

Информация об авторах

Ладожская-Гапеенко Екатерина Евгеньевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, младший научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ulfkote@mail.ru.

Храпов Кирилл Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: khrapov.kirill@mail.ru.

Полушин Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель научно-клинического

центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: polushin1@gmail.com.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Шлык Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, зам. руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, зам. главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irina_shlyk@mail.ru.

Authors information

Ladozhskaya-Gapeenko Ekaterina E. – anesthesiologist of Anesthesiology and Intensive Care Unit № 2, Junior Researcher of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ulfkote@mail.ru.

Khrapov Kirill N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Chief Researcher of Anesthesiology Department of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: khrapov.kirill@mail.ru.

Polushin Yury S. – Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: polushin1@gmail.com.

Petrishchev Nikolay N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine of Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Shlyk Irina V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of University Clinic in Anesthesiology and Intensive Care, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irina_shlyk@mail.ru.

УДК 616-005;616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-62-69

Л. В. МЕЗЕНЦЕВА¹, Е. Н. ДУДНИК², Е. В. НИКЕНИНА^{1, 2},
М. А. ЗАПАРА², В. Г. САМАРЦЕВА², И. Р. ХУСАИНОВ²**Корреляционно-спектральный анализ изменений показателей микроциркуляции симметричных областей головы человека в условиях кратковременных гипоксических воздействий**¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина», Москва, Россия
125315, Россия, Москва, Балтийская ул., д. 8² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.08.21 г.; принята к печати 12.11.21 г.

Резюме

Цель – изучение влияния кратковременных гипоксических воздействий на корреляционные взаимосвязи между показателями микроциркуляции (МЦР) симметричных областей головы человека. *Материалы и методы.* Показатели МЦР у 10 здоровых добровольцев мужского пола определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Кратковременное гипоксическое воздействие осуществляли по методике гипоксического теста на установке ReOxy Cardio (S. A. Aimediq). Оценивали статистические показатели перфузии левой и правой сторон измерения, нейрогенный, миогенный, дыхательный и сердечный компоненты сосудистого тонуса, а также корреляционные взаимосвязи между ними в исходном состоянии и после гипоксических воздействий. *Результаты.* Обнаружена специфичность перестроенных процессов в системе регионарного кровообращения под воздействием гипоксических нагрузок, связанная с наличием функциональной асимметрии корреляционных взаимосвязей между различными составляющими тонуса сосудов симметричных областей головы. Установлено наличие сильной корреляционной взаимосвязи между исходными значениями перфузии слева и справа, которая ослабевает под влиянием гипоксических нагрузок. Изменения перфузии симметричных височных областей головы под влиянием гипоксических нагрузок коррелируют отрицательно с исходными значениями перфузии как одноименной, так и противоположной стороны измерения. *Выводы.* Под влиянием кратковременной гипоксической нагрузки в системе МЦР происходит перераспределение баланса между регуляторными влияниями различных компонент сосудистого тонуса симметричных областей головы с целью поддержания устойчивого функционирования целостной системы МЦР.

Ключевые слова: кратковременное гипоксическое воздействие, микроциркуляция, асимметрия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Мезенцева Л. В., Дудник Е. Н., Никенина Е. В., Запара М. А., Самарцева В. Г., Хусаинов И. Р. Корреляционно-спектральный анализ изменений показателей микроциркуляции симметричных областей головы человека в условиях кратковременных гипоксических воздействий. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):62–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-62-69.

UDC 616-005;616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-62-69

L. V. MEZENTSEVA¹, E. N. DUDNIK², E. V. NIKENINA^{1, 2},
M. A. ZAPARA², V. G. SAMARTSEVA², I. R. KHUSAINOV²
Correlation and spectral analysis of microcirculatory changes in symmetric areas of human head in short-term hypoxic exposure¹ P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia
8, Baltiyskaya str., Moscow, Russia, 125315² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia
8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119991
E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Received 31.08.21; accepted 12.11.21

Summary

Purpose. To study the effect of short-term hypoxic exposure on correlation between microcirculatory parameters (MCR) of symmetric areas of the human head. *Materials and methods.* MCR parameters of 10 healthy male volunteer were measured by laser Doppler flowmetry method. Short-term hypoxic exposure was produced according to the hypoxic test method using the ReOxy Cardio unit (S. A. Aimediq). We assessed the perfusion metrics left and right areas of interest, neurogenic, myogenic,

respiratory and cardiac contributors to vascular tone and correlations between baseline parameters and after hypoxic exposure. *Results.* We revealed the specificity of regional circulation system rearranging induced by hypoxic load. The specificity is caused by functional asymmetry of correlations between different vascular tone contributors in symmetrical head areas. Strong correlation declining under the hypoxic loads between baseline perfusion on left/right was found. The perfusion changes of symmetrical temporal areas under the hypoxic loads correlate negatively with the baseline perfusion of both the same and the opposite side. *Conclusion.* Short-term hypoxic load rearranges the balance of different vascular tone contributors regulatory role in MCR of symmetric head areas to maintain the sustainable activity of the whole MRC.

Keywords: short-term hypoxic exposure, microcirculation, asymmetry, laser Doppler flowmetry

For citation: Mezentseva L. V., Dudnik E. N., Nikenina E. V., Zapara M. A., Samartseva V. G., Khusainov I. R. Correlation and spectral analysis of microcirculatory changes in symmetric areas of human head in short-term hypoxic exposure. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):62–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-62-69.

Введение

Проблема устойчивости организма человека к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, приводящих к снижению адаптационных возможностей организма и развитию гипоксических состояний [1, 2], является особенно актуальной для современного человека. Поскольку обеспечение кислородом органов и тканей достигается регуляторными механизмами, лежащими в основе функционирования системы МЦР, то при гипоксии именно система МЦР играет важную роль в компенсаторных процессах адаптации и поддержания устойчивого кровоснабжения органов и тканей [3–5]. Ранее было установлено, что в механизмах регуляции колебательных процессов перфузии в различных органах и тканях человека и животных важную роль играет лево-правосторонний баланс показателей МЦР симметричных областей [6–10]. Поэтому **целью** работы явилось изучение корреляционных взаимосвязей между показателями МЦР симметричных областей головы человека в условиях кратковременного гипоксического воздействия.

Материалы и методы исследования

Показатели МЦР у 10 здоровых добровольцев мужского пола (возраст 18–20 лет) определяли методом ЛДФ [11] с помощью прибора «ЛАКК-02» НПП «ЛАЗМА» (двухканальный). Датчики ЛДФ-сигнала фиксировали на наружной поверхности симметричных височных областей головы, расположенных на 1 см латеральнее волосяного покрова. Кратковременное гипоксическое воздействие осуществляли по методике гипоксического теста на установке ReOxy Cardio (S. A. Aimatediq, Люксембург) со встроенным пульсоксиметрическим датчиком (Masimo Rad-5, США). На лице обследуемого фиксировали плотноприлегающую ротоносовую маску, палец помещали в пульсоксиметрический датчик и предлагали спокойно дышать через маску в течение до 10 мин. Тест производился в покое, в положении сидя, на протяжении всего теста мониторируют величину насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), при этом автоматически фиксировали индивидуальные значения минимального уровня SpO_2 и максимальной ЧСС. Концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе составляла 11 %. Во время гипоксического теста проводилось измерение времени снижения SpO_2 с исходного уровня (96–99 %) до 80 % (время десатурации, в секундах). Критериями прекращения

«гипоксической фазы» теста служили снижение значения SpO_2 до 80 % и ниже, либо истечение 9 мин дыхания гипоксической газовой смесью. Отсчет времени производился встроенным в прибор электронным секундомером автоматически. Дополнительным критерием прекращения гипоксической фазы теста являлась выраженная тахикардия (устойчивое повышение значений ЧСС на 30 % и выше от исходного уровня).

Синхронные записи ЛДФ-сигнала симметричных височных областей головы проведены с частотой 20 Гц в течение 3 мин с интервалом отсчетов 0,05 с в исходном состоянии (до тестирования на гипоксию) и сразу после гипоксического воздействия. Для каждого фрагмента записи оценивали среднее значение перфузии (ПМ) и методом вейвлет-анализа рассчитывали показатели амплитудно-частотного спектра колебаний, отражающих выраженность различных составляющих спектра: нейрогенного Н (0,02–0,06 Гц), миогенного М (0,06–0,15 Гц), дыхательного Д (0,15–0,4 Гц) и сердечного С (0,4–1,6 Гц) [12, 13]. Для этой цели использовали программное обеспечение, прилагаемое к ЛДФ-анализатору.

Далее проводили корреляционный анализ сопряженности между изменениями всех показателей МЦР левой и правой сторон измерения. Степень сопряженности между признаками оценивали методами параметрической статистики по величине коэффициента корреляции Пирсона (r). Принималось, что при $|r| < 0,3$ степень связи практически отсутствует; при $0,3 < |r| < 0,6$ имеет место умеренная степень связи, при $0,6 < |r| < 1$ – сильная степень связи. Расчеты коэффициентов корреляции и их уровней значимости проводили с помощью программного обеспечения, входящего в пакеты прикладных программ «Excel for Windows» и «Statistica» (v. 6.0). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что кратковременная гипоксическая нагрузка вызывает изменения показателей МЦР как правой, так и левой сторон наблюдения, причем эти изменения отличаются большей индивидуальностью у разных испытуемых. Это можно видеть на рис. 1, где показаны примеры различных реакций на кратковременную гипоксическую нагрузку у разных испытуемых. Можно видеть, что у испытуемого 1 (рис. 1, а) в ответ на воздействие величина перфузии слева уменьшается ($\Delta ПМ_{лев} < 0$),

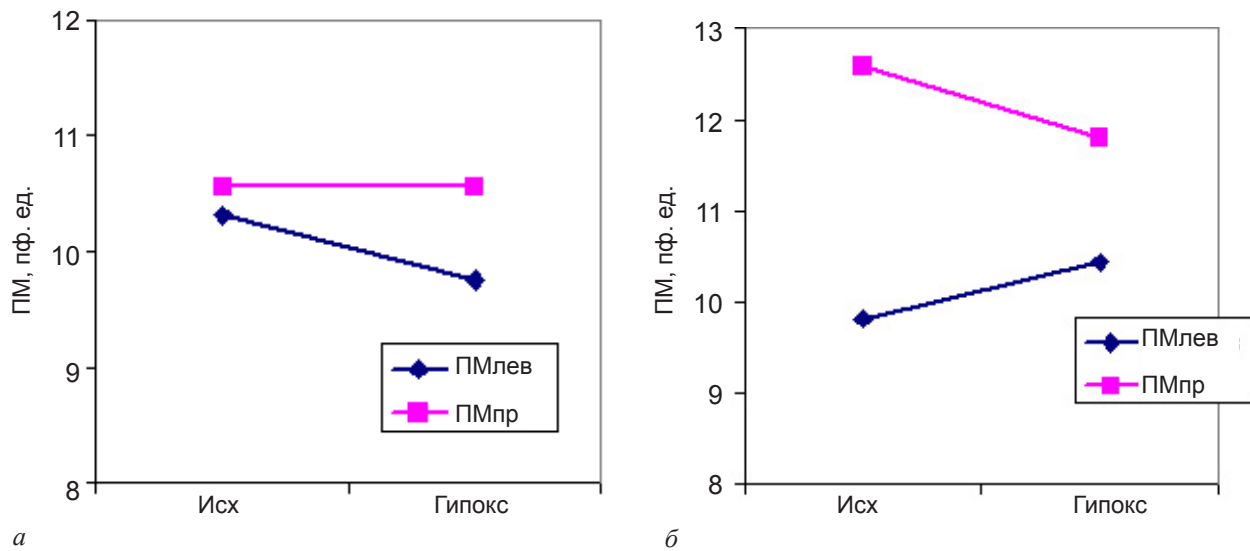


Рис. 1. Различные типы реакции на кратковременную гипоксическую нагрузку: а (исп. 1) – $\Delta\text{ПМлев}<0, \Delta\text{ПМпр}=0$; б (исп. 2) – $\Delta\text{ПМлев}>0, \Delta\text{ПМпр}<0$

Fig. 1. Different types of reactions to short-term hypoxic exposure: а (sub. 1) – $\Delta\text{ПМлев}<0, \Delta\text{ПМпр}=0$; б (sub. 2) – $\Delta\text{ПМлев}>0, \Delta\text{ПМпр}<0$

а величина перфузии справа не изменяется. В то время как у испытуемого 2 (рис. 1, б) в ответ на гипоксическую нагрузку величина перфузии слева возрастает ($\Delta\text{ПМлев}>0$), а величина перфузии справа уменьшается ($\Delta\text{ПМпр}<0$). Дальнейший анализ был направлен на оценку распределения испытуемых по индивидуальным типам реакций на кратковременную гипоксическую нагрузку: 1) $\{\Delta\text{ПМлев}>0, \Delta\text{ПМпр}>0\}$; 2) $\{\Delta\text{ПМлев}>0, \Delta\text{ПМпр}<0\}$; 3) $\{\Delta\text{ПМлев}<0, \Delta\text{ПМпр}<0\}$; 4) $\{\Delta\text{ПМлев}<0, \Delta\text{ПМпр}>0\}$. Результаты анализа показаны на рис.2, где можно видеть, что наиболее вероятным типом реакций было увеличение величины перфузии как справа, так и слева $\{\Delta\text{ПМлев}>0, \Delta\text{ПМпр}>0\}$. Этот тип реакций наблюдался у 50 % испытуемых. На 2-м месте по степени распространенности были противоположно направленные реакции $\{\Delta\text{ПМлев}>0, \Delta\text{ПМпр}<0\}$. Этот тип реакций наблюдался у 30 % испытуемых. На 3-м месте были реакции с одновременным уменьшением величины перфузии как справа, так и слева $\{\Delta\text{ПМлев}<0, \Delta\text{ПМпр}<0\}$. Этот тип реакций наблюдался у 20 % испытуемых. И, наконец, 4-й тип реакций $\{\Delta\text{ПМлев}<0, \Delta\text{ПМпр}>0\}$ не наблюдался ни у одного испытуемого.

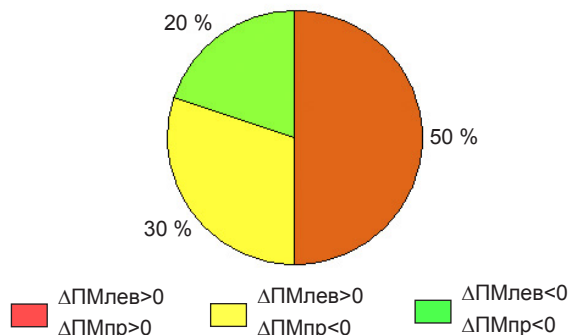


Рис. 2. Процентное распределение испытуемых по типам реакций на кратковременную гипоксическую нагрузку

Fig. 2. The percentage distribution of subjects by type of reactions to short hypoxic load

Таким образом, результаты исследований выявили особенности индивидуальных реакций показателей МЦР на кратковременную гипоксическую нагрузку, характеризующуюся выраженной лево-правосторонней асимметрией этих реакций. Дальнейший статистический анализ показал, что усреднение этих показателей у всех испытуемых не позволяет выявить особенности реакций на кратковременные гипоксические воздействия. Среднее исходное значение перфузии слева было $\text{ПМлев(исх)}=9,44\pm0,54$ пф. ед., а после гипоксии $\text{ПМлев(гип)}=10,55\pm0,60$. Тенденция к повышению есть, но изменения не были статистически значимыми. Для средних значений показателей МЦР справа статистически значимых изменений также не выявлено: $\text{ПМпр(исх)}=9,91\pm0,75$ пф. ед., $\text{ПМпр(гип)}=10,67\pm0,69$.

Следующим этапом исследований явился корреляционный анализ взаимосвязей между изменениями показателей МЦР левой и правой сторон измерения. Результаты анализа (табл. 1) показали, что изменения перфузии, вызванные гипоксией, зависят от исходных величин перфузии не только одноименной, но и противоположной стороны наблюдения. Из данных табл. 1 можно видеть, что изменения перфузии слева ($\Delta\text{ПМлев}$) взаимосвязаны как с исходным значением перфузии слева ПМлев ($r=-0,44$), так и с исходным значением перфузии справа ПМпр ($r=-0,36$). Аналогично, изменения перфузии справа ($\Delta\text{ПМпр}$) взаимосвязаны как с исходным значением перфузии справа ПМпр ($r=-0,73$), так и с исходным значением перфузии слева ПМлев ($r=-0,68$). Из данных табл. 1 можно видеть наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи ($r=0,91$) между исходными значениями перфузии левой (ПМлев) и правой (ПМпр) сторон наблюдения.

Таким образом, результаты исследований показали, что изменения перфузии симметричных височных областей головы под влиянием кратковременной гипоксической нагрузки зависят от исходных значений этих показателей не только с одноименной, но и с противоположной стороны наблюдения. Установлено,

Числовые значения коэффициентов корреляции между вызванными гипоксией изменениями перфузии Δ ПМлев (пф. ед.), Δ ПМпр(пф. ед.) и их исходными значениями ПМлев (пф. ед.) и ПМпр (пф. ед.)

Table 1

The initial values of correlation coefficients between hypoxia-induced perfusion changes of Δ ПМлев (пф. ед.), Δ ПМпр (пф. ед.) and their initial values of ПМлев (пф. ед.) and ПМпр (пф. ед.)

Корреляции		Условия	Левая			Правая		
			исход	гипоксия	измен	исход	гипоксия	измен
сторона измерения	условия	параметр, пф. ед.	ПМлев	ПМлев	Δ ПМлев	ПМпр	ПМпр	Δ ПМпр
Левая	исход	ПМлев	1,00	0,48*	-0,44*	0,91**	0,01	-0,68**
	гипоксия	ПМлев	0,48*	1,00	0,58*	0,48*	0,65**	0,08
	измен	Δ ПМлев	-0,44*	0,58*	1,00	-0,36*	0,65**	0,71**
Правая	исход	ПМпр	0,91**	0,48*	-0,36*	1,00	0,04	-0,73**
	гипоксия	ПМпр	0,01	0,65**	0,65**	0,04	1,00	0,66**
	измен	Δ ПМпр	-0,68**	0,08	0,71**	-0,73**	0,65**	1,00

Примечание: здесь и далее * - $0,3 < |r| < 0,6$; $p < 0,05$; ** - $0,6 < |r| < 1$; $p < 0,05$.

что изменения перфузии симметричных височных областей головы под воздействием кратковременной гипоксической нагрузки отрицательно коррелируют с исходными значениями перфузии как одноименной, так и противоположной стороны измерения. Также установлено наличие сильной корреляционной взаимосвязи между исходными значениями перфузии слева и справа, которая ослабевает под влиянием гипоксических нагрузок: коэффициент корреляции между ПМлев и ПМпр при кратковременной гипоксической нагрузке снижается с 0,91 до 0,65.

Результаты корреляционного анализа позволяют объяснить большую индивидуальность реакций на гипоксические воздействия у разных испытуемых. Причина заключается в том, что реакция на гипоксию зависит от степени сбалансированности исходных значений перфузии слева и справа, которая различна у разных испытуемых. Именно эта сбалансированность определяет устойчивость к гипоксическим воздействиям и направленность реакций микроциркуляторного русла на эти воздействия.

Дальнейший анализ был направлен на выявление изменений показателей амплитудно-частотного спектра МЦР левой и правой сторон измерения. Результаты исследований показали, что под влиянием кратковременной гипоксической нагрузки статистически значимых изменений средних значений показателей амплитудно-частотного спектра МЦР не было. Так, исходное среднее значение нейрогенной компоненты сосудистого тонуса слева (Нлев исход) было равно $12,35 \pm 3,91$ пф. ед., а после воздействия гипоксии Нлев гипокс = $12,51 \pm 3,96$ пф. ед.; исходное среднее значение нейрогенной компоненты сосудистого тонуса справа (Нпр исход) было равно $11,92 \pm 3,48$ пф. ед., а после воздействия гипоксии Нлев гипокс = $12,76 \pm 4,04$ пф. ед. Достоверных изменений не выявлено. Аналогичное имело место и в отношении миогенной компоненты сосудистого тонуса: исходное среднее значение миогенной компоненты сосудистого тонуса слева (Млев исход) было равно $13,86 \pm 4,38$ пф. ед., а после воздействия гипоксии Млев гипокс = $15,18 \pm 4,80$ пф. ед.; исходное среднее значение миогенной компоненты

сосудистого тонуса справа (Мпр исход) было равно $13,99 \pm 4,42$ пф. ед., а после воздействия гипоксии Млев гипокс = $14,62 \pm 4,62$ пф. ед. Изменений не выявлено. Аналогичная картина имела место также для дыхательной и сердечной компонент спектра. Результаты исследований показали, что при отсутствии статистически значимых различий между средними величинами перфузии до и после гипоксических воздействий наблюдаются изменения тесноты корреляционных отношений между параметрами микрокровотока как в сторону ослабления, так и в сторону усиления этих связей (табл. 2; 3).

В табл. 2 приведены исходные значения коэффициентов корреляции между различными компонентами амплитудно-частотного спектра МЦР левой и правой стороны измерения, а в табл. 3 – их значения после кратковременной гипоксической нагрузки. Можно видеть, что под влиянием гипоксических воздействий ослабляются корреляционные взаимосвязи между левой и правой стороной наблюдения: если в исходном состоянии коэффициент корреляции между ПМлев и ПМпр был равен 0,91, то после воздействия гипоксии он снизился до 0,65 ($p < 0,05$). Кроме того, снижались корреляционные взаимосвязи между нейрогенной компонентой слева и перфузией правой и левой сторон наблюдения (в исходном состоянии $r(\text{Нлев}, \text{ПМлев}) = 0,50$, а после воздействия гипоксии - 0,15 ($p < 0,05$)). Аналогично и для правой стороны: в исходном состоянии $r(\text{Нлев}, \text{ПМпр}) = 0,44$, а после воздействия гипоксии - 0,15 ($p < 0,05$).

В то же время наблюдалось усиление корреляционных взаимосвязей в ответ на кратковременную гипоксическую нагрузку между нейрогенной компонентой слева и сердечной компонентой слева (в исходном состоянии $r(\text{Нлев}, \text{Слев}) = -0,43$, а после воздействия гипоксии - 0,70). Аналогичное усиление корреляционных взаимосвязей имело место между нейрогенной компонентой слева и сердечной компонентой справа (в исходном состоянии $r(\text{Нлев}, \text{Спр}) = -0,26$, а после воздействия гипоксии - 0,46).

Изучению функциональных особенностей системы МЦР в условиях воздействия неблагоприятных

Исходные значения коэффициентов корреляции между различными компонентами амплитудно-частотного спектра МЦР левой и правой сторон измерения

Table 2

The initial values of the correlation coefficients between the various components of the MCR amplitude-frequency spectrum on the left and right sides of the measurement

Исход	ПМлев	Нлев	Млев	Длев	Слев	ПМпр	Нпр	Мпр	Дпр	Спр
ПМлев	1	0,50*	-0,43*	-0,10	-0,30*	0,91**	-0,21	-0,18	-0,25	-0,26
Нлев	0,50*	1	0,08	-0,09	-0,43*	0,44*	-0,06	-0,23	-0,10	-0,31*
Млев	-0,43*	0,08	1	0,07	-0,17	-0,33*	0,47*	0,49*	0,27	-0,25
Длев	-0,10	-0,09	0,07	1	-0,39*	-0,18	0,34*	0,04	0,76**	-0,59*
Слев	-0,30*	-0,43*	-0,17	-0,39*	1	-0,20	0,09	0,22	-0,50*	0,50*
ПМпр	0,91**	0,44*	-0,33*	-0,18	-0,20	1	-0,20	-0,26	-0,34*	-0,44*
Нпр	-0,21	-0,06	0,47*	0,34*	0,09	-0,20	1	0,76**	0,59*	-0,29
Мпр	-0,18	-0,23	0,49*	0,04	0,22	-0,26	0,76**	1	0,33*	0,13
Дпр	-0,25	-0,10	0,27	0,76**	-0,50*	-0,34*	0,59*	0,33*	1	-0,44*
Спр	-0,26	-0,31**	-0,25	-0,59*	0,50**	-0,44*	-0,29	0,13	-0,44*	1

факторов внешней среды посвящены многочисленные исследования [1, 2, 5]. Гипоксические тренировки в последние три десятилетия становятся все более распространенным подходом к немедикаментозной профилактике и реабилитации пациентов с различными заболеваниями, а также в спортивной медицине [14–17]. Предпринимаются попытки индивидуализировать подбор процедур гипокситренировок на основе предварительного проведения гипоксического теста, адаптированные для специальных групп спортсменов [17]. Результаты настоящих исследований показали, что реакции системы МЦР на гипоксическую нагрузку отличались большой индивидуальностью у разных испытуемых. Это подтверждает обоснованность подходов к оценке индивидуальной устойчивости к гипоксии, применяемых различными исследователями [16–18]. Так, исследования О. С. Глазачева и др. [18] были направлены на разработку индикаторов индивидуальной устойчивости к гипоксии у детей 8–12 лет. В ходе проведенных исследований авторами были выявлены индивидуальные типы реакции на гипоксию. Предложенный тест может применяться в качестве дополнительного диагностического инструмента в оценке адаптационных возможностей и неспецифической реактивности детского организма.

Исследования особенностей формирования индивидуальной устойчивости системы МЦР в период от младшего школьного до юношеского возраста в норме и его адаптация к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды представляет интерес как с практической, так и с теоретической точки зрения, поскольку механизмы регуляции показателей МЦР имеют системный характер и они до настоящего времени окончательно не выяснены. В работах [19, 20] авторы исследовали состояние МЦР и ее регуляторных механизмов в группах лиц обоего пола на разных возрастных этапах: младшего школьного, подросткового и юношеского возраста. Обнаружены возрастные и половые различия этих показателей,

свидетельствующие о возрастных преобразованиях регуляторных механизмов системы МЦР.

Результаты наших исследований показали, что важную роль в поддержании устойчивого функционирования целостной системы МЦР играют особенности лево-правосторонней асимметрии ауторегуляторных процессов, поддерживающих баланс между кровотоком симметричных регионов. Исследования на животных [21] показали, что лево-правосторонняя асимметрия показателей МЦР и корреляционных взаимосвязей между различными составляющими спектра флуктуаций кровотока симметричных сторон парных органов присутствует на разных этапах их постнатального онтогенеза. В работе [22] авторы исследовали показатели МЦР на дистальных сегментах верхних и нижних конечностей у детей 6–7 лет. Результаты исследований обнаружили гендерные различия в протекании регуляторных перестроенных процессов в системе МЦР на различных этапах онтогенетического развития, а также особенности правосторонней асимметрии показателей МЦР на дистальных сегментах верхних и нижних конечностей.

Результаты наших исследований показали, что кратковременные гипоксические воздействия приводят к изменениям в структуре корреляционных взаимосвязей между различными компонентами амплитудно-частотного спектра флуктуаций микрокровотока симметричных областей МЦР: как к усилению взаимосвязей, так и к их ослаблению. В ранее полученных исследованиях показано, что моделирование острой кратковременной гипоксии влечет за собой активацию нейрогенных симпатообусловленных вазомоторных механизмов [3]. Можно предположить, что различные ответы МЦР на кратковременное гипоксическое воздействие, проявляющиеся как в усилении взаимосвязей, так и в их ослаблении, связаны с различным типом реагирования: чувствительность-устойчивость к гипоксии. Однако механизмы, лежащие в основе этих явлений, до сих пор не ясны и требуют дальнейших экспериментальных исследований.

Значения коэффициентов корреляции между различными компонентами амплитудно-частотного спектра МЦР левой и правой стороны измерения после гипоксических нагрузок

Table 3

The values of the correlation coefficients between the various components of the amplitude-frequency spectrum of the MCR of the left and right sides after hypoxic loads

Гипокс	ПМлев	Нлев	Млев	Длев	Слев	ПМпр	Нпр	Мпр	Дпр	Спр
ПМлев	1	-0,15	-0,18	0,27	-0,11	0,65**	0,29	0,08	0,17	-0,35*
Нлев	-0,15	1	0,16	0,26	-0,70**	-0,15	0,57*	0,10	0,42*	-0,46*
Млев	-0,18	0,16	1	-0,29	-0,04	-0,64**	0,33*	0,91**	0,18	0,46*
Длев	0,27	0,26	-0,29	1	-0,64**	0,35*	0,32*	-0,09	0,74**	-0,69**
Слев	-0,11	-0,70**	-0,04	-0,64**	1	-0,32*	-0,59*	-0,20	-0,61**	0,73**
ПМпр	0,65**	-0,15	-0,64**	0,35*	-0,32*	1	-0,06	-0,39*	-0,07	-0,54*
Нпр	0,29	0,57*	0,33*	0,32*	-0,59*	-0,06	1	0,50*	0,63**	-0,57*
Мпр	0,08	0,10	0,91**	-0,09	-0,20	-0,39*	0,50*	1	0,41*	0,16
Дпр	0,17	0,42*	0,18	0,74**	-0,61**	-0,07	0,63**	0,41*	1	-0,64**
Спр	-0,35*	-0,46*	0,46*	-0,69**	0,73**	-0,54*	-0,57*	0,16	-0,64**	1

Результаты настоящих исследований показали, что корреляционно-спектральный анализ взаимосвязей между показателями МЦР слева и справа позволяет оценивать лево-правосторонний баланс МЦР и является информативным инструментом оценки устойчивости регионарного кровообращения. В результате проведенной работы впервые сформулировано положение о том, что под влиянием кратковременной гипоксической нагрузки в системе МЦР происходит перераспределение баланса между регуляторными влияниями различных компонент сосудистого тонуса симметричных областей головы с целью поддержания устойчивого функционирования целостной системы МЦР. Это означает, что для комплексной персонифицированной оценки устойчивости системы МЦР к гипоксии и другим негативным экологическим факторам внешней среды необходимо проводить синхронную регистрацию показателей МЦР симметричных областей правой и левой сторон наблюдения и оценивать перераспределение баланса между регуляторными влияниями симметричных регионов.

Выводы

1. Реакции системы МЦР на гипоксическую нагрузку отличались большой индивидуальностью у разных испытуемых. Наиболее распространенным типом реакций было увеличение перфузии как справа, так и слева; менее распространенные реакции – увеличение перфузии справа и уменьшение слева; еще меньше реакций уменьшения перфузии с обеих сторон измерения, и совсем отсутствовали реакции $\Delta\text{ПМлев} < 0$, $\Delta\text{ПМпр} > 0$.

2. Установлено наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи между исходными значениями перфузии слева и справа, которая ослабевает под влиянием гипоксических нагрузок.

3. Изменения перфузии симметричных височных областей головы под влиянием гипоксических нагрузок коррелируют отрицательно с исходными зна-

чениями перфузии как одноименной, так и противоположной стороны измерения.

4. Под влиянием кратковременной гипоксической нагрузки в системе МЦР происходит перераспределение баланса между регуляторными влияниями различных компонент сосудистого тонуса симметричных областей головы с целью поддержания устойчивого функционирования целостной системы МЦР.

5. Одноканальные регистрации перфузии в одной точке и простая констатация направленности изменений этих показателей в сторону увеличения или уменьшения являются малоинформативными. Для комплексной персонифицированной оценки устойчивости системы МЦР к гипоксии и другим негативным экологическим факторам внешней среды необходимо проводить синхронную регистрацию показателей МЦР симметричных областей правой и левой сторон наблюдения и оценивать перераспределение баланса между регуляторными влияниями симметричных регионов.

Этические нормы / Ethical standards

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Локальным биоэтическим комитетом ННН нормальной физиологии им. П. К. Анохина (Москва) / All studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics formulated in the Helsinki Declaration of 1964 and its subsequent updates, and approved by the local Bioethical Committee of the P. K. Anokhin Institute of Normal Physiology (Moscow).

Информированное согласие / Informed consent

Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. / Each participant of the study

submitted a voluntary written informed consent signed by him after explaining to him the potential risks and benefits, as well as the nature of the upcoming study

Финансирование / Financing

Работа выполнена за счет средств Федерального бюджета РФ в рамках выполнения Государственных заданий ФГБНУ «НИИИФ им. П. К. Анохина» и Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет, Москва) / The work was carried out at the expense of the Federal Budget of the Russian Federation as part of the fulfillment of State tasks of the P. K. Anokhin Research Institute and the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University, Moscow)

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Погоньшева И. А., Погоньшев Д. А. Факторы риска снижения устойчивости к кислородной недостаточности у студентов Среднего Приобья // *Вестн. Нижневарт. гос. ун-та.* – 2015. – Т. 3. – С. 78–84. [Pogonyshva IA, Pogonyshv DA. Faktory riska snizhenii ustoichivosti k kislorodnoi nedostatocchnosti u studentov Srednego Priob'ya // *Vestnik Nizhnevartovskogo gos. un-ta.* 2015;(3):78–84. (In Russ.)].

2. Экология человека / В. С. Соловьев, И. А. Погоньшева, Е. С. Овечкина, Д. А. Погоньшев. – Ханты-Мансийск: Полиграфист, 2008. [Solov'ev VS, Pogonyshva IA, Ovechkina ES, Pogonyshv DA. *Ekologiya cheloveka.* Khanty-Mansiisk, Poligrafist, 2008. (In Russ.)].

3. Глазачев О. С., Дудник Е. Н. Особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла практически здоровых людей при моделировании острой умеренной гипоксии и гипероксии // *Физиология человека.* – 2013. – Т. 39, № 4. – С. 74. [Glazachev OS, Dudnik EN. Microcirculatory reactivity features in apparently healthy individuals during acute moderate hypoxia and hyperoxia modeling // *Human Physiology.* 2013;39(4):400–406. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S0362119713030080.

4. Зеленкова И. Е., Зоткин С. В., Корнеев П. В. и др. Вариабельность гипоксической устойчивости у спортсменов различной квалификации и спортивной специализации // *Спортивная медицина: наука и практика.* – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 5–10. Doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2016.4.5. [Zelenkova IE, Zotkin SV, Korneev PV, Koprov SV, Al'myashev DKh, Glazachev OS, Grushin AA. Variabel'nost' gipoksicheskoi ustoichivosti u sportmenov razlichnoi kvalifikatsii i sportivnoi spetsializatsii // *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika.* 2016;6(4):5–10. (In Russ.)].

5. Литвин Ф. Б. Комплексное влияние экологических факторов на состояние системы микроциркуляции // *Физиология человека.* – 2010. – Т. 36, № 6. – С. 84–94. [Litvin FB. Integrated influence of environmental factors on the state of microcirculation. *Human Physiology.* 2010;36(6):691–699. Doi: 10.1134/S0362119710060101. (In Russ.)].

6. Мезенцева Л. В. Анализ показателей микроциркуляции симметричных органов человека в условиях изменения артериального давления // *Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2020. – Т. 10, № 7. – С. 916–924.

[Mezentseva L.V. Analiz pokazatelei mikrotsirkulyatsii simmetrichnykh organov cheloveka v usloviyakh izmeneniya arterial'nogo davleniya. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im IM. Sechenova.* 2020;106(7):916–924. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S0869813920070043.

7. Михайличенко Л. А. Показатели микроциркуляции парных органов и тканей экспериментальных животных в норме // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2007. – Т. 6, № 21. – С. 164–167. [Mikhailichenko LA. Pokazateli mikrotsirkulyatsii parnykh organov i tkanei eksperimental'nykh zivotnykh v norme // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2007;6(21):164–167. (In Russ.)].

8. Benedicic M, Bernjak A, Stefanovska A, Bosnjak R. Continuous wavelet transform of laser-Doppler signals from facial microcirculation reveals vasomotion asymmetry // *Microvascular Research.* 2007;74(1):45–50.

9. Mikhailichenko LA, Tikhomirova IA. Parameters of microcirculation in paired formations after single aspirin administration: laser Doppler flowmetry data // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011; 151(1):16–21. Doi: 10.1007/s10517-011-1249-4.

10. Mezentseva LV, Pertsov SS. Synchronous Changes in Microcirculation Parameters of the Upper Limbs in Asymmetric Physical Loads // *Human Physiology.* 2020;46(6):671–676. Doi: 10.1134/S036211972004009X 2021.

11. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. М., 2012. – С. 32. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija v ocenke sostojanija i rasstrojstv mikrocirkuljacii krovi. Metodicheskoe posobie dlja vrachej.* Moscow, 2012:32. (In Russ.)].

12. Круппаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: Либроком, 2013. – С. 496. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity: a guide for doctors.* Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].

13. Козлов В. И., Морозов М. В., Гурова О. А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. *Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body // Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2012;11(1):58–61 (In Russ.)].

14. Mateika JH, El-Chami M, Shaheen D, Ivers B. Intermittent hypoxia: a low-risk research tool with therapeutic value in humans // *J Appl Physiol.* 2015;118(5):520–32. Doi: 10.1152/jappphysiol.00564.2014.

15. Burykh EA, Soroko SI. Differences in the strategies and potentials of human adaptation to hypoxia // *Human Physiology.* 2007;33(3):309–319. Doi: 10.1134/S0362119707030085.

16. Бурых Э. А. Индивидуальные особенности потребления кислорода организмом человека при гипоксии // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2007. – Т. 93, № 11. – С. 1292–1307. [Burykh EA. Individual'nye osobennosti potrebleniya kisloroda organizmom cheloveka pri gipoksii // *Ross. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova.* 2007;93(11):1292–1307. (In Russ.)].

17. Малеев Д. О. Определение индивидуальной устойчивости организма лыжников-гонщиков высокой квалификации к острой гипоксии // *Человек. Спорт. Медицина.* – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 19–23. Doi: 10.14529/ozfk150403. [Maleev DO. Defining a highly skilled ski-racer's body individual resistance to acute hypoxia // *Chelovek. Sport. Meditsina = Human. Sport. Medicine.* 2015;15(4):19–23. (In Russ.)].

18. Глазачев О. С., Генпе Н. А., Тимофеев Ю. С. и др. Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипоксии – путь оптимизации применения гипоксических тренировок у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 78–84. [Glazachev OS, Genpe NA, Timofeev YUS, Samarceva VG, Dudnik EN, Zapara MA, Chebysheva SN. *Indikatory individual'noj ustojchivosti k gipoksii – put' optimizacii primeneniya gipoksicheskikh trenirovok u detej*. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65:(4):78–84. (In Russ.)]. Doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84.

19. Тихомирова И. А., Бабошина Н. В., Терехин С. С. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – № 17 (3). – С. 80–86. [Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. *LDF method microcirculation system functioning. Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):80–86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86.

20. Baboshina NV. Parameters of microcirculation in both sexes at different ages // *Human Physiology*. 2018;44(4):466–473. Doi: 10.1134/S0362119718010048.

21. Mikhailichenko L. A., Mezentseva L. V. Correlation and spectral analysis of vascular tone regulator mechanisms in paired formations during postnatal ontogenesis in rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;158(3):308–312. Doi: 10.1007/s10517-015-2748-5.

22. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии / В. И. Козлов, В. Н. Сахаров, О. А. Гурова, В. В. Сидоров // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 46–53. [Kozlov VI, Saharov VN, Gurova OA, Sidorov VV. *Ocenka sostoyaniya mikrocirkulyacii u detej 6–7 let po dannym lazernoj dopplerovskoj floumetrii* // *Regionar. krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2021;20(3):46–53. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53.

Информация об авторах

Мезенцева Лариса Валентиновна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмо-

ционального стресса, НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, Москва, Россия, e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru.

Дудник Елена Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: Elenad72@list.ru.

Никинина Екатерина Валерьевна – канд. биол. наук, младший научный сотрудник НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, ассистент кафедры нормальной физиологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: nikenina@mail.ru.

Запара Максим Андреевич – аспирант, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: mzapara4@mail.ru.

Самарцева Влада Германовна – аспирант, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: vladasamartseva@yandex.ru.

Хусаинов Ильдар Русланович – студент, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: ildar.khusainov2013@yandex.ru.

Authors information

Mezentseva Larisa V. – Dr. Biol. Sciences, senior researcher of system mechanisms of emotional stress Laboratory Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia, e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru.

Dudnik Elena N. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: Elenad72@list.ru.

Nikenina Ekaterina V. – Cand. of Biol. Sciences, junior researcher of the P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, assistant of the Department of Normal Physiology of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: nikenina@mail.ru.

Zapara Maxim A. – postgraduate student of the First Sechenov Moscow State Medical University, e-mail: mzapara4@mail.ru.

Samartseva Vlada G. – postgraduate student of the First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: vladasamartseva@yandex.ru.

Khusainov Ildar Ruslanovich – student of the First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ildar.khusainov2013@yandex.ru.

УДК 616.831-005.1-085:615.37:612.216.2:616-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74

М. А. УРАКОВА

Нереспираторные функции легких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода

Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Россия 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.08.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

Введение. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) часто сопровождается осложнениями со стороны дыхательной системы. Одним из методов, способствующих коррекции постинсультных осложнений, является применение иммуносупрессивного препарата финголимода. **Цель** исследования – изучить нереспираторные функции легких при экспериментальном ВМК на фоне применения финголимода. **Материалы и методы.** Животные были разделены на 3 группы: 1-я – ВМК, 2-я – ВМК на фоне введения финголимода, 3-я – контроль. ВМК моделировали введением 160 мкл аутологичной крови в латеральный желудочек мозга ($P=0,6$; $D=1,5$; $V=3,5$). Финголимод (FTY 720, Sigma) вводили спустя 1 ч после ВМК (внутрибрюшинно, 1 мг/кг). У животных исследовали биохимические и функциональные параметры сурфактанта легких: методом тонкослойной хроматографии оценивали фракционный спектр фосфолипидов, методом Вильгельми изучали поверхностную активность сурфактанта. Гравиметрическим методом определяли показатели водного обмена, кровенаполнения легких. По количеству стабильных конечных метаболитов – нитратов и нитритов – оценивали уровень NO крови. **Результаты.** Показано, что экспериментальное ВМК вызывает снижение на 9 % индекса стабильности альвеол, уменьшение на 25 % общего содержания альвеолярных фосфолипидов, а также изменение их фракционного состава: на 68 % снижается уровень основной поверхностно-активной фракции – фосфатидилхолина, на 151 % возрастает количество фосфатидной кислоты, на 163 % – лизофосфатидилхолина. Помимо этого, экспериментальное ВМК сопровождается отеком легких на фоне повышения органного кровенаполнения и увеличения NO крови. Введение финголимода не влияет на поверхностную активность сурфактанта, но полностью корригирует водный баланс, кровенаполнение легких и содержание NO крови.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, сурфактант, оксид азота, отек легких, финголимод

Для цитирования: Уракова М. А. Нереспираторные функции легких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):70–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74.

UDC 616.831-005.1-085:615.37:612.216.2:616-092.18
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74

М. А. URAKOVA

Non-respiratory functions of lungs in experimental intracerebral hemorrhage during fingolimod injection

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia
281, Kommunarov str., Izhevsk, Russia, 426034
E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Received 06.08.21; accepted 05.11.21

Summary

Introduction. Intracerebral hemorrhage (ICH) is frequently accompanied by respiratory system complications. One of the correction method of post stroke complications is administration of immunosuppressive drug fingolimod. The *objective* of the study is to investigate non-respiratory lung functions in experimental ICH during fingolimod treatment. **Materials and methods.** Animals were divided into 3 groups: group 1 with ICH, group 2 with ICH receiving fingolimod and group 3 as reference group. Intracranial hemorrhage was modelled by 160 ml autologous blood injection into lateral brain ventricle ($P=0.6$; $D=1.5$; $V=3.5$). Fingolimod (FTY 720, «Sigma») was administered within 1 hour after ICH (intraabdominal, 1 mg/kg). Biochemistry and functional parameters of the lung surfactant in animals were studied. Phospholipids fractions spectrum was assessed by thin-layer chromatography, superficial surfactant activity by Wilhelmi method. Parameters of water metabolism, pulmonary blood filling were studied by gravimetric method. Level of blood nitric oxide was estimated by amount of nitrates and nitrites stable terminal metabolites. **Results.** We revealed that experimental ICH causes a decrease of alveolar stability index by 9 %, decrease of total alveolar phospholipids content by 25 % and change of its fraction composition, i.e. decrease of major surface active fraction (phosphatidylcholine) by 68 %, increase of phosphatidic acid amount by 151 % and increase of lisophosphatidylcholine by 163 %. Besides that, experimental ICH is followed by lung edema on the lung blood filling background and increase of blood NO. Fingolimod administration does not affect surfactant surface activity but totally corrects water balance, lung blood filling and blood NO content.

Key words: intracerebral hemorrhage, surfactant, pulmonary edema, nitric oxide, fingolimod

For citation: Urakova M. A. Non-respiratory functions of lungs in experimental intracerebral hemorrhage during fingolimod injection. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):70–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-70-74.

Введение

Внутричерепное кровоизлияние (ВМК) является одной из актуальных проблем современной медицины. Высокий риск осложнений, в том числе дыхательной системы, и высокая частота смертности обуславливают интерес к изучению данного вида нарушений мозгового кровообращения [1]. Установлено нарушение нереспираторных функций легких при ВМК [2–4]. Помимо этого, известно, что повреждение тканей головного мозга при ВМК вызывает активацию микроглии по провоспалительному фенотипу и способствует развитию нейровоспаления [5]. По мнению авторов, главная роль в регуляции иммунных реакций при нейровоспалении принадлежит сфингозин-1-фосфатным (S1P) механизмам, и особое значение в снижении активности нейровоспаления играет модулятор S1P-рецепторов – финголимод. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано корригирующее влияние финголимода на нереспираторные функции легких при рассеянном склерозе, антифосфолипидном синдроме и ишемии головного мозга [6–8]. В связи с вышеизложенным, **целью** нашего исследования стало изучение нереспираторных функций легких при ВМК на фоне применения финголимода.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 30 крысах-самцах массой 180–200 г. Опыты проводили с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА (протокол № 524 от 22.11.2016 г.). Для моделирования ВМК 10 крысам производили введение по стереотаксическим координатам ($P=0,6$; $D=1,5$; $V=3,5$) аутологичной крови в латеральный желудочек мозга. Кровь в объеме 160 мкл предварительно забирали из бедренной артерии и без добавления антикоагулянтов вводили в мозг [9]. Контролем служили ложноперированные животные ($n=10$), которым по тем же координатам вводили 160 мкл 0,9 %-го NaCl. Остальным 10 крысам спустя 1 ч после ВМК производили однократное введение финголимода (FTY 720, SIGMA, внутривенно, 1 мг/кг) [10].

Спустя 14 суток крыс выводили из эксперимента под этиминаловым наркозом (50 мг/кг), предварительно наложив зажим на трахею для предотвращения попадания крови в дыхательные пути. У животных извлекали легкие и путем трехкратного лаважа 0,9 %-м раствором NaCl получали бронхоальвеолярные смывы (БАС), в которых методом тонкослойной хроматографии определяли фракционный спектр фосфолипидов [11]. По методу Вильгельми измеряли статическое, минимальное и максимальное поверхностное натяжение (ПН) смывов [12]. Осуществляли забор артериальной (а) и венозной (в) крови из левого и правого желудочка сердца соответственно. Водный баланс легких оценивали по описанной ранее методике: по массе влажных и высушенных легких, уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (гемиглобинцианидный метод, «Био-ЛаТест», *ErbaLachema*, Чехия) рассчитывали кровенаполне-

ние легких, количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости [13]. По количеству нитратов и нитритов оценивали уровень NO в артериальной и венозной крови, дополнительно рассчитывали показатель NO а/в.

Статистический анализ проводили с помощью программы «SPSS 22». Достоверность отличий изучаемых параметров между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Крускала – Уоллисса. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й процентиля). Осуществляли множественный регрессионный анализ. Уровень статистической значимости различий признавали значимым при $p<0,05$.

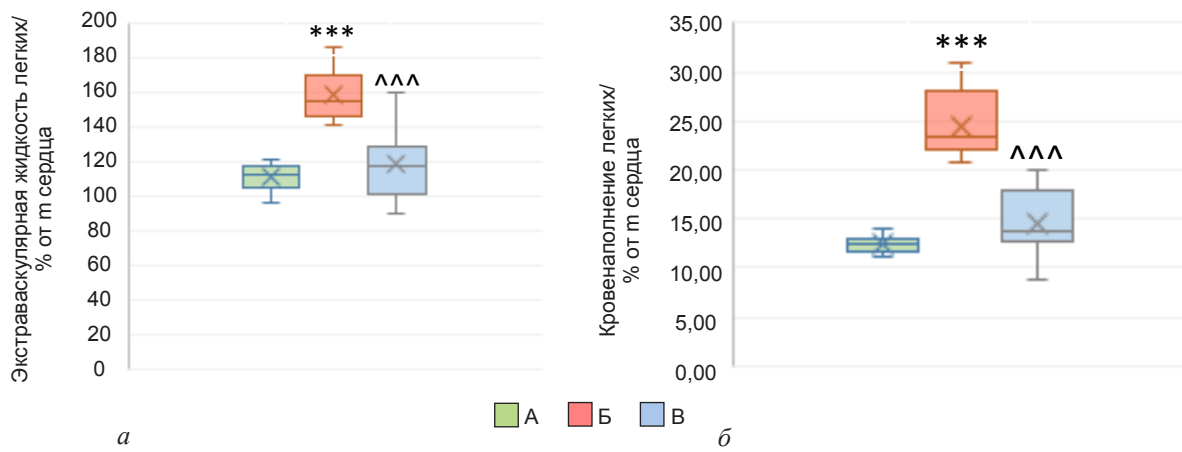
Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальное ВМК вызывало ухудшение поверхностной активности легких: повышалось статическое, минимальное и максимальное ПН БАС и снижался индекс стабильности альвеол ($p<0,05$) (таблица). Изучение биохимического состава сурфактанта легких выявило снижение общего количества фосфолипидов и изменение их состава ($p<0,05$). Возрастало содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и фосфатидной кислоты на фоне низкого уровня фосфатидилхолина (ФХ) и сфингомиелина ($p<0,05$). Методом множественной регрессии выявлено, что основными предикторами индекса стабильности альвеол в контроле были общие фосфолипиды ($\beta=0,287$, $p<0,01$) и ФХ ($\beta=0,490$, $p<0,01$). С нашими результатами согласуются литературные данные. Известно, что основной физиологической функцией сурфактанта легких является его поверхностная активность: способность понижать ПН на границе раздела «жидкость – воздух», которая обусловлена фосфолипидами и, главным образом, ФХ [14]. При моделировании ВМК к ряду предикторов, вызывающих ухудшение поверхностной активности легких, добавился такой фактор, как ЛФХ ($\beta=-0,283$, $p<0,01$). В литературе показано детергентное действие лизофракций фосфолипидов на легочной сурфактант [14].

Исследование параметров водного баланса выявило, что ВМК у крыс сопровождалось увеличением общего количества жидкости легких с 126,98 (113,77; 130,36) до 173,27 (169,05; 188,75) ($Z=-3,53$, $p<0,001$) по сравнению с ложноперированными животными, в том числе экстраваскулярного и интраваскулярного компартментов – с 113,99 (101,91; 118,06) до 154,73 (146,96; 168,04) % ($Z=-3,57$, $p<0,001$) и с 9,94 (9,20; 1,57) до 19,44 (18,28; 23,38) % ($Z=-3,710$, $p<0,001$) соответственно ($p<0,01$) (рисунок, а).

Наблюдалось увеличение кровенаполнения легких с 11,98 (11,08; 13,94) до 23,42 (22,02; 28,17) ($Z=-3,702$, $p<0,001$, рисунок, б) на фоне повышения NO артериальной и венозной крови ($p<0,01$, таблица). Однако степень повышения NO в венозной крови была выше, чем в артериальной, поэтому NO а/в снижался ($p<0,01$).

Введение финголимода не оказывало влияния на ухудшение поверхностной активности и низкий уровень общих фосфолипидов сурфактанта, индуцированных экспериментальным ВМК ($p>0,05$, таблица).



Экстравазкулярная жидкость (а) и кровенаполнение легких (б) при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии на фоне введения финголимода: А – контроль; Б – внутримозговое кровоизлияние; В – внутримозговое кровоизлияние на фоне введения Финголимода; *** – достоверность отличий по сравнению с контролем, $p < 0,001$; ^^ – достоверность отличий по сравнению с внутримозговым кровоизлиянием, $p < 0,001$

Extravascular fluid (a) and lung blood filling (b) in experimental intracerebral hemorrhage on the fingolimod infusion background: A – control (reference); Б – intracerebral hemorrhage; В – intracerebral hemorrhage on the Fingolimod infusion background; *** – significance of differences compared to control, $p < 0,001$; ^^ – significance of differences compared to intracerebral hemorrhage, $p < 0,001$

Нереспираторные функции легких при экспериментальном ВМК в условиях введения финголимода (Me (25 %; 75 %))

Non-respiratory functions of lungs in experimental intracerebral hemorrhage during fingolimod injection (Me (25 %; 75 %))

Показатель	Контроль (n=10)	ВМК (n=10)	ВМК на фоне финголимода (n=10)	
Статическое ПН, мН/м	30,70 (30,50;30,70)	33,80 (33,60;34,00)***	32,10 (31,70; 32,50)***	
Минимальное ПН, мН/м	21,00 (20,60;21,00)	24,00 (23,80;24,05)***	23,20 (22,90; 23,28)***	
Максимальное ПН, мН/м	41,00 (40,00;42,00)	45,00 (44,00; 45,25)***	44,90 (44,80; 45,10)***	
Индекс стабильности альвеол, усл. ед.	0,65 (0,64; 0,70)	0,61 (0,59; 0,61)**	0,64 (0,63; 0,64)*	
Фосфолипиды, мкмоль/г	63,10 (59,05;67,70)	47,20 (44,78;51,18)***	49,50 (46,30; 54,00)***	
Фосфатидилхолин, мкмоль/г	39,20 (29,03;41,34)	12,64 (11,08; 16,37)***	21,72 (20,87; 22,36)*** ^^	
Лизофосфатидилхоли, мкмоль/г	3,17 (1,39; 3,66)	8,34 (6,64; 9,93)***	5,21 (4,88; 5,40)***^^	
Сфингомиелин, мкмоль/г	5,49 (2,36;6,22)	2,69 (1,45; 3,76)*	3,47 (2,48; 3,70)	
Фосфатидилсерин, мкмоль/г	2,98 (2,11; 4,72)	1,94 (1,29;2,14)	2,48 (1,98; 3,47)	
Фосфатидилэтаноламин, мкмоль/г	7,63 (7,44;11,30)	8,76 (5,41;10,89)	5,58 (7,17; 8,42)*	
Фосфатидная кислота, мкмоль/г	4,23 (2,07; 5,28)	10,62 (10,09;12,57)***	7,21 (6,94; 7,36)*** ^^	
Фосфатидилинозитол, мкмоль/г	2,21 (1,26; 2,98)	2,22 (1,36;2,55)	2,03 (1,97; 2,14)	
NO, мкмоль/л	а. крови	44,50 (43,00;45,00)	65,00 (64,00;65,25)***	57,00 (56,30; 57,55)^^
	в. крови	30,00 (30,00; 31,00)	57,00 (56,50; 58,25)***	43,20 (43,00; 43,60)^^
NO а/в, усл. ед.	1,44 (1,37;1,50)	1,10 (1,07;1,13)***	1,32 (1,30;1,35)^^	

Примечание: * – значимые отличия от контроля; ^ – значимые отличия между экспериментальными группами (1 знак – $p < 0,05$; 2 знака – $p < 0,01$; 3 знака – $p < 0,001$).

Количество основной поверхностно-активной фракции ФХ возрастало по сравнению с данными при изолированной сосудистой патологии ($p < 0,01$) и было ниже контрольных величин ($p < 0,01$). Содержание ЛФХ, напротив, уменьшалось, в отличие от данных при ВМК ($p < 0,01$), и не достигало значений у контрольных животных ($p < 0,01$). Методом множественной регрессии было выявлено, что ряд предикторов, влияющих на зависимую переменную – индекс стабильности альвеол, составляли общие фосфолипиды ($\beta = 0,371$, $p < 0,01$), ФХ ($\beta = 0,761$, $p < 0,01$) и ЛФХ ($\beta = -0,483$, $p < 0,01$).

При сочетании экспериментального ВМК и введения финголимода полностью восстанавливались параметры водного баланса и кровенаполнения легких, измененные при цереброваскулярной патологии. Количество общей и экстравазкулярной жидкости легких уменьшалось до 130,89 (114,04; 149,88) ($Z = -3,327$) и 119,99 (102,20; 123,05) ($Z = -3,250$, $p < 0,001$, рисунок, а) соответственно и не отличалось от контрольных величин ($p > 0,05$). Воздействие на S1P-рецепторы при введении финголимода также устраняло высокий уровень кровенаполнения легких, индуцированный нарушением мозгового кровотока

(рисунок, б). Кровенаполнение соответствовало 13,25 (12,74; 18,96) ($Z=-3,704$, $p<0,001$). Одновременно снижались до контрольных величин показатели NO артериальной, венозной крови и коэффициент NO а/в (таблица).

К настоящему времени продемонстрировано, что при поступлении в организм финголимода фосфорилируется сфингокиназой 2-го типа до финголимода-фосфата, который обладает высоким сродством к 4-й из 5 подтипов S1P-рецепторов (S1P_{-1,3,4,5} за исключением S1P₋₂) [15]. Основной эффект финголимода обусловлен его связыванием с S1P₋₁-рецепторами лимфоцитов и дальнейшей устойчивой интернализацией и деградацией этих рецепторов. Выявлено, что градиент концентрации S1P в плазме крови и периферических лимфоидных образований способствует выходу лимфоцитов из лимфатических узлов [15]. Индуцированная финголиментом деградация S1P₋₁ рецепторов препятствует выходу лимфоцитов из лимфоидных органов, вызывает периферическую лимфопению и супрессию иммунного ответа [15].

К настоящему времени выявлена значимая роль лимфоцитов в патогенезе вторичного повреждения головного мозга при инсультах: обнаружено выделение клетками провоспалительных цитокинов, способствующих усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера и индукции апоптоза нейронов; показана перекрестная активация лимфоцитов с микроглией [5]. Вследствие этого, нельзя исключить вовлечение иммуносупрессивных эффектов финголимода, рассмотренных нами выше, в частичное восстановление нереспираторных функций легких при ВМК. Так, выявлено снижение инфильтрации головного мозга CD3⁺-лимфоцитами, низкий уровень экспрессии в нем молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и интерферона- γ , а также уменьшение объема перигематомного отека при экспериментальном ВМК в условиях применения финголимода [16].

Высокая экспрессия S1P-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС) и проницаемость гематоэнцефалического барьера для финголимода позволяют предположить также вовлечение прямых эффектов финголимода на активность воспалительного процесса в ЦНС. Продемонстрировано уменьшение продукции провоспалительных цитокинов и повышение высвобождения нейротрофических факторов при действии финголимода на клетки микроглии *in vitro* [5].

Помимо этого, нельзя исключить, что восстановлению водного обмена легких у животных с ВМК при введении финголимода могло способствовать и прямое действие препарата на эндотелий легких. В частности, показано, что финголиמוד снижал проницаемость сосудов малого круга кровообращения при остром повреждении легких у мышей [17].

Заключение

Таким образом, экспериментальное внутримозговое кровоизлияние сопровождается ухудшением поверхностной активности сурфактанта, гипергидратацией и повышением кровенаполнения легких на фоне возрастания NO крови. Введение финголимода не влияет на сурфактант, но восстанавливает водный

баланс, кровенаполнение легких и содержание NO крови. Можно предположить вовлечение центральных и периферических сфингозин-1-фосфатных механизмов в реализации корригирующих влияний на водный обмен и кровенаполнение легких при введении финголимода животным с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/ References

1. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update // *J. Stroke*. 2017;19(1):3–10. Doi: 10.5853/jos.2016.00864.
2. Urakova MA, Bryndina IG. Surfactant in the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerve // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016;46(6):639–643. PMID: 26016324.
3. Уракова М. А. Изменение коагуляционной активности легких при внутрижелудочковом кровоизлиянии и ишемии головного мозга // *Гематология и трансфузиология*. – 2014. – № 1–IS. – С. 125. [Urakova MA. Changes in the coagulation activity of the lungs with intraventricular hemorrhage and cerebral ischemia // *Hematology and Transfusiology*. 2014;59(1–IS):125 (in Russ.).]
4. Уракова М. А., Брындина И. Г. Сурфактант и водный баланс легких при внутримозговом кровоизлиянии в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // *Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2015. – Т. 101, № (3). – С. 308–315. [Urakova MA, Bryndina IG. Surfactant and the water balance of the lungs after intracerebral hemorrhage in conditions of capsaicin blockade of the vagus nerv // *Russian Journal of Physiology*. 2015;101(3):308–315. (In Russ.).]
5. Tschoe Ch, Bushnell ChD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets // *J. Stroke*. 2020;22(1):29–46. Doi: 10.5853/jos.2019.02236.
6. Уракова М. А., Брындина И. Г. Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность легких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите // *Патогенез*. – 2020. – Т. 18, № 4. – С.43–48. [Urakova MA, Bryndina IG. The influence of fingolimod on surfactant and hemostasis-regulating activity of the lung in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Pathogenesis*. 2020;18(4):43–48. (In Russ.).] Doi:10.25557/2310-0435.2020.04.43-48.
7. Уракова М. А., Брындина И. Г. Влияние финголимода на кровенаполнение, водный баланс легких и дисфункцию эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте // *Конвергенция в сфере научной деятельности: проблемы, возможности, перспективы: Материалы Всерос. науч. конф.* – 2018. – С. 88–92. [Urakova MA, Bryndina IG. Effect of fingolimod on blood circulation, lung water balance and endothelial dysfunction in experimental ischemic stroke // *Convergence in the field of scientific activity: problems, opportunities, prospects: Materials of the Russian Scientific Conference*. 2018;88–92. (In Russ.).]
8. Уракова М. А., Брындина И. Г. Влияние финголимода на нереспираторные функции легких при антифосфолипидном синдроме // *Медицина в Кузбассе*. – 2021. – № 3. – С.89–92. [Urakova MA, Bryndina IG. Influence of fingolimod on non-respiratory function of lungs in antiphospholipid syndrome // *Medicine in Kuzbass*. 2021;(3):89–92. (In Russ.).] Doi: 10.24411/2687-0053-2021-10044.

9. Simard PF, Tosun C, Melnichenko L, Ivanova S, Gerzanich V, Simard JM. Inflammation of the choroid plexus and ependymal layer of the ventricle following intraventricular hemorrhage // *Translational Stroke Research*. 2011;2(2):227–231. Doi: 10.1007/s12975-011-0070-8.
10. Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, Hasegawa Y, Altay O, Hartman R, Ostrowski R, Manaenko A, Tang J, Zhang JH. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage // *Experimental Neurology*. 2013;(241):45–55. Doi: 10.1016/j.expneurol.2012.12.009.
11. Ishikawa M, Maekawa K, Saito K, Senoo Y, Urata M, Murayama M, Tajima Y, Kumagai Y, Saito Y. Plasma and Serum Lipidomics of Healthy White Adults Shows Characteristic Profiles by Subjects' Gender and Age. *PLoS One*. 2014; 9(3):E91806. Doi: 10.1371/journal.pone.0091806. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091806> (accessed: 08.09.2021).
12. Chen Z, Zhong M, Luo Y, Deng L, Hu Z, Song Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques // *Respiratory Research*. 2019;20(1):274. Doi: 10.1186/s12931-019-1229-1.
13. Уракова М. А. Негазообменные функции легких при экспериментальном алкоголизме и его сочетании с черепно-мозговой травмой // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. – 2020. – № 78. – С. 104–109. [Urakova MA. Non-gas exchange functions of the lungs in experimental alcohol addiction and its combination with traumatic brain injury // *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2020;(78):104–109. (In Russ.)]. Doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-104-109.
14. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism // *Biochimica Biophysica Acta*. 2013; 1831(3):612–625. Doi: 10.1016/j.bbaliip.2012.09.010.
15. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis // *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859–873. Doi: 10.1007/s13311-017-0565-4.
16. Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, Hasegawa Y, Altay O, Hartman R, Ostrowski R, Manaenko A, Tang J, Zhang JH. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage // *Experimental Neurology*. 2013;(241):45–55. Doi: 10.1016/j.expneurol.2012.12.009.
17. Huang Z, Liu H, Zhang X, Wen G, Zhu Ch, Zhao Y. Transcriptomic analysis of lung tissues after hUC-MSCs and FTY720 treatment of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mouse models // *Int. Immunopharmacol*. 2018; (63):26–34. Doi: 10.1016/j.intimp.2018.06.036.

Информация об авторе

Уракова Мария Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия, ORCID: 0000-0002-7417-3305, e-mail: urakova-mariya@yandex.ru.

Author information

Urakova Maria A., MD, PhD (Med.), Associate Professor of Pathological Physiology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy, ORCID: 0000-0002-7417-3305, e-mail: urakova-mariya@yandex.ru.

УДК 57.084.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86

Е. Н. ЧУЯН, И. С. МИРОНЮК, М. Ю. РАВАЕВА,
Т. В. ГРИШИНА, И. В. ЧЕРЕТАЕВ, С. Е. ЧЕРНОБАЙ

Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия 295007, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, д. 4
E-mail: psevdoallelizm@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.07.21 г.; принята к печати 08.10.21 г.

Резюме

Введение. Кожное кровообращение является репрезентативной моделью не только для изучения механизмов сосудистых заболеваний, но и для оценки текущего состояния центральной гемодинамики в доклинических исследованиях различных химических соединений. **Целью** исследования явилось выявление изменений показателей центральной и кожной микрогемодинамики у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами в дозе 20 мг/кг. **Материалы и методы.** Исследования выполнены на 60 самцах лабораторных крыс линии «Вистар» массой 180–250 г (возраст 26 недель). Регистрацию частоты сердечных сокращений (ударов в минуту), систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.) проводили с помощью системы NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США). Изменения показателей кожного микроциркуляторного русла у животных регистрировали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии на приборе «Лазма-МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия). **Результаты.** Результаты исследования показали, что у животных при введении ацетилсалициловой кислоты и тестируемых салицилатов развиваются брадикардия и два типа изменений со стороны микроциркуляторного русла и центральной гемодинамики: гиперемия на фоне гипотензии (ацетилсалициловая кислота и салицилат кобальта) и ишемия (салицилаты цинка, никеля и марганца), связанная с гипертензией. **Заключение.** Полученные данные подтверждают кардиотропную активность новых координационных соединений и доказывают, что создание таких соединений на основе ацетилсалициловой кислоты позволяет не только усилить физиологические эффекты, характерные для ацетилсалициловой кислоты, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы, необходимые для создания эффективных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: кожная микрогемодинамика, центральная гемодинамика, ацетилсалициловая кислота, салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца, гиперемия, ишемия

Для цитирования: Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Раваева М. Ю., Гришина Т. В., Черетаев И. В., Чернобай С. Е. Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):75–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86.

UDC 57.084.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86

E. N. CHUYAN, I. S. MIRONYUK, M. Yu. RAVAEVA,
T. V. GRISHINA, I. V. CHERETAEV, S. E. CHERNOBAI

Changes in micro- and central hemodynamic parameters in rats under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with metals

Taurida Academy (SP) of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia 4, pr. Akademika Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007
E-mail: psevdoallelizm@mail.ru

Received 06.07.21; accepted 08.10.21

Summary

Introduction. The cutaneous blood circulation is a representative model both for studying the mechanisms of vascular diseases and for assessing the current state of the central hemodynamics in preclinical researches of various chemical compounds. **Aim.** The changes in the parameters of cutaneous microcirculation and central hemodynamics (heart rate and blood pressure) were studied in the animals under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with cations of cobalt, zinc, nickel and manganese at a dose of 20 mg/kg. **Materials and methods.** The research was conducted using the laser Doppler flowmetry method on the Lazma-MC device (manufactured by RPE Lazma, Russia) and the NIBP200A system (Biopac Systems, Inc., USA). **Results.** The study shows that animals develop bradycardia, and microcirculation and central hemodynamics change in two ways after the introduction of acetylsalicylic acid and the tested metal salicylates. These ways are hypotension-related hyperemia (acetylsalicylic acid and cobalt salicylate) and ischemia (zinc, nickel and manganese salicylates) associated with hypertension. **Conclusion.** The obtained data confirm the cardiotropic activity of new coordination

compounds. The data also prove that the generation of the acetylsalicylic acid derivatives allows enhancing its physiological effects, as well as obtaining completely new molecules. The molecules are different from the precursor one and are necessary for the production of effective drugs.

Keywords: *cutaneous microhemodynamics, central hemodynamics, acetylsalicylic acid, cobalt, zinc, nickel and manganese salicylates, hyperemia, ischemia*

For citation: *Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Grishina T. V., Cheretaev I. V., Chernobai S. E. Changes in micro- and central hemodynamic parameters in rats under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with metals. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):75–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86.*

Введение

В настоящее время большой интерес специалистов различных областей привлекает сосудистое микроциркуляторное русло (МЦР), которое, являясь неотъемлемой частью сердечно-сосудистой системы (ССС), осуществляет взаимосвязь тканевого метаболизма и центральной гемодинамики (ЦГ) [1, 2]. Главным объектом для исследования МЦР является кожа, большим преимуществом которой является доступность и возможность выполнения широкого спектра измерений, поскольку кожное МЦР отражает не только местные, но и большинство системных процессов, как в норме, так и при развитии функциональных и патологических изменений [3, 4]. Все это делает дермальный кровоток репрезентативной моделью для оценки текущего состояния ССС в доклинических исследованиях различных химических соединений.

Принимая во внимание важность процессов, происходящих на уровне центрального и периферического звеньев ССС, остается весьма актуальным дальнейшее исследование их изменений у животных при введении им новых химических соединений ацетилсалициловой кислоты (АСК), в которых, помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный «металл – микроэлемент» [5, 6].

Необходимо отметить, что применение салицилатов для лечения заболеваний ССС крайне ограничено, что связано, в том числе, и с недостаточным количеством экспериментальных и клинических исследований, проводимых в данной области [6]. Очевидным является и незначительное количество исследований влияния АСК и ее производных на кожную микрогемодинамику [7–9], что не позволяет установить механизмы биологического действия этих соединений, а следовательно, повысить терапевтический потенциал исходного соединения на фоне снижения побочных эффектов и повышения резистентности к терапии аспирином. Вместе с тем такие исследования являются крайне актуальными особенно в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки, поскольку основные нарушения при COVID-19 развиваются именно на уровне микрососудистого русла с развитием системной дисфункции эндотелия (вазомоторной и обменной) и активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, вовлекая в патологический процесс все органы и системы организма, что открывает новые перспективы экспериментальных исследований АСК и ее соединений.

В наших предыдущих исследованиях показано действие АСК и новосинтезированных салицилатов кобальта (Co^{2+}), цинка (Zn^{2+}), никеля (Ni^{2+}) и марганца (Mn^{2+}) в дозах 5 и 10 мг/кг на показатели тканевой микрогемодинамики [10] и кардиореспираторной

системы крыс [11]. Однако дозы тестируемых соединений, используемые в данных исследованиях, соответствуют профилактической и терапевтической для длительного применения АСК у людей (75–100 мг/сутки), тогда как при неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, показано использование нагрузочной дозы 160–325 мг [12], что при пересчете для крыс [13] соответствует дозе 20 мг/кг.

Таким образом, **цель** исследования – выявить изменения показателей кожной микро- и центральной гемодинамики у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами в дозе 20 мг/кг.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на 60 самцах лабораторных крыс линии «Вистар» массой 180–250 г (возраст 26 недель). Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22 °С на подстилке «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным 12-часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными»). После предварительного отбора животных разделили на шесть групп по 10 крыс в каждой.

К 1-й группе (контрольной) относились животные, которым производили внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора (NaCl , 0,9 %). Животным 2–6-й групп осуществляли внутрибрюшинные инъекции АСК, ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и ACMn^{2+} в дозе 20 мг/кг. Тестируемые вещества были синтезированы на кафедре общей и неорганической химии ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» под руководством профессора А. Н. Гусева (химическая чистота составляла не менее 98,0 %) [5].

Исследование изменений показателей ЦГ и МЦР под влиянием салицилатов проводили через 20 мин после внутрибрюшинного введения тестируемых соединений [10].

Регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС, ударов в минуту); систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.); диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.) у животных всех групп проводили с помощью системы NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США) с использованием программы «AcqKnowledge». Датчик, измеряющий АД и ЧСС (ircuffsensorg 9.5), устанавливали на проксимальном конце хвоста крысы (рис. 1). После регистрации рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.; разница показателей САД и ДАД).

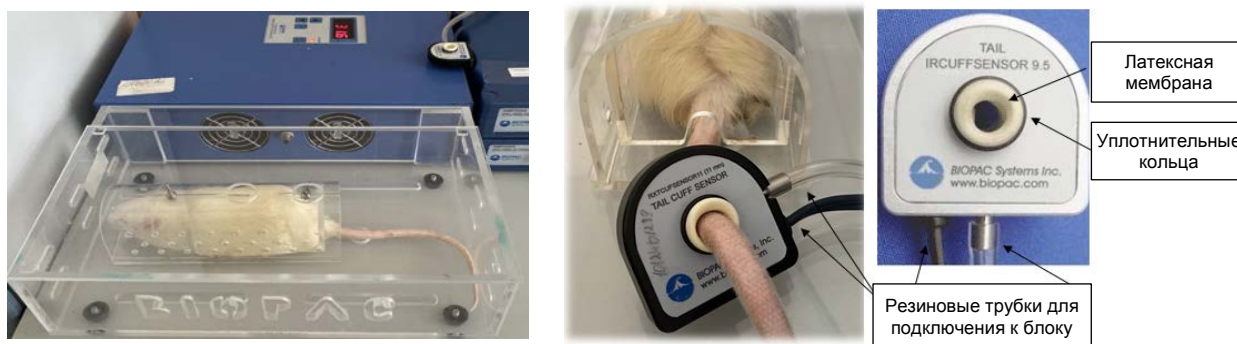


Рис. 1. Внешний вид системы неинвазивного измерения кровяного давления и частоты сердечных сокращений у мелких животных Biopac Systems, Inc. NIBP200A

Fig. 1. The design of the system for noninvasive measurement of blood pressure and heart rate in small animals Biopac Systems, Inc. NIBP200A

Изменения показателей кожного МЦР у животных исследовали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на приборе «Лазма-МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы «LDF 2,20.0.507WL». Оптоволоконный зонд прибора «Лазма-МЦ-1» фиксировали тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста крысы (рис. 2).

Исследования проводили в соответствии с существующими рекомендациями [14–16]. Методика исследования и анализа показателей кожной МЦ у животных подробно описана в нашей предыдущей работе [10]. В ходе исследования оценивали осцилляторные и неосцилляторные показатели кожной микрогемодинамики. Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока у крыс имеют определенные особенности и приведены в работах [10, 17]. Амплитуды осцилляций кровотока нейрогенного и миогенного эндотелиально-независимого происхождения прямо связаны с величинами просвета микрососудов, а следовательно, с тонусом микрососудов. Нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонусы, показатели шунтирования (ПШ) и нутритивного кровотока (Мнутр.) рассчитывали согласно рекомендациям [17, 18]. Наряду с этим, определяли общую мощность спектра флуксуций (М), вклад каждого компонента (X_i , %) в общую мощность спектра, а также мощность механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, и соотношение притока крови к венозному оттоку (С) [18].

Оценку показателей объемного кровотока проводили на основе стандартной ЛДФ-метрии, рассчитывая общий объемный кровоток (ООК, перф. ед./мм рт. ст.), объемный нутритивный кровоток (ОНК, перф. ед./мм рт. ст.), объемный шунтовой кровоток (ОШК, перф. ед./мм рт. ст.) [18].

Расчет коэффициента эффективности (КЭ) биологического действия соединений АСК с металлами по сравнению с молекулой предшественницей (АСК) проводили по формуле [11]: $KЭ = (AC_{мет.} - АСК) / АСК$, где $AC_{мет.}$ – показатели, зарегистрированные у животных при введении салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} (средние значения измерений в 3–6-й группах); АСК – показатели, зарегистрированные у животных при введении АСК (средние значения измерений во 2-й группе).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программ «Statistica 8.0» (StatSoft, США) и «Microsoft Excel 2016». Осуществляли проверку распределения данных на нормальность с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение данных у большинства исследуемых групп не соответствовало закону нормального распределения, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для корректности сравнения с литературными данными результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки, как принято в справочной литературе [9, 14–16, 18], относительно используемых нами показателей ССС. Значения показателей в процентах рассчитаны относительно значений контрольной группы (приняты за 100 %).

Результаты исследования и их обсуждение

Изменение ЧСС у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее производных. Как показали проведенные исследования, у животных 1-й группы при введении физиологического раствора ЧСС составила $414,50 \pm 7,95$ удара в минуту, что согласуется с результатами наших и других экспериментальных исследований [11, 19]. Введение крысам

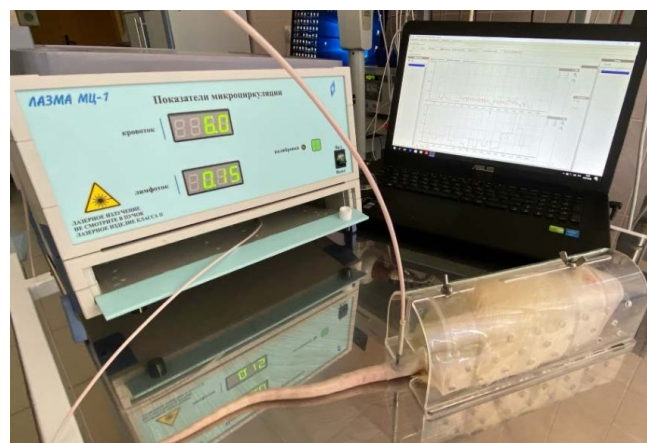


Рис. 2. Установка оптоволоконного зонда прибора «Лазма-МЦ-1» у основания хвоста крысы

Fig. 2. The adjustment of the fiber-optic probe of the device «Lazma-MC-1» at the base of the tail

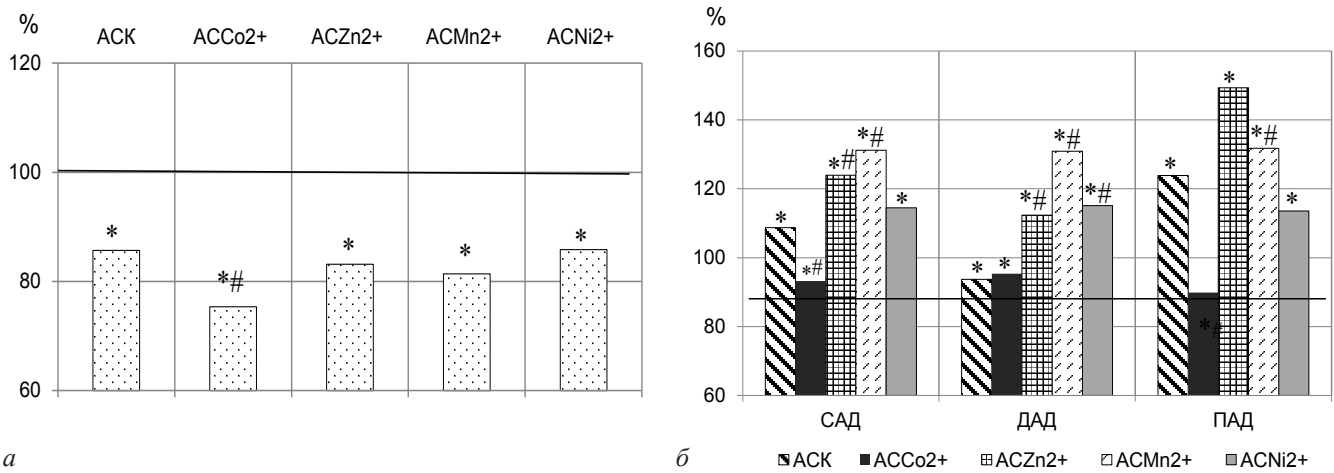


Рис. 3. Частота сердечных сокращений (а) и систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление (б) у крыс после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией): * – значимый уровень достоверности (p<0,05) по критерию Манна – Уитни относительно значений показателей в 1-й группе животных; # – значимый уровень достоверности (p<0,05) по критерию Манна – Уитни относительно значений показателей во 2-й группе животных, которым вводили ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Fig. 3. Heart rate (a) and systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and pulse blood pressure (PAD) (b) in rats after administration of acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates of cobalt (ASCo²⁺), zinc (ASZn²⁺), nickel (ASNi²⁺) and manganese (ASMn²⁺) relative to the values in the control group of animals taken as 100 %: * – the significance level (p < 0,05) according to the Mann – Whitney criterion relative to the values of parameters in the control group of animals; # – the significance level (p < 0,05) according to the Mann – Whitney criterion relative to the values of parameters in the group of animals administered the acetylsalicylic acid (ASA)

АСК приводило к достоверному снижению ЧСС на 14,33 % (p<0,001) по отношению к таковой в 1-й (контроль) группе животных (рис. 3, а).

При введении животным АССо²⁺ данный показатель снизился на 24,65 % (p<0,001) относительно контроля (1-я группа), причем урежение сердечного ритма было на 7,42 % (p<0,05) более выражено, чем после инъекции АСК. Введение животным АСZn²⁺, АСMn²⁺, АСNi²⁺ также привело к снижению ЧСС на 16,82 % (p<0,01), 18,59 % (p<0,01) и 14,15 % (p<0,01) соответственно относительно значений этого показателя

в 1-й (контроль) группе животных (рис. 3, а). При этом статистически значимых различий между значениями этого показателя у животных, которым вводили тестируемые салицилаты и АСК, не наблюдалось, о чем свидетельствуют КЭ, близкие к нулю (рис. 4).

Таким образом, внутрибрюшинное введение крысам АСК и ее соединений привело к статистически значимому уменьшению ЧСС, т. е. развитию отрицательного хронотропного эффекта. При этом введение животным АСZn²⁺, АСMn²⁺ и АСNi²⁺ вызывает эффект, характерный для АСК, а АССо²⁺ усиливает данный эффект (рис. 3, а; 4).

Изменение АД у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее производных. У животных 1-й (контрольной) группы при введении физиологического раствора исследуемые показатели находились в пределах физиологической нормы: САД – 115,79±1,23 мм рт. ст.; ДАД – 71,57±0,95 мм рт. ст., что согласуется с результатами наших и других экспериментальных исследований [11, 19].

Введение животным АСК привело к достоверному увеличению САД на 8,76 % (p<0,001) на фоне снижения ДАД на 6,31 % (p<0,01) и, как следствие, к увеличению ПАД на 23,87 % (p<0,001) по отношению к значениям этих показателей в 1-й (контроль) группе крыс (рис. 3, б).

Аналогичное с АСК, но выраженное в большей степени увеличение САД было характерно и для салицилатов Zn²⁺, Ni²⁺ и Mn²⁺, которое, в отличие от АСК, сопровождалось достоверным увеличением ДАД (рис. 3, б).

Наиболее выраженный рост САД и ДАД у крыс зарегистрирован в ответ на введение им АСMn²⁺ (САД на 31,23 % (p<0,05), ДАД на 30,94 % (p<0,05)), а ПАД после введения АСZn²⁺ (на 49,33 % (p<0,01)) относительно значений исследуемых показателей у животных первой группы (рис. 3, б).

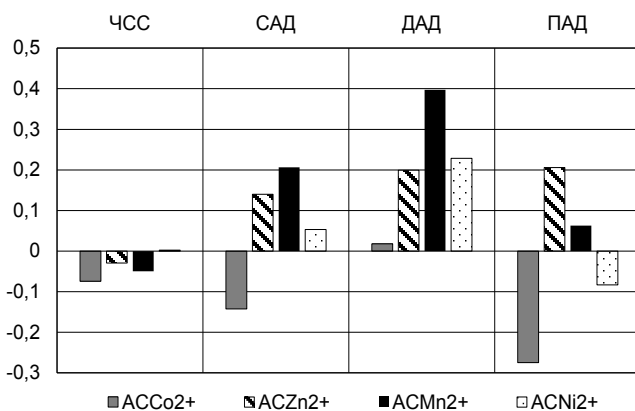


Рис. 4. Коэффициенты эффективности (КЭ) частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД) у животных при введении салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений этих показателей у животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК)

Fig. 4. Efficiency coefficients (CE) of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure (PAD) of animals administrated the cobalt (ASCo²⁺), zinc (ASZn²⁺), nickel (ASNi²⁺) and manganese (ASMn²⁺) relative to the values of these parameters in animals after the administration of acetylsalicylic acid (ASA)

Однако введение крысам АССо²⁺ вызывало противоположную реакцию компонентов АД, не характерную для других салицилатов, а именно – однонаправленное снижение САД на 6,77 % ($p \leq 0,01$), ДАД на 4,66 % ($p \leq 0,05$) и ПАД на 10,16 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в 1-й (контрольной) группе животных (рис. 3, б). Следует отметить, что введение АССо²⁺ привело к однонаправленному с АСК снижению ДАД, однако противоположной реакции со стороны САД, которое снизилось у животных этой группы и составило 85,72 % ($p \leq 0,001$) от значения этого показателя у животных, которым вводили АСК, о чем свидетельствует отрицательный КЭ. Следствием этого явилось и снижение ПАД у животных этой группы, в отличие от его повышения у крыс после введения АСК (рис. 4).

Таким образом, введение крысам АСК и салицилатов металлов привело к разнонаправленному изменению показателей АД, что может являться следствием изменения тонуса гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов и изменения функционирования эндотелия кровеносных сосудов.

Изменение показателей МЦР у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее производных. У животных контрольной группы значения исследуемых показателей МЦР согласуются с результатами наших и других экспериментальных исследований [10, 17].

При введении крысам экспериментальных групп АСК и тестируемых салицилатов происходили значительные изменения показателей кожной микрогемодинамики по сравнению со значениями этих показателей в контрольной группе животных (рис. 5). ЛДФ-метрия активных (эндотелиальных, миогенных, нейрогенных) факторов регуляции МЦ показала, что введение животным АСК привело к достоверному увеличению (на 70–86 %) амплитуд этих ритмов относительно значений в контроле (рис. 5, а). Однако введение животным салицилатов металлов вызвало разнонаправленные изменения данных показателей (рис. 6, а). Так, инъекция АССо²⁺ привела к увеличению амплитуд эндотелиальных колебаний (Аэ) на 124,43 % ($p \leq 0,01$) относительно значений этого показателя у животных 1-й (контрольной) группы (рис. 5, а) и на 120,42 % ($p \leq 0,01$) относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК (рис. 6)

Медленные колебания эндотелиального генеза характеризуют состояние нутритивного кровотока и отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на МЦР, синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов, играющим вазодилатирующую роль и обеспечивающим физиологическую регуляцию тонуса гладких мышц сосудов [16]. Известно, что в эндотелии постоянно образуется пул NO, обуславливающий базальный уровень секреции этого вазорелаксанта, что способствует поддержанию сосудистого тонуса в нормальных условиях [16]. Вероятно, наблюдаемое увеличение амплитуды эндотелиальных ритмов, зарегистрированное при введении животным АСК и особенно АССо²⁺, свидетельствует об увеличении

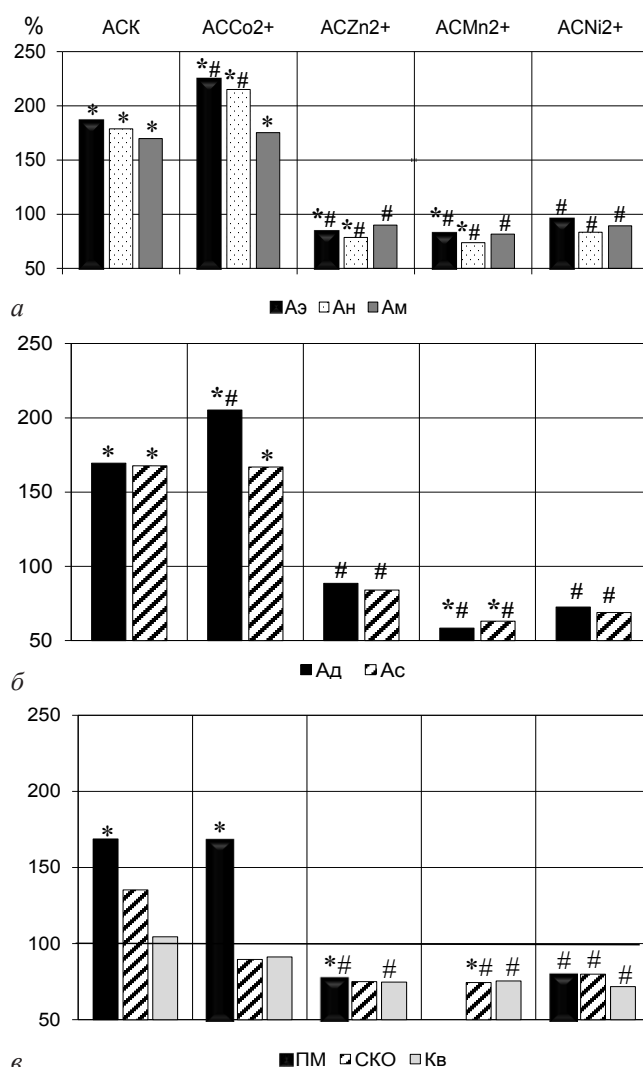


Рис. 5. Амплитуды эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам) (а), дыхательных (Ад), пульсовых (Ас) (б) ритмов, неосцилляторных показателей микроциркуляции (в) у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений в 1-й группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией); ПМ – показатель перфузии, SKO – среднее квадратичное отклонение, Kv – коэффициент вариации

Fig. 5. Changes in the amplitudes of endothelial (Ae), neurogenic (An), myogenic (Am) (a), respiratory (Bp), pulse (As) (б) rhythms, non-oscillatory microcirculation parameters (в) in animals after the administration of acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates of cobalt (ASCo²⁺), zinc (ASZn²⁺), nickel (ASNi²⁺) and manganese (ASMn²⁺) relative to the values in the control group of animals accepted for 100 %: PM is the blood microcirculation; SKO is the mean square deviation; Kv is the coefficient of variation

базального уровня секреции NO, способствующего вазодилатации микрососудов.

Однако введение животным АСNi²⁺ привело к тенденции, а АСZn²⁺ и особенно АСMn²⁺ – к статически значимому снижению Аэ на 4,12 % ($p \geq 0,05$), 15,48 % ($p \leq 0,05$) и 17,04 % ($p \leq 0,05$) соответственно, как относительно значений этого показателя в контрольной группе крыс (рис. 6, а), так и значений у животных после введения АСК, а следовательно, к уменьшению секреции NO, что зачастую наблюдается при развитии патологических процессов [4, 20].

Инъекция АССо²⁺, аналогично с АСК, привела к увеличению амплитуд осцилляций в миогенном диа-

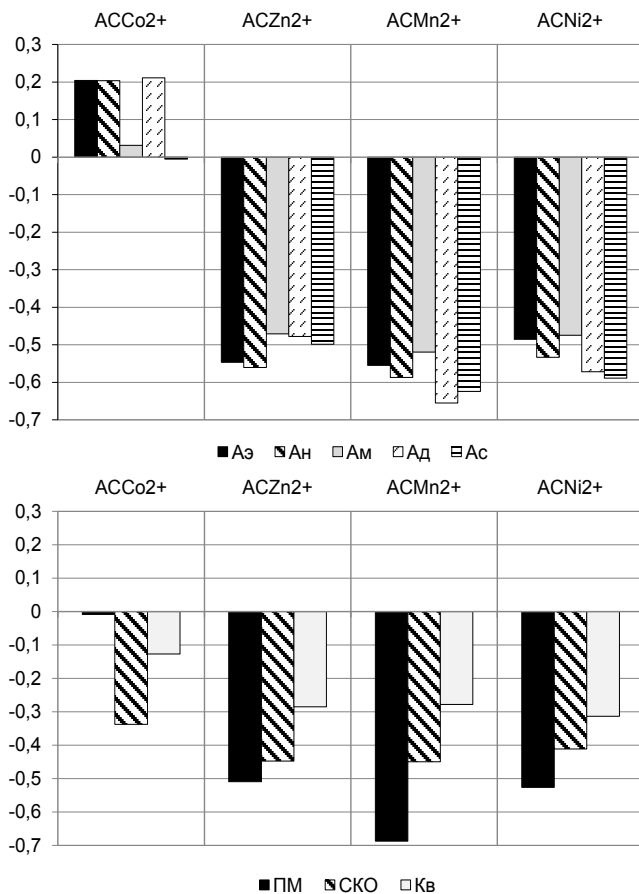


Рис. 6. Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей кожной микрогемодинамики у животных при введении салицилатов кобальта ($ASCo^{2+}$), цинка ($ASZn^{2+}$), никеля ($ASNi^{2+}$) и марганца ($ASMn^{2+}$) относительно значений этих показателей у животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК): Ae – амплитуды эндотелиальных колебаний; An – амплитуды нейрогенных колебаний; Am – амплитуды миогенных колебаний; Ad – амплитуды дыхательных колебаний; Ac – амплитуды пульсовых колебаний; ПМ – показатель перфузии; СКО – среднее квадратичное отклонение; Кв – коэффициент вариации

Fig. 6. Efficiency coefficients (CE) of microcirculation parameters in animals when administered with cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) salicylates relative to the values of these parameters in animals when administered the acetylsalicylic acid (ASA): Ae – the amplitudes of endothelial oscillations; An – the amplitudes of neurogenic oscillations; Am – the amplitudes of myogenic oscillations; Ar – the amplitudes of respiratory oscillations; Ap – the amplitudes of pulse oscillations; BM – the perfusion index; MSD – the mean square deviation; Kv – the coefficient of variation

пазоне (Am) на 75,29 % ($p \leq 0,01$) относительно значений у животных контрольной группы (рис. 5, a). Миогенные высокоамплитудные осцилляции обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) и регистрируются не только на уровне сфинктеров, но и более проксимальных артериол, что является приспособительным нейротрофическим механизмом, достоверно увеличивающим число функционирующих капилляров и направленность потока крови из артериол в капиллярное русло [15].

Таким образом, существенное увеличение Am при введении животным АСК и особенно $ASCo^{2+}$ свидетельствует об увеличении активности миоцитов прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол, что сопровождается дилатацией прекапилляров при регистрации базального кровотока, увеличением

числа функционирующих капилляров и, как следствие, приоритетного тока крови в нутритивное русло. Подтверждением этому является и снижение МТ прекапиллярных сфинктеров: введение АСК животным привело к снижению этого показателя на 53,81 % ($p \leq 0,05$), а $ASCo^{2+}$ вызвало его уменьшение на 67,99 % ($p \leq 0,05$) относительно его значения в контроле и на 30,65 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, которым вводили АСК (рис. 6).

Поскольку МТ является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [21], то снижение данного показателя указывает на увеличение диаметра прекапилляров и, как следствие, увеличение направленного тока крови из артериол в капиллярное русло (рис. 7).

Введение животным $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$, $ACMn^{2+}$, напротив, вызвало снижение Am на фоне повышения МТ, особенно выраженное у животных после применения салицилата Mn^{2+} (на 122,88 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля и на 382,57 % ($p \leq 0,001$) относительно значений у животных, которым вводили АСК) (рис. 5, a). Данные изменения указывают на констрикцию метартериол и прекапиллярных сфинктеров, которые в коже выполняют распределительную функцию и вносят максимальный вклад в формирование внутрисосудистого сопротивления на микроциркуляторном уровне.

Связь тонуса прекапилляров с плотностью капилляров [15] дает основание трактовать констрикцию прекапиллярных сфинктеров как реакцию в ответ на снижение плотности капилляров в коже животных, подвергнутых введению $ACZn^{2+}$ и особенно $ACMn^{2+}$, т. е. лимитирование нутритивного кровотока, о чем свидетельствует и достоверное снижение $M_{\text{внутр}}$ (рис. 7), что является подтверждением уменьшения поступления крови в капиллярное русло.

Изменения показателей МЦР животных под влиянием салицилатов характеризовались вовлечением еще одного регуляторного компонента – *нейрогенного*, активность которого также свидетельствует об уровне нутритивного кровотока. Так, в ответ на введение животным АСК и $ASCo^{2+}$ произошло увеличение амплитуд нейрогенных колебаний (An), которые отражают активность со стороны симпатических адренергических нервных волокон, а их влияние локализуется на гладкомышечных стенках микрососудов [16] на 78,68 % ($p \leq 0,001$) и 115,06 % ($p \leq 0,01$) соответственно относительно значений в контроле (рис. 6, a). Необходимо отметить, что рост амплитуды этого ритма у животных под влиянием $ASCo^{2+}$ был выражен на 20,35 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (рис. 6).

Таким образом, выраженное увеличение амплитуд флаксмоций в нейрогенном частотном диапазоне в ЛДФ-грамме животных в ответ на введение АСК и особенно $ASCo^{2+}$ свидетельствует о снижении контроля артериолярного тонуса со стороны симпатической нервной системы, что подтверждается уменьшением НТ прекапиллярных резистивных микрососудов на 55,70 % ($p \leq 0,01$) и 75,83 % ($p \leq 0,01$) у крыс после введения им АСК и $ASCo^{2+}$ соответственно (рис. 7).

Напротив, введение животным $ACNi^{2+}$ привело к тенденции, а $ACZn^{2+}$ и особенно $ACMn^{2+}$ к статически значимому снижению Ан на 16,67 % ($p \leq 0,001$), 21,44 % ($p \leq 0,001$), 26,23 % ($p \leq 0,001$) соответственно относительно значений в контроле (рис. 5, а) и на 53,36 % ($p \leq 0,05$), 56,04 % ($p \leq 0,001$), 58,72 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ (рис. 6). Снижение Ан у животных 4–6-й групп привело к увеличению нейрогенного компонента артериолярного тонуса на 36,50 % ($p \leq 0,05$), 42,11 % ($p \leq 0,05$) и 155,66 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контроле (рис. 7). Описанные изменения нейрогенного компонента флуксуций свидетельствуют о повышении симпатической адренергической активности, уменьшении лабильности сосудистой стенки, увеличении ее жесткости и периферического сопротивления, что существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов.

Поскольку имеются отличия в регуляции артериол и артериовенулярных анастомозов (АВА) [16], то важно оценивать соотношения шунтового и нутритивного кровотока, показателем которого в ЛДФ-грамме является ПШ. Значения ПШ при введении животным АСК и тестируемых салицилатов имели тенденцию к снижению относительно значений такового у животных контрольной группы (рис. 7), при этом было больше 1, что свидетельствует об отсутствии спазма шунтов [14] в МЦР животных всех групп.

На фоне увеличения амплитуд активных, тонусформирующих факторов регуляции МЦ под влиянием АСК и $ACCo^{2+}$ наблюдалась активация пассивных компонентов регуляции микрососудистого тонуса, т. е. факторов, вызывающих колебания кровотока вне системы МЦР. Зарегистрирован статистически значимый рост амплитуд сердечных (Ас, пульсовая волна со стороны артерий) на 67,75 % ($p \leq 0,05$) и 105,25 % ($p \leq 0,05$) соответственно, что прямо пропорционально изменению притока крови в системе МЦ за счет пульсового кровенаполнения [14]. Относительно значений данных показателей в контроле выявлен рост и дыхательных осцилляций (Ад) на 69,40 % ($p \leq 0,001$) и 66,88 % ($p \leq 0,05$) соответственно (рис. 5, б). Необходимо отметить, что рост Ад у животных после введения им $ACCo^{2+}$ был выражен на 21,15 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (рис. 6). Увеличение амплитуды дыхательной волны, которая в ЛДФ-грамме обусловлена периодическими колебаниями давления в венозном отделе МЦР, свидетельствует о венозном полнокровии, а возможно, и нарушении венозного оттока, что может привести к застойным явлениям в данном отделе МЦР [16].

Следовательно, наблюдаемое увеличение амплитуд дыхательных и пульсовых волн в ЛДФ-граммах животных после введения им АСК и в большей степени $ACCo^{2+}$ относительно значений данных показателей в контроле, наряду со снижением вазомоторного тонуса, периферического сопротивления, свидетельствует о высоком притоке крови со стороны артериол, связанном с вазодилатацией, и ограничением

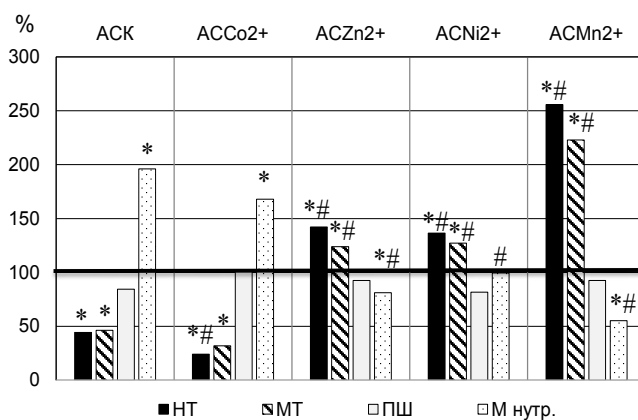


Рис. 7. Нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ) и нутритивный кровоток (Мнутр.) кожной микрогемодинамики у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией)

Fig. 7. Changes of neurogenic tone (NT), myogenic tone (MT), increased artery bypass grafting (PH), nutritive blood flow of animals administrated the acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) relative to values in the control group of animals taken as 100 %

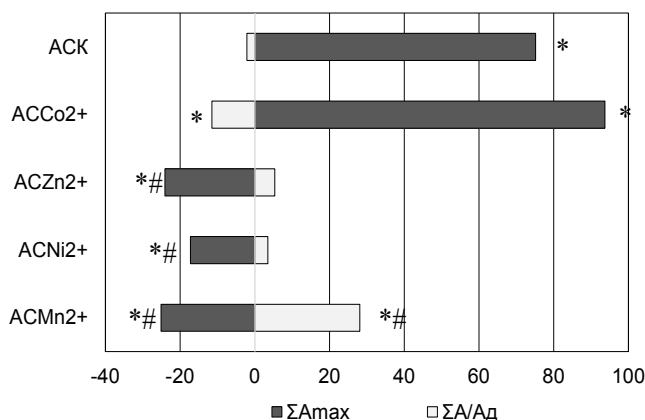


Рис. 8. Изменение суммы амплитуд в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах (ΣA_{max}); соотношения притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/Ad$) в ЛДФ-граммах крыс при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) относительно значений в первой группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией)

Fig. 8. Changes of sum of amplitudes in the endothelial, neurogenic, myogenic, and pulse frequency ranges (Σmax); the ratio of blood flow to venous outflow ($\Sigma A/Ar$) after the administration of acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates of cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) relative to the values in the control group of animals taken as 100 %

венозного оттока, что приводит к гиперемии тканей у животных этих групп.

Подтверждением этого является и статистически значимое увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, о котором судили по сумме амплитуд в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах [16] в ЛДФ-граммах крыс 2-й (АСК, на 75,16 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля) и особенно 3-й ($ACCo^{2+}$, на

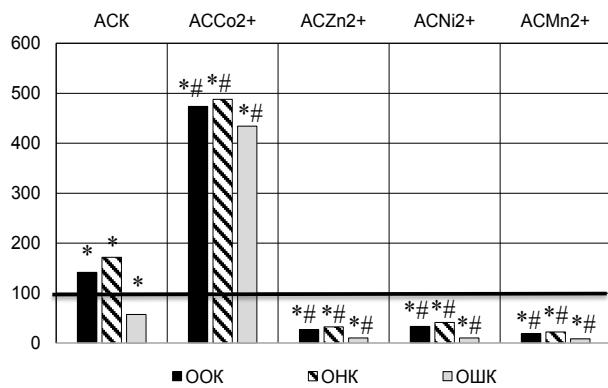


Рис. 9. Изменения общего объемного кровотока (ООК), общего нутритивного кровотока (ОНК) и общего шунтового кровотока (ОШК) микрогемодинамики кожи крыс после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией)

Fig. 9. Changes in the total volumetric blood flow (ООК), total nutritive blood flow (ОНК) and total shunt blood flow (ОШК) after administration of acetylsalicylic acid (АСК) and salicylates of cobalt (АССо²⁺), zinc (АСZn²⁺), nickel (АСNi²⁺) and manganese (АСMn²⁺) into animals relative to the values in the control group of animals taken as 100 %

93,69 % ($p \leq 0,001$) относительно контроля) групп. Причем при введении АССо²⁺ увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, происходило на фоне достоверного снижения соотношения притока крови к венозному оттоку на 10,97 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля (рис. 8).

Противоположные изменения амплитуд высокочастотных ритмов произошли при введении животным АСZn²⁺, АСNi²⁺ и АСMn²⁺. Так, инъекции АСNi²⁺ привели к тенденции, а АСZn²⁺ и АСMn²⁺ – к статически значимому снижению Ад, свидетельствующему об увеличении венозного оттока [16], и Ас, указывающему на уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР, модулированного пульсовой волной, как относительно значений в контроле (рис. 5, б), так и у крыс, которым вводили АСК, о чем свидетельствуют отрицательные КЭ этих показателей (рис. 6). Подтверждением этому является и снижение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР у животных этих групп (рис. 8). Следует отметить, что при введении АСMn²⁺ указанные изменения сопровождалось достоверным увеличением соотношения притока крови к венозному оттоку (на 28,07 % ($p \leq 0,05$) относительно контроля), что указывает на уменьшение кровенаполнения венозного отдела МЦР.

Очевидно, что уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР за счет систолического выброса под влиянием АСZn²⁺, АСNi²⁺ и АСMn²⁺ связано с увеличением как миогенного, так и нейрогенного сосудистого тонуса, а следовательно, и с повышением периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов, что повлекло за собой снижение градиента артериовенозного давления и, как следствие, снижение кровенаполнения венолярного звена микрососудистого русла.

Выявленные изменения со стороны регуляторных механизмов МЦР у животных при введении тестиру-

емых салицилатов привели и к изменению неосцилляторных показателей МЦ, в частности, показателя микроциркуляции (ПМ) (рис. 5, в), отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венах [22].

Изменения ПМ, которые определяются скоростью движения эритроцитов, величиной тканевого гематокрита и диаметром сосудов, находящегося под контролем активных механизмов [16], под влиянием тестируемых соединений носили разнонаправленный характер. Так, после введения животным АСК и АССо²⁺ перфузия увеличилась на 68,80 % ($p \leq 0,001$) и 67,40 % ($p \leq 0,01$) относительно значений в контроле, что явилось следствием модуляции микроциркуляторных процессов со стороны активных механизмов регуляции: усиления выработки эндотелием вазодилататоров, снижения активности симпатических эфферентов, дилатации гладкомышечных прекапилляров. Указанные изменения привели к существенному увеличению притока крови в капиллярное русло и нутритивного кровотока относительно значений такового у крыс контрольной группы на 96,06 %; $p \leq 0,01$ (АСК) и 67,99 %; $p \leq 0,001$ (АССо²⁺), а следовательно, к усилению обменных процессов.

Напротив, на фоне введения животным АСZn²⁺, АСMn²⁺ и АСNi²⁺ ПМ снизился на 22,50 % ($p \leq 0,001$), 47,20 % ($p \leq 0,001$) и 20,00 % ($p \leq 0,001$) соответственно, относительно как значений у животных контрольной группы (рис. 5, в), так и значений этого показателя у крыс, которым вводили АСК (рис. 6), что явилось следствием выраженного уменьшения секреции NO, увеличения миогенного и нейрогенного тонусов, возрастания жесткости сосудистой стенки и депрессии нутритивного кровотока.

Остальные неосцилляторные показатели, а именно – уровень флкса (СКО) и Кв в ЛДФ-граммах животных, которым вводили тестируемые салицилаты, были сопоставимы с таковыми в контрольной группе животных, что демонстрирует отсутствие статистически значимых различий значений этих показателей (рис. 5, в). При этом значения этих показателей были достоверно ниже таковых у крыс, которым вводили АСК (рис. 6), что свидетельствует о снижении временной изменчивости перфузии и модуляции кровотока во всех частотных диапазонах [23].

ЛДФ-метрия, наряду с осцилляторными и неосцилляторными показателями, дает возможность проследить изменения показателей объемного кровотока, что представляет интерес как для понимания механизмов тканевого обмена, так и для выявления особенностей изменения кровообращения под воздействием различных факторов [16].

У животных экспериментальных групп изменения ООК, ОНК и ОШК носили разнонаправленный характер. Так, у крыс 2-й группы после введения АСК зарегистрировано повышение ООК и ОНК на 41,66 % ($p \leq 0,01$) и 71,67 % ($p \leq 0,01$) и снижение ОШК на 48,85 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей у животных контрольной группы (рис. 9), что свидетельствует об увеличении общего потока крови в микрососудистом русле за счет увеличения объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах на фоне уменьшения ненутритивного кровотока.

После введения животным $ASCo^{2+}$ значения показателей объемного кровотока значительно повысились: ООК – на 373,94 % ($p \leq 0,01$), ОНК – на 387,98 % ($p \leq 0,01$), ОШК – на 334,39 % ($p \leq 0,01$) относительно значений в контроле, а также величин этих показателей у крыс, которым вводили АСК (рис. 9).

Поскольку ОНК отражает кровоток в капиллярах, то величина его в большей степени определяется миогенной активностью прекапиллярных сфинктеров, которые являются последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [18]. Следовательно, причиной повышения нутритивного кровотока у животных этой группы явилось уменьшение периферического сопротивления и вазодилатация в области прекапиллярных сфинктеров, открытие латентных капилляров и увеличение числа функционирующих капилляров, что обусловило повышение притока крови в МЦР.

Большую роль в периферической гемодинамике, как известно, играют анастомозы, создавая пути движения крови в обход основной массы капилляров. Нейросинаптический адренергический механизм является ведущим в регуляции кровотока по АВА [16]. Исходя из этого, снижение нейрогенного тонуса микрососудов является причиной повышения шунтового кровотока, наблюдаемого у животных после введения $ASCo^{2+}$, в результате чего произошло увеличение вазодилатации на путях притока крови в систему микроциркуляции.

Контроль ООК осуществляется за счет нейросинаптических механизмов регуляции сокращения миоцитов артериол и является суммарной величиной ОНК и ОШК [18]. Таким образом, увеличение значений ООК у крыс данной группы является следствием снижения НТ и МТ микрососудов, обусловивших повышение ОНК и ОШК.

Отличные от описанных изменения объемных показателей МЦ произошли в коже крыс после введения им $ACZn^{2+}$, $ACMn^{2+}$ и $ACNi^{2+}$: ООК, ОНК и ОШК существенно снизились на 60–90 % относительно значений этих показателей в 1-й (контроль) и 2-й (АСК) групп животных (рис. 9). Известно, что снижение ОНК связано с повышением МТ и, как следствие, уменьшением притока крови в нутритивное русло; снижение ОШК обусловлено повышением нейрогенных влияний со стороны симпатической адренергической системы, способствующих увеличению вазоконстрикции артериол, а следовательно, уменьшению притока в МЦР [22].

Очевидно, что уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР под влиянием $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$, связанное с увеличением миогенного и нейрогенного тонусов, периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов, привело к значительному снижению объемной скорости капиллярного кровотока, что на фоне уменьшения кровенаполнения веноулярного звена микрососудистого русла вызвало уменьшение объемной скорости кровотока и в веноулярном отделе МЦР. В итоге снижение как нутритивного, так и ненутритивного кровотока у животных 4–6-й групп привело к уменьшению ООК.

Заключение

Экспериментально установлено, что под влиянием АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца произошла эффективная модуляция показателей МЦР и ЦГ, выявлена связь между ними. Нужно отметить, что до сих пор нет убедительных данных о том, являются ли изменения МЦ причиной или следствием изменения ЧСС и АД. Однако очевидно, что исследованные осцилляции кожного кровотока играют важную роль в регуляции внутрисосудистого давления. В частности, за счет миогенной ауторегуляции обеспечивается удерживание в физиологических границах гидростатического давления при колебаниях АД, в основе которой лежит чувствительность гладкомышечных клеток микрососудов к растяжению, под влиянием которого их сократительная активность усиливается, что и является одним из определяющих факторов трансапикалярного обмена веществ и жидкости [24]. Дыхательные колебания, вызываемые дыхательными экскурсиями грудной клетки, представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, а амплитуда пульсовой волны, связанная с кардиоритмом, зависит от смены САД и ДАД, приводящей к изменению скорости движения эритроцитов в микрососудах [16]. Кроме того, пульсовые колебания кровотока синхронизированы с кардиоритмом, а следовательно, зависят от ЧСС.

Таким образом, тонус микрососудов в большей части сосудов сопротивления связан с системным АД, изменяя его и удерживая на определенном уровне в результате общих нейрогенных и гуморальных факторов регуляции по принципу прямой и обратной связи.

Реакция микрососудов кожи на АСК заключалась в достоверном изменении активности практически всех компонентов регуляции МЦР, что выражалось в увеличении перфузии, вазодилатации, снижении периферического сопротивления, увеличении диаметра прекапилляров, а следовательно, увеличении притока крови в нутритивное микрососудистое русло, объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах на фоне уменьшения ненутритивного кровотока. Данные изменения в регуляции МЦР в целом могут свидетельствовать о развитии гиперемии, которая сопровождалась изменением АД (повышением САД на фоне снижения ДАД) и брадикардией, что является одним из видов проявления фармакологического действия АСК, связанного с ее противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Полученные результаты существенно дополняют данные клинических и экспериментальных исследований, в которых показано, что АСК не влияет на сердечный ритм здоровых людей [25–27], однако улучшает показатели вариабельности ритма сердца волонтеров, что особенно выражено при кардионагрузке [27], а также не вызывает значимых влияний на АД, либо приводит к дозозависимому снижению САД и ДАД [28, 29]. Авторы исследований связывают эти эффекты со свойством АСК ингибировать простагландины (PGF_2 и PGE_2) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и увеличения вагусных влияний на сердце [30].

Координационные соединения АСК, в которых, помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент, вызвали разнонаправленные изменения как со стороны МЦР, так и ЦГ. Можно выделить два основных типа данных изменений.

Первый из них развивается у животных после введения им $АССо^{2+}$ и сходен с таковым при АСК, характеризуется увеличением перфузии микрососудов, снижением вазомоторного тонуса, периферического сопротивления и развитием вазодилатации, однако $АССо^{2+}$ в большей степени, чем АСК, увеличивает метаболическую активность эндотелия, снижает жесткость сосудистой стенки резистивных микрососудов вследствие снижения симпатических прессорных влияний, уменьшает тонус прекапиллярных метартериол вследствие развития мышечной релаксации, что при высоком притоке крови со стороны артериол и затрудненном оттоке крови со стороны венул приводит к развитию гиперемии тканей у животных этой группы. Увеличение градиента давления при артериальной гиперемии на протяжении капилляров увеличивает скорость кровотока в них, приводит к росту числа функционирующих капилляров, что связано с повышением внутрикапиллярного давления и падением тонуса капиллярных стенок и, как следствие, к приоритетному току крови в нутритивное русло, а следовательно, к усилению обменных процессов. В отличие от АСК, усиление нутритивного кровотока по капиллярам и затрудненный отток крови со стороны венул вызвали усиление и шунтового нутритивного кровотока по АВА, которые играют роль тонких регуляторов капиллярного кровообращения: расширяясь при артериальной гиперемии, они разгружают капилляры от избытка крови.

Указанные изменения МЦР у животных после введения салицилата кобальта вызвали снижение показателей АД, что обусловлено снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов. Вместе с тем артериальная гипотензия в результате ауторегуляторной реакции приводит к снижению тонуса гладких мышц артериол и прекапилляров, вызывая их дилатацию, что обеспечивает изменение уровня перфузии ткани в условиях колебания величины АД.

Возможно, такие изменения со стороны МЦР и ЦГ связаны со способностью АСК и $АССо^{2+}$ блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов с последующим ингибированием синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов, что приводит к угнетению функции тромбоксан-синтетазы и, в результате, уменьшению образования активного проагреганта тромбоксана A_2 , в то время как уровень простацилина, мощного естественного вазодилататора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким [29], что отражается в развитии гиперемии.

Второй тип изменений МЦР и ЦГ развивается у крыс при введении им $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ и характеризуется уменьшением перфузии, связанным со снижением секреции NO, увеличением миогенного и нейрогенного тонусов, констрикцией метартериол и прекапилляров, снижением лабильно-

сти сосудистой стенки и возрастанием ее жесткости, что приводит к увеличению периферического сопротивления, уменьшению числа функционирующих капилляров и существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов. Следствием повышения периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов являются уменьшение объемной скорости нутритивного и шунтового кровотоков, числа функционирующих капилляров и возникновение ишемии. В итоге снижается и кровенаполнение веноулярного звена МЦР, что может служить защитным механизмом, приводящим к закрытию АВА для сохранности тканевого кровотока при тех или иных нарушениях, а при ишемии способствует усилению притока крови в капилляры [14].

Под влиянием $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ произошли не только противоположные относительно АСК и $АССо^{2+}$ изменения со стороны МЦР, но и ЦГ: благодаря увеличению общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, повысились основные компоненты АД, что привело к развитию артериальной гипертензии. С другой стороны, при повышении АД гладкие мышцы артериол сокращаются, вызывая увеличение их тонуса. Необходимо отметить, что сужение периферических артериол и увеличение сосудистого сопротивления являются сопутствующими изменениями в системе МЦ при гипертонической болезни.

Данный тип изменений МЦ и ЦГ, по всей видимости, связан с тем, что производные АСК с цинком, никелем и марганцем ацетируют ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана A_2 они, по крайней мере, в высоких дозах (в наших исследованиях 20 мг/кг), могут тормозить образование простацилина – природного антиагреганта и вазодилататора, что и приводит к развитию микрососудистой ишемии и артериальной гипертензии.

Следовательно, у животных при введении им АСК и салицилатов металлов развивается брадикардия и различные варианты изменений со стороны МЦР и ЦГ: гиперемия на фоне гипотензии и ишемия, связанная с гипертензией.

Полученные данные подтверждают эффективность новых координационных соединений с двухвалентными металлами и доказывают, что создание таких соединений на основе АСК позволяет не только усилить физиологические эффекты, характерные для АСК, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы, необходимые для создания эффективных лекарственных препаратов.

Финансирование / Financing

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-70142) на экспериментальном оборудовании центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации. / The work was carried out with

the financial support of the RFBR grant № 20-33-70142 on the basis of the Center for Collective Use of Scientific Equipment «Experimental Physiology and Biophysics» of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен Этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (протокол № 3 от 23.03.2021 г.). / The protocol of the study corresponded to the ethical principles and norms of biomedical research involving animals and was approved by the Ethical Committee on Bioethics of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol № 3 of 03.23.2021).

Литература / References

1. Ovadia-Blechman Z, Gritzman A, Shuvi M, Gavish B, Aharonson V, Rabin N. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes // *Clinical Biomechanics*. 2018; (57):19–25. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.005.
2. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 16 (4). – С. 11–26. [Fedorovich AA. Mikrososudistoe ruslo kozhi cheloveka kak obekt issledovaniya // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikro-cirkuljacija*. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
3. Holovatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol*. 2008;(105):370–372. Doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
4. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульянов. медико-биол. журн. – 2018. – Т. 4. – С. 8–17. [Radaykina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v patologii serdechno-sosudistoj sistemy // *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2018;(4):8–17. (In Russ.)]. Doi: 10.23648/UMBJ.2018.32.22685.
5. Gusev A, Baluda Y, Braga E, Kryukova M, Kiskin M, Chuyan E, Ravaeva M, Cheretaev I, Linert W. Mn(II), Co(II), Ni(II) and Zn salicylates: Synthesis, structure and biological properties studies // *Inorganica Chimica Acta*. 2021:528: Doi: 10.1016/j.ica.2021.120606.
6. Чуюн Е. Н., Миронюк И. С., Черетаев И. В. и др. Физиологические механизмы действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 3. – С. 288–311. [Chuyan EN, Mironyuk IS, Cheretaev IV, Ravaeva MY, Grishina TV. Fiziologicheskie mehanizmy dejstvija salicilatov na serdechno-sosudistuju sistemu // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*. 2021;107(3):288–311. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S0869813921030055.
7. Holowatz LA, Jennings JD, Lang JA, Kenney WL. Systemic low-dose aspirin and clopidogrel independently attenuate reflex cutaneous vasodilation in middle-aged humans // *J. Appl. Physiol*. 2010;108(6): 1575–1581. Doi:10.1152/jappphysiol.01362.2009.
8. Bulckaen H, Prévost G, Boulanger E, Robitaille G, Roquet V, Gaxatte C, Garçon G, Corman B, Gosset P, Shirali P, Creusy C, Puisieux F. Low-dose aspirin prevents age-related endothelial dysfunction in a mouse model of physiological aging // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2008;294(4):H1562–H1570. Doi:10.1152/ajpheart.00241.2007.
9. Mikhailichenko LA, Tikhomirova IA. Parameters of microcirculation in paired formations after single aspirin administration: laser Doppler flowmetry data // *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011;151(1): 16–21. 2011. Doi:10.1007/s10517-011-1249-4.
10. Раваева М. Ю., Чуюн Е. Н., Миронюк И. С. и др. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами // Журн. эвол. биох. физиол. – 2021. – Т. 57, № 1. – С. 71–82. [Ravaeva MYu, Chuyan EN, Mironyuk IS, Cheretaev IV, Grishina TV. Indicators of tissue microhemodynamics in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates // *J. Evol. Biohim. Phys*. 2021;57(1): 71–82. (In Russ.)]. Doi:10.31857/S0044452921010083.
11. Mironyuk IS, Chuyan EN, Ravaeva MY, Cheretaev IV. Changes in Central Hemodynamic Indices in Animals Under Action of Acetylsalicylic Acid and its Complex Compounds with Metals // *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(1):49–50. Doi:10.1111/eci.13567.
12. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. 2004;(25):166–181.
13. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с. [Habrieв RU. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskix veshhestv. Moscow, Medicina, 2005:832. (In Russ.)].
14. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. – М.: РУДН, 2012. – 31 с. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroistv mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow, RUDN, 2012:31. (In Russ.)].
15. Крупаткин А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // Физиология человека. – 2007. – Т. 33(5). – С. 93–101 [Krupatkin A.I. Dinamicheskii kolebatel'nyy kontur reguljatsii kapillyarnoi gemodinamiki. Fiziologija cheloveka. 2007; 5(33): 93–101. (In Russ.)].
16. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – 254 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljatsii krovi. Moscow, Medicina, 2005:254. (In Russ.)].
17. Humeau A, Koïtka A, Abraham P, Saumet J-L, L'Huillier J-P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats // *Phys Med Biol*. 2004;49(5):843–857. Doi: 10.1088/0031-9155/49/5/014.
18. Крупаткин А. И. Оценка объемных параметров общего, нутритивного и шунтового кровотока микрососудистого русла кожи с помощью лазерной доплеровской флоуметрии // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 114–119. [Krupatkin AI. Ocenka ob'emnyh parametrov obshhego, nutritivnogo i shuntovogo krovotorka mikrososudistogo rusla kozhi spomoshh'ju lazernoj dopplerovskoj floumetrii // *Fiziologija cheloveka*. 2005;31(1): 114–119. (In Russ.)].

19. Куркин Д. В., Волотова Е. В., Бакулин Д. А. и др. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 1. – С. 23–28. [Kurkin DV, Volotova EV, Bakulin DA, Hanina JuA, Verhuljak DV, Tjurenkov IN. Vlijanie narkotizacii hloralgidratom navyzhivaemost' zhivotnyh pri perevjazke obshhih sonnyh arterij // *Sovremennye problem y nauki obrazovanija*. 2017;(1):23–28. (In Russ.)].

20. Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 11. – С. 103–104. [Afonas'eva TM. Endothelial dysfunction. Opportunities for early diagnosis // *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;(11):103–104. (In Russ.)].

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

22. Сидоров В. В., Ронкин М. А., Максименко И. М. Физические основы метода лазерной доплеровской флоуметрии и его применение в неврологической практике // *Биомед технологии и радиоэлектроника*. – 2003. – № 12. – С. 26–35. [Sidorov VV, Ronkin MA, Maksimenko IM. Fizicheskie osnovy metoda lazernoj dopplerovskoj floumetrii i ego primenenie v nevrologicheskoj praktike // *Bio-medicinskie tehnologii i radiojelktronika*. 2003;(12):26–35. (In Russ.)].

23. Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: a review // *Arch. Oral. Biol*. 2018; (86):58–71. Doi:10.1016/j.archoralbio.2017.11.009.

24. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2008. – № 1 (25). – С. 5–19. [Polenov SA. Osnovy mikrocirkuljacji // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2008;1(25):5–19. (In Russ.)].

25. Siefert M, Rauh R, Spanos E, Dill O, Mueck H, Mueck-Weymann M. The effects of acetylic salicylic acid on heart rate variability in healthy subjects // *Clin. Autonomic Res*. 2007;17(2):115. Doi:10.1007/s10286-007-0408-1.

26. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes // *Nature*. 2007;447(7146):869. Doi:10.1038/nature05877.

27. Solheim S, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease // *Thromb. Haemost*. 2006;96(5):660. Doi:10.1160/TH06-06-0337.

28. Tauseef M, Sharma KK, Fahim M. Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action // *Eur. J. Pharmacol*. 2007;556(1–3):136. Doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.029.

29. Tjonahen E, Oh SF, Siegelman J, Elangovan S, Percarpio KB, Hong S, Arita M., Serhan CN. Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis // *J. Chem. Biol*. 2006;13(11):1193. Doi: 10.1016/j.chembiol.2006.09.011.

30. Shi X, Ding M, Dong Z, Chen F, Ye J, Wang S, Leonard SS, Castranova V, Vallyathan V. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- κ B activation, and TNF- α production // *Molecular and cellular biochemistry*. 1999;199(1–2):93. Doi:10.1023/a:1006934612368.

Информация об авторах

Чуян Елена Николаевна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: elena-chuyan@rambler.ru.

Миронюк Ирина Сергеевна – преподаватель кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: psevdallelizm@mail.ru.

Раваева Марина Юрьевна – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: ravaevam@yandex.ru.

Гришина Татьяна Владимировна – аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: tatyanka.grishina.1998@mail.ru.

Черетаев Игорь Владимирович – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: 5612178@ukr.net.

Чернобай Светлана Евгеньевна – старший преподаватель кафедры английской филологии Института иностранной филологии, Таврическая академия (СП), ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: svetoniya@mail.ru.

Authors information

Chuyan Elena N. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: elena-chuyan@rambler.ru.

Mironyuk Irina S. – Lecturer of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky, Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: psevdallelizm@mail.ru.

Ravaeva Marina Yu. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: ravaevam@yandex.ru.

Grishina Tatiana V. – Postgraduate student of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: tatyanka.grishina.1998@mail.ru.

Cheretaev Igor V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: 5612178@ukr.net.

Chernobai Svetlana E. – Senior Lecturer of the Department of English Philology of the Institute of Foreign Philology, Taurida Academy (SP) of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: svetoniya@mail.ru.

УДК 616.005.6+616.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94

И. А. ТИХОМИРОВА¹, М. М. РЯБОВ²

Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского» Министерства науки и образования российской Федерации, г. Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.08.21 г.; принята к печати 12.11.21 г.

Резюме

Введение. Клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволил выявить специфические нарушения гемостаза, на основании чего было введено понятие COVID-ассоциированной коагулопатии. **Цель** исследования – оценить направленность изменений показателей коагулограммы, параметров свертывания цельной крови и характеристик тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19. **Материалы и методы.** Для оценки параметров системы гемостаза кровь отбирали венопункцией у 12 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и 16 практически здоровых лиц. Процесс свертывания цельной крови исследовали методом низкочастотной пьезотромбоэластографии. С помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов измеряли число тромбоцитов и показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Оценивали фибринолитическую активность плазмы, активность плазминогена, содержание фибриногена, D-димера, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), (протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО). **Результаты.** У пациентов с тяжелой формой COVID-19 отмечен повышенный уровень фибриногена, 6-кратное увеличение D-димера и удлинение ПТВ. Число тромбоцитов у пациентов было снижено на 51 % ($p < 0,05$), спонтанная агрегация практически не отличалась от нормы. Выявлено почти полное ингибирование реактивности тромбоцитов в отношении АДФ и угнетение XIIa-зависимого фибринолиза, несмотря на повышенную на 19,3 % ($p < 0,05$) активность плазминогена. Выраженная активация тромбоцитарного гемостаза, значительная интенсификация полимеризационного этапа формирования сгустка и повышенная интенсивность лизиса и ретракции сгустка зафиксированы при анализе показателей процесса свертывания цельной крови. **Заключение.** Зафиксированные нами значительный рост уровня D-димера и парадоксальное ингибирование фибринолитической активности плазмы при ее изолированной оценке по тесту XIIa-зависимого фибринолиза (в отличие от повышенной интенсивности лизиса сгустка при оценке свертывания цельной крови) свидетельствуют о комплексном характере патогенетических механизмов коагулопатии при инфицировании SARS-CoV-2 и вовлеченности клеточных компонентов крови и сосудистой стенки в процесс патологического тромбообразования.

Ключевые слова: тяжелая форма COVID-19, коагулопатия, агрегация тромбоцитов, фибринолиз, D-димер

Для цитирования: Тихомирова И. А., Рябов М. М. Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94.

UDC 616.005.6+616.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94

И. А. ТИХОМИРОВА¹, М. М. РЯБОВ²

Comparative analysis of hemostasis system state indicators in severe COVID-19

¹ Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia
108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, Russia, 150000
E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Received 15.08.21; accepted 12.11.21

Summary

Introduction. Clinical experience in managing patients with a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 allowed to identify specific hemostasis disorders, and enables to introduce the concept of COVID-associated coagulopathy. The *aim* of the study was to assess the direction of coagulogram parameter changes, whole blood clotting parameters and characteristics of platelet and plasma hemostasis in patients with severe COVID-19. **Materials and methods.** The parameters of the hemostasis system were assessed using venous blood of 12 patients with severe COVID-19 and 16 healthy volunteers. The whole blood clotting process

was investigated by low-frequency piezothromboelastography. The platelet count and indicators of spontaneous and ADP-induced platelet aggregation were estimated with the help of a laser platelet aggregation analyzer. Fibrinolytic activity of plasma, plasminogen activity, content of fibrinogen, D-dimer, PTT, APTT, PTI and INR were assessed. *Results.* An increased level of fibrinogen, a 6-fold increased D-dimer level, and increased PTT were found in patients with severe COVID-19. The patient platelets count was reduced by 51 % ($p < 0.05$), spontaneous platelet aggregation remained at nearly normal level. Almost complete inhibition of ADP-induced platelet reactivity and inhibition of XIIIa-dependent fibrinolysis was revealed, despite an increased by 19.3 % ($p < 0.05$) plasminogen activity. Parameters of the whole blood coagulation process pointed a pronounced activation of platelet hemostasis, a significant intensification of the polymerization stage of clot formation and an increased intensity of clot lysis and retraction. *Conclusion.* The significant increase of D-dimer level and paradoxical inhibition of plasma fibrinolytic activity revealed by test of XIIIa-dependent fibrinolysis (in contrast to the increased intensity of clot lysis when assessing the coagulation of whole blood) indicate the complex pathogenic mechanisms of coagulopathy caused by SARS-CoV-2 infection, and the involvement of blood cells and the vascular wall in the process of pathological thrombus formation.

Keywords: *severe COVID-19, coagulopathy, platelet aggregation, fibrinolysis, D-dimer*

For citation: *Tikhomirova I. A., Ryabov M. M. Comparative analysis of hemostasis system state indicators in severe COVID-19. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94.*

Введение

Поражение микроциркуляторного русла играет важную роль в патогенезе COVID-19 [1]. Основной причиной нарушения микроциркуляции при новой коронавирусной инфекции считается дисфункция эндотелия, которая ведет к изменению баланса сосудистого русла в сторону сужения сосудов, вызывающего ишемию, к воспалению и прокоагулянтному состоянию. Как только SARS-CoV-2 прикрепляется к рецептору АПФ2 эндотелиальных клеток (ЭК), инициируется высвобождение тканевого фактора, который связывает FVII и активирует внешний путь коагуляции. Способность SARS-CoV-2 проникать в эндотелиоциты ведет к развитию системной дисфункции эндотелия. Вследствие системной дисфункции эндотелия и коагулопатии при COVID-19 повышается риск летального исхода по причине венозной (около 70 % пациентов, находящихся в критическом состоянии) или артериальной тромбоэмболии, значительно реже – геморрагических осложнений [2].

Клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволил выявить специфические нарушения гемостаза, которые в основном носят гиперкоагуляционную направленность (хотя отмечаются и геморрагические проявления), на основании чего было введено понятие COVID-ассоциированной коагулопатии [3].

Коагулопатия при COVID-19 ассоциирована со всеми основными компонентами триады Вирхова (повреждение эндотелия, стаз и состояние гиперкоагуляции) [4], поэтому риск тромбоэмболических осложнений повышается при длительной иммобилизации и наличии сопутствующих заболеваний, при которых имеет место дисфункция эндотелия (сахарный диабет и др.). Множественный тромбоз сосудов и системные нарушения ведут к полиорганной недостаточности, характерной для тяжелого течения COVID-19 [2].

При полиорганной недостаточности выявлено воспаление эндотелия во всех пораженных органах (легкие, почки, кишечник и т. д.). Эндотелиальная дисфункция может вызвать системное прокоагулянтное состояние в дополнение к специфическим повреждениям органа [5]. ЭК также вносят свой вклад в регулирование кровотока из-за их способности подавлять тромбогенность; в патофизиологической

ситуации, такой как индуцированное инфекцией SARS-CoV-2 гиперактивное воспаление, ЭК начинают генерировать антифибринолитическое и протромботическое микроокружение и в основном участвуют в тромбоэмболии [6].

Тромботические осложнения (венозная и легочная тромбоэмболия) при COVID-19 встречаются примерно у одной трети пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, даже несмотря на тромбопрофилактику антикоагулянтами [7–9]. Тромбоз на уровне микроциркуляции в легких ведет к обструкции мелких сосудов и легочной недостаточности [8, 10, 11]. Взаимосвязь тяжелой формы COVID-19 с вирусной коагулопатией, которая проявляется в легочной эмболии, венозном, артериальном и микрососудистом тромбозе, обусловленных повреждением легочного эндотелия, и тромботическими осложнениями, ведущими к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), зафиксирована в ряде клинических исследований [12].

Способность вирусных инфекций интенсифицировать процесс свертывания крови хорошо известна, однако у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечен беспрецедентный уровень тромботических осложнений. Причем риск таких осложнений присутствует не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у пациентов без коморбидности (здоровых лиц) [13]. COVID-19-вызванная коагулопатия проявляется как иммунотромботический ответ и неконтролируемый процесс у пациентов с критическим течением заболевания [13].

Механизмы коагулопатии пока не изучены, высказываются предположения о вкладе таких факторов, как повреждение эндотелия, гипоксия, дисрегуляция иммунного ответа из-за провоспалительных цитокинов, гибели лимфоцитов [14]. До сих пор спорным остается вопрос, являются ли фиксируемые нарушения гемостаза следствием системного воспаления, или они представляют собой специфический эффект, вызванный вирусом [15]?

Исходя из высокого риска тромботических осложнений в случае госпитализации по поводу средне-тяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения у пациентов с COVID-19, в числе необходимых лабораторных исследований рекомендовано выполнение коагулограммы с определением активированного ча-

стичного тромбопластинного времени (АЧТВ), протромбинового времени, протромбинового отношения и (или) процент протромбина по Квику, фибриногена, D-димера (количественным методом) [1].

Поскольку коагулопатия при COVID-19 ассоциируется с риском смерти, а ее механизмы изучены недостаточно, представляло интерес сопоставить рутинные лабораторные показатели коагулограммы, рекомендованные к применению для госпитализированных пациентов, с параметрами свертывания цельной крови (дающими общую картину состояния системы гемостаза) и изолированными характеристиками агрегационных свойств тромбоцитов и фибринолитической активности плазмы, в определенной степени отражающими состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза.

Цель – оценить направленность изменений показателей коагулограммы, параметров свертывания цельной крови и характеристик тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы исследования

Характеристика групп обследуемых. В исследование были включены 12 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 с тяжелой формой течения, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в июне-июле 2020 г. (5 мужчин, 7 женщин в возрасте от 48 до 83 лет (средний возраст – $62,6 \pm 11,7$ года). Сопутствующие заболевания в анамнезе: СД II типа (2 пациента), нарушение толерантности к глюкозе (1), стенокардия напряжения ФК II (3), последствия ОНМК с моторной афазией (1), гипертоническая болезнь III ст. (4), общий атеросклероз с преимущественным поражением сердца и сосудов нижних конечностей (1). У 7 пациентов в период нахождения в ОРИТ, несмотря на проводимую терапию, состояние прогрессивно ухудшалось, и на фоне нарастающей полиорганной недостаточности наступила смерть.

На момент обследования 6 пациентов находились на ИВЛ, 6 пациентам применялась инсуффляция увлажненного кислорода; все пациенты получали профилактические дозы эноксапарина натрия. Согласно действующим рекомендациям, назначение низкомолекулярных гепаринов показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться, как минимум, до выписки [1]. В контрольную группу были включены 16 практически здоровых лиц обоего пола (7 мужчин и 9 женщин, средний возраст обследуемых составил $57,4 \pm 12,5$ года).

Забор крови производился из локтевой вены с применением стандартных цитратных (3,8 %) вакутейнеров.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.).

Оценка процесса свертывания цельной крови. Оценку процесса свертывания цельной крови производили методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) с помощью программно-аппаратного комплекса АРП-01М (ООО «Меднорд-Техника», Россия). Принцип действия аппарата основан на ре-

гистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента. Частоты колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживаются равными автоматически. Кювету с исследуемой рекальцифицированной кровью 0,5 мл помещали в камеру термостата аппарата и приводили в соприкосновение с пробным телом датчика (иглой-резонатором) при его опускании вниз и запуске исследования.

С помощью программного обеспечения комплекса на основе полученных графических записей процесса свертывания крови рассчитывали следующие показатели: A_0 – начальный показатель агрегатного состояния крови в начальный момент времени t_0 (отн. ед.); t_1 – время контактной фазы коагуляции (мин); A_1 – амплитуда контактной фазы коагуляции (отн. ед.); ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции (отн. ед.); КТА – константа тромбиновой активности (отн. ед.); ВСК – время свертывания крови, (мин); ИКД – интенсивность коагуляционного драйва (отн. ед.); АПС – амплитуда полимеризации сгустка (отн. ед.); ВПС – время полимеризации сгустка (мин); ИПС – интенсивность полимеризации сгустка (отн. ед.); Т – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (мин); МА – максимальная амплитуда сгустка (отн. ед.); ИТС – интенсивность тотального свертывания крови (отн. ед.); ИЛРС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка, определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА (%) [16].

Оценка агрегации тромбоцитов. Параметры тромбоцитарного гемостаза оценивали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «Биола» (ООО НПФ «Биола», Москва, Россия). Агрегация регистрировалась как традиционным методом, предложенным Борном и О'Брайеном, так и флуктуационным методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени, предложенным З. А. Габбасовым и др. [17].

С помощью анализатора АЛАТ-2 «Биола» в обогащенной тромбоцитами плазме крови оценивали число тромбоцитов и параметры спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по Борну и по кривой среднего размера агрегатов.

По Борну степень агрегации ($CA_{\text{Борн}}$) определяется как максимальное приращение после добавления индуктора и измеряется в процентах. Скорость агрегации ($V_{\text{Борн}}$) определяется как максимальный наклон кривой и измеряется в процентах в минуту. По кривой среднего размера агрегатов степень агрегации (CA_R) определяется как максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора и измеряется в относительных единицах. Скорость агрегации (V_R) определяется как максимальный наклон кривой среднего размера и измеряется в относительных единицах в минуту. Показатель агрегации (I_R) и ($I_{\text{Борн}}$) – значение среднего размера агрегатов или среднего приращения в заранее заданное время (2 мин) после добавления индуктора, измеряется в относительных единицах и в процентах соответственно.

Определение фибринолитической активности плазмы. Определение фибринолитической активности плазмы крови проводили стандартным методом с помощью набора «ХПа-зависимый фибринолиз» (НПО «РЕНАМ», Россия). Тест основан на измерении времени полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови при осаждении в кислой среде и содержащей факторы свертывания крови и фибринолиза. Из плазмы крови выделяют эуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген, факторы свертывания и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении к этой фракции кальция хлористого образуется сгусток фибрина, который затем лизируется плазмином. Реакция активируется фактором ХПа. Время от момента образования сгустка до его растворения отражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови.

Оценка активности плазминогена. Оценку активности плазминогена выполняли стандартным хромогенным методом с помощью набора «Реахром-плазминоген» (НПО «РЕНАМ», Россия). Метод определения активности плазминогена в образце плазмы основан на его способности образовывать комплекс со стрептокиназой, который гидролизует пептидный хромогенный субстрат. Количество высвобождаемого при этом пара-нитроанилина (pNA) прямо пропорционально активности плазминогена в образце плазмы и оценивалось по оптической плотности образца против кюветы сравнения на спектрофотометре UNICO-2100 (США) при длине волны 405 нм.

Оценка показателей коагулограммы. Оценка гемостазиологических показателей выполнялась рутинными методами лабораторной клинической диагностики с использованием автоматического анализатора гемостаза (коагулометра) ACL TOP 700 (Werfen, США). Определяли протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Оценивали содержание фибриногена (по Клаусу) и D-димера (иммуноферментным методом).

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей. Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку с самого начала распространения инфекции у значительной части пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечено обширное внутрисосудистое свертывание крови, было предложено использовать коагуляционные тесты для оценки степени тяжести заболевания [14]. Коагулопатия при COVID-19 сходна с другими коагулопатиями, характерными для тяжелых инфекций, – такими, например, как ДВС-синдром или тромботическая микроангиопатия. Однако по клиническим и лабораторным показателям коагулопатия при COVID-19 имеет существенные от-

личия и может быть классифицирована как специфическое внутрисосудистое свертывание крови. В качестве характерных признаков в ряде исследований были предложены следующие показатели: высокий уровень D-димера (в некоторых случаях до 6-кратного превышения референтных значений) [10, 18, 19], высокое содержание фибриногена и пролонгированное протромбиновое время [14, 18]. По результатам клинических и лабораторных исследований отмечена взаимосвязь высокого уровня D-димера со смертностью пациентов с тяжелым течением COVID-19 [12]. Периодический контроль D-димера, протромбинового времени, фибриногена и числа тромбоцитов был рекомендован с целью оценки тяжести течения и эффективности терапии COVID-19.

Тромбоцитопения (от 100 до $150 \cdot 10^9$ /л) рассматривается многими авторами как один из основных прогностических критериев тяжести течения COVID-19 [18–20], в то время как в других исследованиях указывается, что тромбоцитопения не всегда характерна для данной коагулопатии [14, 21] и коагулопатия при COVID-19, наряду с признаками, характерными для развернутой фазы ДВС-синдрома в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов (число тромбоцитов умеренно снижено, значительно повышен фибриноген) [1].

В нашем исследовании зафиксирован выраженный (6-кратный) рост уровня D-димера, повышенное содержание фибриногена и несколько удлиненное протромбиновое время в сравнении с референтными значениями (табл. 1).

Количество тромбоцитов у пациентов было на 51 % ($p < 0,05$) ниже, чем у практически здоровых лиц (табл. 2), однако тромбоцитопения в общепринятом понимании этого термина ($< 150 \cdot 10^9$ /л) зафиксировано не было. Статистически значимых различий в показателях спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов в сравнении со здоровым контролем не выявлено, отмечена тенденция к снижению максимальной степени агрегации, скорости агрегации и к росту показателя агрегации тромбоцитов при COVID-19 (табл. 2).

Отмечено почти полное ингибирование реактивности тромбоцитов в отношении АДФ у пациентов – максимальная степень агрегации тромбоцитов, скорость агрегации и показатель агрегации, определяемые флукуационным методом по З. А. Габбасову, были ниже, чем в группе контроля на 87,5 % ($p < 0,01$), 97,7 % ($p < 0,001$) и 74,5 % ($p < 0,01$) соответственно. Аналогичные показатели, определяемые по методу Борна, были снижены на 95,3 % ($p < 0,01$), 89,2 % ($p < 0,001$) и 95,8 % ($p < 0,01$) соответственно (табл. 2).

Такое изменение агрегационных свойств тромбоцитов может быть как следствием их гиперактивации при COVID-19, так и результатом непосредственного взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с тромбоцитами. В ряде исследований было продемонстрировано, что вирус способен связываться как с тромбоцитами, влияя на их количество и функции, так и мегакариocyтами (воздействуя на процесс кроветворения). Механизм такого взаимодействия пока не выяснен,

Таблица 1

Показатели коагулограммы (Me [Q1; Q3])

Table 1

Coagulation parameters (Me [Q1; Q3])

Показатель	Пациенты с COVID-19	Референтные значения
Фибриноген, г/л	4,48 [4,29; 4,67]	2–4
D-димер, нг/мл	3418 [3260; 3561]	< 500
ПТВ, с	17,6 [16,9; 17,9]	10–15
АЧТВ, с	36,1 [31,9; 40,5]	24–35
ПТИ, %	86,0 [78,5; 96,0]	80–120
МНО, отн. ед.	1,25 [1,18; 1,35]	0,8–1,35

Примечание: фибриноген – содержание фибриногена; D-димер – уровень D-димера; ПТВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 2

Число тромбоцитов и показатели агрегации тромбоцитов и фибринолитической активности плазмы (Me [Q1; Q3])

Table 2

Platelet number and platelet aggregation parameters and fibrinolytic plasma activity (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контроль	Пациенты с COVID-19
N тр, ·10 ⁹ /л	484 [361; 609]	237 [177; 304]*
<i>Спонтанная агрегация тромбоцитов</i>		
SAR, отн. ед.	2,09 [1,55; 2,53]	1,50 [1,24; 1,80]
СА Борн, %	3,74 [3,18; 5,30]	3,00 [1,54; 5,06]
VR, отн. ед./мин	0,448 [0,285; 0,769]	0,331 [0,265; 0,826]
VBорн, %/мин	2,89 [2,75; 3,22]	2,06 [1,28; 3,74]
IR, отн. ед.	1,03 [1,01; 1,06]	1,15 [1,07; 1,27]
IBорн, %	0,648 [0,382; 0,698]	0,867 [0,456; 1,99]
<i>АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов</i>		
SAR, отн. ед.	14,4 [13,1; 15,1]	1,80 [1,62; 2,21]**
СА Борн, %	60,7 [22,5; 65,7]	2,88 [1,72; 3,12]**
VR, отн. ед./мин	42,8 [39,5; 42,8]	0,987 [0,811; 1,17]***
VBорн, %/мин	38,1 [37,0; 42,9]	4,11 [3,16; 7,69]**
IR, отн. ед.	5,95 [5,44; 6,92]	1,52 [1,28; 2,06] *
IBорн, %	50,4 [18,3; 58,5]	2,12 [1,58; 2,93]**
<i>Фибринолитическая активность плазмы</i>		
ФАП, мин	31,5 [19,8; 43,3]	270 [214; 605]***
АП, %	72,1 [61,9; 82,4]	86,0 [68,5; 98,5]*

Примечание: N тр – количество тромбоцитов; SAR – максимальная степень агрегации тромбоцитов по среднему радиусу; САБорн – максимальная степень агрегации тромбоцитов по Борну; VR – скорость агрегации по среднему радиусу; VBорн – скорость агрегации по Борну; IR – показатель агрегации по среднему радиусу; IBорн – показатель агрегации по Борну; ФАП – фибринолитическая активность плазмы крови (XIIa-зависимый фибринолиз); АП – активность пламиногена.

одними авторами высказываются предположения о вовлеченности АПФ-2-рецепторов, другими – о реализации этого процесса через АПФ2-независимый механизм и альтернативные рецепторы [22].

Кроме того, такое изменение агрегатных свойств тромбоцитов у обследуемых нами пациентов с тяжелой формой COVID-19 отчасти может быть

обусловлено применением антикоагулянтной терапии. Известно, что гепарины способны ингибировать агрегацию тромбоцитов. Парентеральное введение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах (40 мг и выше эноксапарин) рекомендовано ISTH (Международным обществом по тромбозу и гемостазу) в качестве тромбопрофилактики при

Показатели свертывания цельной крови (Me [Q1; Q3])

Table 3

Parameters of whole blood clotting (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контроль	Пациенты с COVID-19
A ₀ , отн. ед.	212 [207; 260]	283 [225; 353]*
A ₁ , отн. ед.	120 [107; 209]	235 [201; 365]**
T ₁ , мин	0,50 [0,10; 1,50]	0,40[0,10;0,95]
ИКК, отн. ед.	-13,8 [-11,6; -18,4]	0 [-7,5; 0,0]**
КТА, отн. ед.	24,4 [20,0; 32,3]	26,8 [22,4; 43,9]
ВСК, мин	13,8 [10,4; 16,4]	8,95 [3,63; 13,0]*
ИКД, отн. ед.	21,3 [16,7; 24,2]	34,7 [23,6; 38,9]*
АПС, отн. ед.	405 [393; 511]	749 [546; 846]**
ВПС, мин	20,4 [18,1; 23,9]	20,6 [14,4; 23,0]
ИПС, отн. ед.	7,20 [4,50; 7,75]	8,15 [6,00; 11,5]*
T, мин	31,2 [24,1; 51,8]	38,1 [24,7; 66,2]
МА, отн. ед.	389 [280; 475]	481 [377; 590]
ИТС, отн. ед.	13,4 [8,64; 16,1]	12,2 [9,47; 16,7]
ИЛРС, %	1,98 [1,65; 2,30]	2,46 [2,28; 2,75]*

Примечание: A₀ – начальный показатель агрегатного состояния крови; t₁ – время контактной фазы коагуляции; A₁ – амплитуда контактной фазы коагуляции; ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции; КТА – константа тромбиновой активности; ВСК – время свертывания крови; ИКД – интенсивность коагуляционного драйва; АПС – амплитуда полимеризации сгустка; ВПС – время полимеризации сгустка; ИПС – интенсивность полимеризации сгустка; T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка; МА – максимальная амплитуда сгустка; ИТС – интенсивность тотального свертывания крови; ИЛРС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка.

ведении пациентов с COVID-19 (кроме случаев активного кровотечения и при количестве тромбоцитов менее $25 \cdot 10^9$ /л) [23]. Кроме прямого антикоагулянтного эффекта, они еще оказывают противовирусное, противовоспалительное и цитопротекторное действие. Коагулопатия при COVID-19 играет важную роль в патогенезе тяжелого COVID-19 и требует направленной коррекции, однако, как было показано, применение только антитромботических препаратов малоэффективно, и изолированная терапия гепаринами при COVID-19 может быть недостаточна для предотвращения тромбозов [4, 9].

Существенная роль в развитии коагулопатии при тяжелой форме COVID-19 отводится и процессу фибринолиза. Вопрос о состоянии фибринолиза при COVID-19 остается открытым, одни авторы [14, 24] на основании повышенного содержания D-димера предполагают, что это обусловлено усиленным фибринолизом (легкие обладают высокой фибринолитической активностью). Другими авторами [25] зафиксировано отсутствие лизиса сгустка в течение 30 мин (при повышенном уровне D-димера) у 57 % пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, с высокой степенью вероятности коррелировавшее с тромботическими осложнениями. Для объяснения этих результатов было высказано предположение, что при парадоксальном повышении уровня D-димера у таких пациентов основным источником D-димера выступают легкие при общем системном гипофибринолизе [26].

В нашем исследовании, несмотря на повышенную на 19,3 % ($p < 0,05$) активность плазминогена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, для лизиса сгустка потребовалось более 4 ч (табл. 2).

Эндотелий контролирует фибринолиз посредством высвобождения PAI-1. В условиях заражения SARS-CoV-2 эндотелиоциты начинают генерировать антифибринолитическое микроокружение, способствуя тромбозам [6]. Дисрегуляция фибринолиза и дисбаланс сериновых протеаз вносят свой вклад в фибринолитический дефицит у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [12].

Исходя из того, что плазмин вовлечен в процесс захвата и репликации SARS-CoV-2, был сделан вывод о том, что ингибирование активности плазмينا может способствовать снижению риска инфицирования [24]. Однако в исследовании G. V. Moore et al. [27] было продемонстрировано, что назначение t-PA значительно улучшало дыхательную функцию SARS-CoV-2-инфицированных пациентов с острым респираторным синдромом (ОРС) за счет растворения периаальвеолярных отложений фибрина вплоть до отмены интубации. В активации тканевого активатора плазминогена t-PA участвует АПФ2, и утрата АПФ2 смещает баланс PAI-1/tPA в сторону протромботического состояния [14]. Кроме того, принудительная вентиляция легких при ОРС может приводить к повреждению легких, которое само по себе вызывает бронхолегочную коагулопатию с существенным снижением активности t-PA [28].

Анализ показателей свертывания цельной крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 продемонстрировал повышенную на 33,5 % ($p < 0,05$) свертываемость крови уже в начальной точке измерения (табл. 3).

О существенной активизации контактной фазы коагуляции (тромбоцитарного гемостаза) свидетельствуют повышенные в сравнении с контролем амплитуда этой фазы и ее интенсивность (А1 и ИКК) на 95,8 и 100 % ($p < 0,01$) соответственно (табл. 3). Время свертывания крови (ВСК) у пациентов было сокращено на 35,1 % ($p < 0,05$), интенсивность коагуляционного драйва (ИКД), которая характеризует в основном протеолитический этап свертывания, на 62,9 % ($p < 0,05$) превышала контрольные значения. На значительную интенсификацию полимеризационного этапа свертывания крови указывают повышенные амплитуда полимеризации сгустка (АПС), ее интенсивность (ИПС) и максимальная амплитуда сгустка (МА): на 84,9 % ($p < 0,01$), 43,5 % ($p < 0,05$) и 23,7 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3).

При использовании сходного метода оценки состояния системы гемостаза (ротационной тромбоэластографии) у пациентов с COVID-19 M. G. Gönenli et al. [21] пришли к выводу о том, что тромбоэластограмма позволяет выявить коагулопатию, даже если рутинными тестами она не обнаруживается. В их исследовании выявлена корреляция параметров тромбоэластографии с другими показателями (уровнем фибриногена, D-димера, количеством тромбоцитов), изменения параметров тромбоэластографии нарастали по мере усиления тяжести течения заболевания: у пациентов с тяжелой формой COVID-19 было сокращено время формирования сгустка и повышена его максимальная устойчивость.

Показатель интенсивности лизиса и ретракции сгустка (ИЛРС) у обследуемых нами пациентов был на 23,7 % ($p < 0,05$) выше, чем в контроле (табл. 3), что в определенном смысле противоречит полученным нами данным по оценке фибринолитической активности плазмы (табл. 2). Возможно, такое противоречие обусловлено тем, что оценка фибринолитической активности плазмы включала в себя только XIIa-зависимый фибринолиз. Кроме того, на процессы лизиса и ретракции сгустка в цельной крови могут оказывать влияние клеточные элементы крови. Литическая активность в исследуемой пробе крови представляет собой интегративную составляющую плазмину, лейкоцитарных протеаз (гранулоцитарной эластазы, катепсина G, моноцитарного катепсина D, комплемента), находящуюся в данном объеме крови [16]. При определенных условиях существенное влияние на механические и физико-химические свойства сгустка могут оказывать эритроциты, изменяя структуру и свойства нитей фибрина, делая сгусток пористым, что облегчает доступ лизирующим агентам [29].

Парадоксальное ингибирование фибринолитической активности плазмы при ее изолированной оценке по тесту XIIa-зависимого фибринолиза свидетельствует о комплексном характере патогенетических механизмов коагулопатии при инфицировании SARS-CoV-2, вовлеченности клеточных компонентов

крови и сосудистой стенки в процесс патологического тромбообразования.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование, несмотря на небольшую выборку включенных в него пациентов, продемонстрировало выраженные изменения состояния системы гемостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Среди наиболее значимых отклонений от нормы нами отмечен значительный рост уровня D-димера, который, в соответствии с опубликованными данными, коррелирует с вероятностью тромботических событий, с тяжестью заболевания и со смертностью пациентов. Однако сложно судить, является такая корреляция специфической и значимой именно для COVID-19, поскольку ранее аналогичная взаимосвязь была зафиксирована и для пациентов с иными заболеваниями в критическом состоянии.

Отдельные аспекты состояния системы гемостаза, оцениваемые с использованием изолированных тестов на образцах плазмы крови, не всегда отражают реальные процессы, происходящие в цельной крови, показатели процесса свертывания цельной крови, несомненно, в большей мере отражают комплекс сложных патологических изменений и возможных компенсаторных механизмов в системе гемостаза при инфицировании SARS-CoV-2, имеющих место *in vivo*. Проблема специфической коагулопатии при COVID-19 требует дальнейшего изучения и выяснения ее механизмов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1. – 2021. – С. 236. [Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1. 2021;236. (In Russ.)].
2. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) / Н. Н. Петрищев, О. В. Халепо, Ю. А. Вавиленкова, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):90–98. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98. [Petrishchev NN, Khalepo OV, Vavilenkova YA, Vlasov TD. COVID-19 and vascular disorders (literature review) // Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(3):90–98. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
3. Shan A, Donovan K, MacHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, Stanworth SJ, Alikhan R, Von Kier S, Maher K, Curry N, Shapiro S, Rowland MJ, Thomas M, Mason R, Holland M, Holmes T, Ware M, Gurney S, McKechnie SR. Thrombotic and hemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicenter observational study // Crit Care. 2020;24(1):561. Doi: 10.1186/s13054-020-03260-3.
4. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad // Clin Rheumatol. 2020;(11):1–15. Doi: 10.1007/s10067-020-05275-1.
5. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1,

MERS-CoV and lessons from the past // *J Clin Virol.* 2020; (127):104362. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.

6. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases // *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057. Doi: 10.7150/ijbs.7502.

7. Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhania G. Current overview on hypercoagulability in COVID-19 // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020; 20(5):393–403. Doi: 10.1007/s40256-020-00431-z.

8. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection // *Cells.* 2020; 9(7):1583. Doi: 10.3390/cells9071583.

9. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? // *Lancet.* 2020;395(10239):1758–1759. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31209-5.

10. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;(26):1–7. Doi: 10.1177/1076029620938149.

11. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) // *Platelets.* 2020;31(5): 627–632. Doi: 10.1080/09537104.2020.1762852.

12. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, Carter CA, Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;(26):1–7. Doi: 10.1177/1076029620936776.

13. Chérif F, Laraba-Djebari F. Bioactive Molecules Derived from Snake Venoms with Therapeutic Potential for the Treatment of Thrombo Cardiovascular Disorders Associated with COVID 19 // *The Protein Journal.* 2021;(9):1–43. Doi: 10.1007/s10930-021-10019-4.

14. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *Thromb Haemost.* 2020;(18):2103–2109. Doi: 10.1111/jth.14975.

15. COVID-19 coagulopathy: an evolving story // *Lancet Haematol.* 2020;7(6):E425. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30151-4.

16. Тютрин И. И., Удут В. В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск, 2016. – С. 170. [Tyutrin I, Udut V. Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: algorithms of diagnostics and corrections of hemostasiological disorders. Tomsk, 2016;170. (In Russ.)].

17. Габбасов З. А., Попов Е. Г., Гаврилов И. Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // *Лабораторное дело.* – 1989. – Т. 10. – С. 15–18. [Gabbasov Z, Popov E, Gavrilov I et al. New high sensitive method of analysis of platelet aggregation // *Laboratornoe delo.* 1989;(10):15–18. (In Russ.)].

18. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy – Either, Neither, or Both // *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):781–784. Doi: 10.1055/s-0040-1712156.

19. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, Pignatelli P, Pastori D. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):E13378. Doi: 10.1111/eci.13378.

20. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205–12508. Doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.

21. Gönenli MG, Komesli Z, İncir S, Yalçın Ö, Akay OM. Rotational Thromboelastometry Reveals Distinct Coagulation Profiles for Patients With COVID-19 Depending on Disease Severity // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;(27):1–7. Doi: 10.1177/10760296211027653.

22. Shen S, Zhang J, Fang Y et al. (2021) SARS-CoV-2 interacts with platelets and megakaryocytes via ACE2-independent mechanism // *J Hematol Oncol.* 2021;(14):72. Doi: 10.1186/s13045-021-01082-6.

23. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J Thromb Hemost.* 2020;18(5):1023–1026. Doi: 10.1111/jth.14810.

24. Al-Kuraishy HM, Hussien NR, Al-Naimi MS, Al-Buhadily AK, Al-Gareeb AI Lungnier C. Renin–angiotensin system and fibrinolytic pathway in COVID-19: One-way skepticism // *Biomed Biotechnol Res J* 2020;(4):S33–40. Doi: 10.4103/bbrj.bbrj_105_20.

25. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, Nydam TL, Moore PK, McIntyre Jr RC. Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection // *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.

26. Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, Ferrando C, Reverter JC, Tassies D, Blas A. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? // *J Thromb Thrombolysis.* 2020:1–5. Doi: 10.1007/s11239-020-02226-0.

27. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS et al. Is there a role for tissue plasminogen activator (tPA) as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS)? // *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;(20):13–19. Doi: 10.1097/TA.0000000000002694.

28. Schultz MJ, Determann RM, Royakkers AA, Wolthuis EK, Korevaar JC, Levi MM. Bronchoalveolar activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis during ventilator-associated lung injury // *Crit Care Res Prac.* 2012;(2012):8. Doi: 10.1155/2012/961784. Article ID: 961784.

29. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis // *J Thromb Haemost.* 2019. Doi: 10.1111/jth.14360.

Информация об авторах

Тихомирова Ирина Александровна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru.

Рябов Михаил Михайлович – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия, e-mail: mihail_ryabov@mail.ru.

Authors information

Tikhomirova Irina A. – Sc. D., Professor, Head of Medicine Department, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru.

Ryabov Mikhail M. – M. D., Ph. D., assistant at the General Surgery Department of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: mihail_ryabov@mail.ru.

УДК 616-092.6, 616-06, 616-079.7
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-95-100

М. В. ЧУБАРНОВА, А. Б. ДАВЫДОВ, В. А. ЕСИН,
О. Б. ДАВЫДОВА, И. О. КОСТИН

Изменения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших COVID-19 и не получающих антикоагулянтную терапию

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, Россия
170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4
E-mail: adsly94926@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 15.08.21 г.; принята к печати 12.11.21 г.

Резюме

Введение. Вспышка новой коронавирусной инфекции стала серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения. Течение COVID-19 непосредственно связано с различными нарушениями сердечно-сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла, вследствие тромботических явлений и нарушений реологических свойств крови. **Цель** – представить результаты исследования изменений доплеросонографических показателей у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию за последние 6 месяцев. **Материалы и методы.** С помощью метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии оценивали состояние микроциркуляции слизистой оболочки полости рта в трех сегментах. **Результаты.** В ходе работы были высчитаны показатели линейной и объемной скорости кровотока и индексов Гослинга и Пурсело. При сравнении полученных среднестатистических параметров скорости кровотока установлено, что показатели линейной и объемной скорости кровотока у пациентов обеих групп находились в одном диапазоне значений и средний показатель Vas, Vam, Qas был равным. Средние значения индекса сопротивления Пурсело (резистентности) были ближе к единице у пациентов, переболевших COVID-19, а значения индекса пульсации Гослинга (PI) были в среднем на 53,3 % выше по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** По результатам исследования были отмечены скрининговые возможности и потенциал высокочастотной ультразвуковой доплерографии для применения у пациентов различных возрастных групп и различного соматического статуса.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-19, COVID-19, микроциркуляция, высокочастотная ультразвуковая доплерография, индекс Пурсело, индекс Гослинга, реологические свойства крови, гемодинамика, пародонт

Для цитирования: Чубарнова М. В., Давыдов А. Б., Есин В. А., Давыдова О. Б., Костин И. О. Изменения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших COVID-19 и не получающих антикоагулянтную терапию. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):95–100. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-95-100.

UDC 616-092.6, 616-06, 616-079.7
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-95-100

M. V. CHUBARNOVA, A. B. DAVYDOV, V. A. ESIN,
O. B. DAVYDOVA, I. O. KOSTIN

Changes in the microcirculation of the oral mucosa in post-COVID-19 patients not receiving anti-coagulant therapy

Tver State Medical University, Tver, Russia
4, Sovetskaya str., Tver, Russia, 170100
E-mail: adsly94926@rambler.ru

Received 15.08.21; accepted 12.11.21

Summary

Introduction. The outbreak of a new coronavirus infection has become a challenge for the global health system. The COVID-19 infection is directly related to various disorders of the cardiovascular system, including the microcirculatory bed, caused by thrombotic events and deteriorations of blood rheology. **Aims.** The paper reports on the results of a study of Doppler sonographic parameters changes in patients with a novel coronavirus infection over the past 6 months. **Materials and methods.** We assessed the oral mucosa microcirculation in three segments using the high-frequency ultrasound dopplerography. **Results.** We recorded the linear and volumetric blood flow rates and the Gosling and Purselo indexes in the course of our work. When comparing the obtained average statistical parameters of blood flow velocity, the linear and volumetric blood flow rates in patients of both groups were found to be laid in the same range and the mean values of Vas, Vam, Qas

were equal. The mean values of the Purselo resistance index were closer to 1,0 in patients with COVID-19, and the values of the Gosling pulsation index (PI) were on average 53.3 % higher than in the control group. *Conclusion.* We evaluated the screening capabilities and potential of high-frequency ultrasound dopplerography for use in patients of different age groups and different somatic status.

Keywords: new coronavirus infection SARS-CoV-19, COVID-19, microcirculation, high-frequency ultrasound dopplerography, Purselo index, Gosling index, rheological properties of blood, hemodynamics, parodontium

For citation: Chubarnova M. V., Davydov A. B., Esin V. A., Davydova O. B., Kostin I. O. Changes in the microcirculation of the oral mucosa in post-COVID-19 patients not receiving anti-coagulant therapy. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):95–100. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-95-100.

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-19 стала серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения. В течение короткого времени начали исследования этиологии, патогенеза и возможностей лечения нового вирусного заболевания.

По данным исследователей, у пациентов с COVID-19 часто выявляются тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов и признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне. Это связано сразу с несколькими патогенетическими механизмами. Состояние непосредственно сосудистого русла нарушается в следствие связывания вируса с Толл-подобными рецепторами (TLR), которые инициируют повышенную выработку цитокинов и, следовательно, повреждение эндотелия сосудов [1]. С другой стороны, происходит связывание вируса с ACE-2-рецепторами (рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа), в том числе в эндотелии сосудов, и эндотелиальная клетка начинает продуцировать большое количество проагрегантов и вазоконстрикторов [2]. Также выявлено резкое снижение способности эритроцитов изменять свою форму при прохождении сосудов микроциркуляторного русла с диаметром меньше диаметра красной клетки крови [3].

Но в стоматологии по-прежнему нет четких данных, является ли COVID-19 непосредственной при-

чиной нарушений микроциркуляции в тканях слизистой оболочки полости рта, которые ведут к воспалительным заболеваниям пародонта. Также неясны скрининговые возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии при исследовании микроциркуляции слизистой оболочки полости рта при заболевании COVID-19.

Цель исследования – выявить изменения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта, оценить количественные и качественные показатели микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших COVID-19 и не получавших антикоагулянтную терапию.

Материалы и методы исследования

Исследование состояния микроциркуляции слизистой оболочки полости рта выполнялось двум группам пациентов в возрасте от 21 года до 35 лет (первый зрелый возраст) с физиологическим прикусом, клинически здоровым пародонтом и без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. В 1-ю группу (контрольную) включены 20 человек, у которых отсутствует COVID-19 в анамнезе, во 2-ю группу вошли 20 пациентов, которые переболели новой коронавирусной инфекцией (за период с февраля по август 2021 г.) и, со слов, не получают на момент исследования медикаментозную антикоагулянтную терапию, так как этого не требовали назначения лечащего врача. Заболевание протекало в легкой форме у всех пациентов 2-й группы, и в ходе лечения клинический анализ крови не назначался. Исходя из этого, во время проведения высокочастотной ультразвуковой доплерографии у испытуемых исследование показателей свертывающей системы крови не выполнялось ввиду отсутствия исходных показателей. В дальнейшем планируется более углубленное изучение изменений реологических свойств и состояния свертывающей системы крови при COVID-19, корреляции этих изменений с количественными характеристиками кровотока. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, сформулированными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие на клиническое и функциональное обследование.

С помощью метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии оценивали состояния микроциркуляции слизистой оболочки в трех сегментах: в области 1.6-1.5, 1.3-1.2 и 2.3-2.4 зубов с небной стороны с целью получения интегральной характери-



Рис. 1. Измерение параметров скорости кровотока с помощью ультразвукового датчика доплерографа «Минимакс Допплер К» фирмы «СП Минимакс»

Fig. 1. Measurement of blood flow velocity parameters using an ultrasonic Doppler sensor «Manimax Doppler K» by «SP Minimax»

Показатели линейной (Vam), объемной (Qam), систолической (Vas) скорости кровотока, индексов пульсации (Pi) и резистентности (Ri) в исследуемых сегментах слизистой оболочки полости рта

Parameters of linear (Vam), volumetric (Qam), systolic (Vas) blood flow velocity, pulsation index (Pi) and resistance index (Ri) in the studied segments of the oral mucosa

Сегмент исследования	Показатель кровотока	Контрольная группа		Группа наблюдений	
		диапазон колебаний	средний показатель	диапазон колебаний	средний показатель
1.6–1.5	Vas, см/с	0,190–0,357	0,255*	0,224–0,353	0,293*
	Qas, мл/с	0,149–0,281	0,200*	0,176–0,278	0,230*
	Vam, см/с	0,130–0,166	0,142*	0,139–0,155	0,145*
	Pi	2,599–5,405	4,252*	3,712–4,845	4,275*
	Ri	0,886–0,990	0,963*	0,958–1,000	0,980*
1.3–1.2	Vas, см/с	0,233–0,390	0,287*	0,206–0,341	0,255*
	Qas, мл/с	0,183–0,306	0,226*	0,162–0,268	0,200*
	Vam, см/с	0,118–0,151	0,135*	0,132–0,140	0,135*
	Pi	2,415–5,857	4,456**	3,862–18,163	11,979**
	Ri	0,650–1,000	0,944*	0,978–1,000	0,992*
2.3–2.4	Vas, см/с	0,202–0,308	0,258*	0,226–0,242	0,232*
	Qas, мл/с	0,159–0,261	0,202*	0,179–0,190	0,182*
	Vam, см/с	0,120–0,166	0,136*	0,141–0,145	0,142*
	Pi	2,997–5,724	3,926**	4,547–10,430	7,439**
	Ri	0,861–1,000	0,966*	0,970–1,000	0,983*

Примечание: показатель достоверности различия результатов между исследуемой и контрольной группами (* – p<0,05; ** – p<0,01).

стики кровотока. Слизистая оболочка твердого нёба выстлана жевательным эпителием и, следовательно, наименее подвержена воздействию экзогенных факторов. В то же время слизистая преддверия полости рта и маргинальная десна могут быть вовлечены в воспалительные процессы пародонтального происхождения, что может отразиться на исследуемых показателях.

Допплерографическое исследование проводили неинвазивным способом с применением прибора «Минимакс Допплер К» фирмы «СП Минимакс». При зондировании микрососудов использовался двухэлементный ультразвуковой датчик с рабочей частотой 25 МГц. Установка датчика осуществляется под углом к исследуемой поверхности 60°, без сдавления слизистой оболочки, через контактную среду (акустический гель), что соответствует наилучшему акустическому и визуальному качественному доплеровскому сигналу [4–6] (рис. 1). Обследование проводили в положении пациента лежа на спине в состоянии полного физического, психологического покоя после стабилизации гемодинамики при t +20–25 °С.

Поступающий на приемный элемент датчика отраженный от кровотока сигнал содержит составляющие с различными доплеровскими частотами. Этот сигнал усиливается, фильтруется и поступает в компьютерную часть прибора, где обрабатывается по специальной программе и выдается на дисплей в виде доплерограмм с цветным спектром, получаемым через БПФ (быстрое преобразование Фурье) [7]. На экране монитора выбираются минимум 3–4 комплекса без артефактов, и после проведения качественной оценки доплерограммы по форме

огibaющей спектра определяются следующие количественные показатели:

линейные скорости кровотока: Vas – максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости; Vam – средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости;

объемные скорости кровотока: Qas – систолическая объемная скорость по кривой средней скорости.

RI – индекс сопротивления (Пурсело), отражающий сопротивление кровотоку дистальнее места измерения из-за окклюзии сосудов:

$$RI = (Vas - Vad) / Vas;$$

PI – индекс пульсации (Гослинга), отображающий упругоэластические свойства артерий:

$$PI = (Vas - Vad) / Vam.$$

Результаты исследования и их обсуждение

При установке датчика в зону исследуемого микроциркуляторного русла звуковой сигнал характеризуется тихим монотонным сигналом, не синхронизированным с фазами сердечного цикла; визуальный сигнал напоминает монофазную кривую.

При сравнении среднестатистических параметров скорости кровотока в исследуемых сегментах у пациентов 21–35 лет, не перенесших COVID-19 и переболевших (таблица), установлено, что показатели линейной и объемной скорости кровотока у пациентов обеих групп находились в одном диапазоне значений, и средний показатель Vas, Vam, Qas, был равным.

Значения индекса пульсации Гослинга (PI) в группе наблюдения были в среднем на 53,3 % выше по сравнению с контрольной группой (кроме результатов,

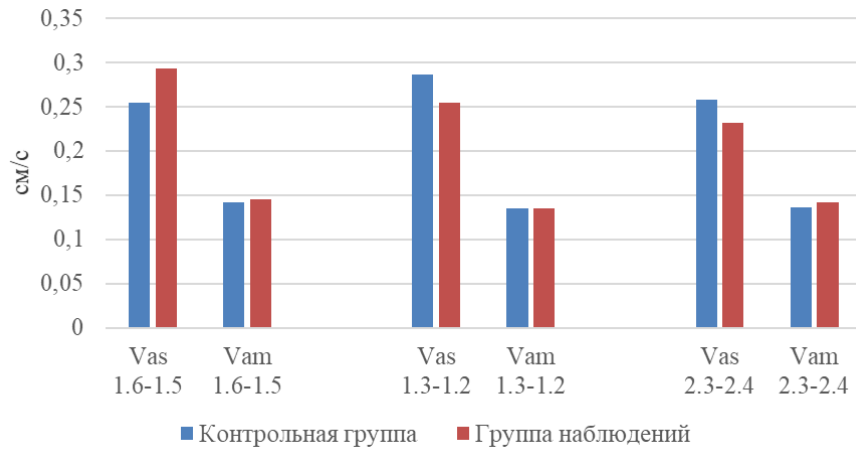


Рис. 2. Показатели линейной скорости кровотока
Fig. 2. Parameters of linear blood flow velocity

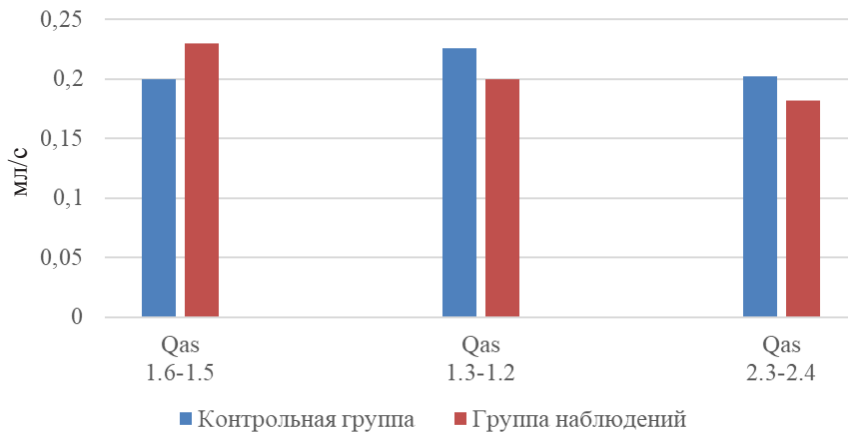


Рис. 3. Показатели объемной скорости кровотока
Fig. 3. Parameters of volumetric blood flow velocity

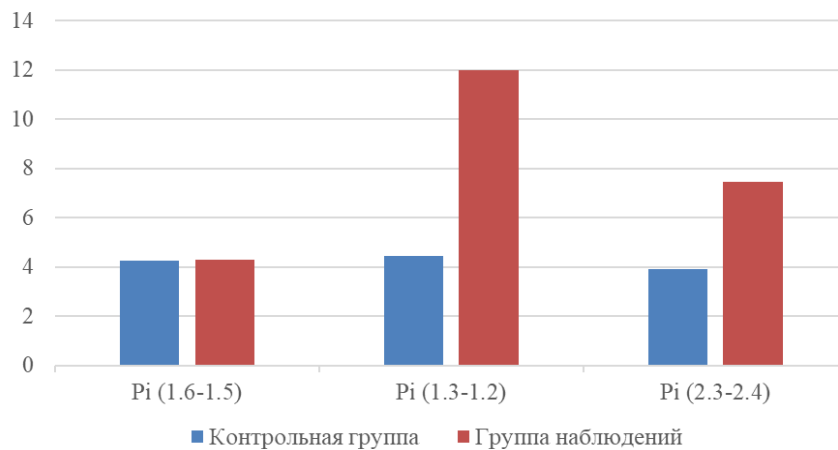


Рис. 4. Индекс пульсации Гослинга
Fig. 4. Gosling pulsation index

полученных в первом сегменте исследования, в связи анатомическими особенностями ангиоархитектоники ветвей большой небной артерии) (рис. 4), что может обуславливаться приспособлением сосудов к регулярным нагрузкам с неравномерным кровотоком и, как следствие, высоким периферическим сопротивлением, влияющим на эластичные свойства тканей. Средние значения индекса сопротивления Пурсело (резистентности) были ближе к 1 у пациентов, переболевших COVID-19, чем в группе 1 (рис. 5), что подтверждает предположения об ак-

тивации упругоэластического потенциала сосудов слизистой оболочки полости рта в ответ на изменение гемодинамики микроциркуляторного русла. По данным литературы, при новой коронавирусной инфекции снижается способность эритроцитов деформироваться при прохождении сосудов, просвет которых меньше, чем диаметр эритроцита, усугубляя эндотелиальную дисфункцию. Это приводит к тромбозу периферических ветвей микроциркуляторного русла и усилению действия пульсовой волны на стенку сосудов [8]. При этом не происходит

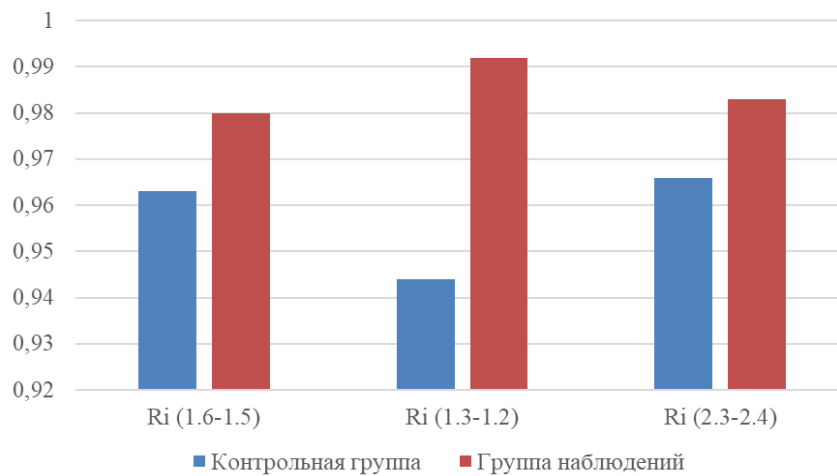


Рис. 5. Индекс сопротивления Пурсело

Fig. 5. Purselo resistance index

существенного изменения скорости кровотока, как линейной (рис. 2), так и объемной (рис. 3).

Заключение

У пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, не получавших симптоматическую антикоагулянтную терапию, наблюдается повышение индексов Пурсело и Гослинга, отражающих упруго-эластические свойства и периферическое сопротивление артерий микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта. Причиной этих изменений может являться изменение реологических свойств крови, сохраняющееся длительное время после перенесенной коронавирусной инфекции. Достоверных различий в изменении скорости кровотока не выявлено, что свидетельствует о работе компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Полученные в результате нашей работы данные говорят в пользу высокой скрининговой возможности и потенциала метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для выявления нарушений микроциркуляции слизистой оболочки полости рта при COVID-19 не только у пациентов зрелого возраста без сопутствующей патологии, но и у полиморбидных пациентов других возрастных групп.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулина В. А., Титарева Л. В., Денисюк Т. А., Ступакова Е. В., Сытник М. В., Сароян К. В., Лосенок С. А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // *Актуальные проблемы медицины*. – 2012. – № 4 (123) – С. 20-31. [Loktionova I.L., Pokrovsky M.V., Ragulina V.A., Titareva L.V., Denisjuk T.A., Stupakova E.V., Sytnik M.V., Saroyan K.V., Losenok S.A. State of vascular endothelial function in infectious pathology of various etiology // *Actual problems of medicine*. 2012;(4(123)):20-31. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-funksii-sosudistogo-ehndoteliya-pri-infektsionnoy-patologii-razlichnoy-etologii>.

2. Шатунова П. О., Быков А. С., Свитич О. А., Зверев В. В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. под-

ходы к патогенетической терапии COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2020. № 4 - С. 339-345. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin-converting enzyme 2. approaches to pathogenetic therapy of COVID-19 // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;(4):339-345]. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6

3. Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, Capocchi P, Gnasso A et al. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:747. DOI: 10.3389/fphys.2020.00747

4. Кречина Е.К., Маслова В.В., Рахимова Э.Н., Шидова А.В. Определение гемомикроциркуляции в тканях пародонта с использованием методов лазерной и ультразвуковой доплерографии. Новая медицинская технология. ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ Росмедтехнологий». М. 2008. [Krechina E.K., Maslova V.V., Rakhimova E.N., Shidova A.V. Opredelenie gemomikrotsirkulyatsii v tkanyakh parodonta s ispol'zovaniem metodov lazernoi u l'trazvukovoi dopplerografii. Novaya meditsinskaya tezhnologiyayu. FGU TsNIIS i ChLKh Rosmedtekhologii. M. 2008. (In Russ.)].

5. Орехова Л. Ю., Кучумова Е. Д., Прохорова О. В., Ткаченко Т. Б., Стюф Я. В. Основные методы исследования микроциркуляции пародонта. Метод. рекоменд. – СПб., 2005. [Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Prokhorova O.V., Tkachenko T.B., Styuf Ya.V. Osnovnyye metody issledovaniya mikrotsirkulyatsii parodonta. Metod. rekomend. – SPb., 2005. (In Russ.)].

6. Петрищев Н. Н., Васина Е. Ю., Корнеев Н. В. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии (медицинская технология). – СПб.: СП-Минимакс, 2009. [Petrishchev N.N., Vasina E.Yu., Korneev N.V. et al. Sposob opredeleniya reaktivnosti sudosov mikrociркуляторного rus la i vazomotornoj funkicii ehndoteliya s ispol'zovaniem vysokochastotnoj dopplerografii (medicinskaya tezhnologiya). St. Petersburg: SP-Minimaks; 2009. (In Russ.)].

7. Доменюк Д.А. и др. Использование метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке состояния гемодинамики тканей пародонта у пациентов с аномальными положениями зубов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2015. - № 3-4. - С. 608-613. [Domenyuk D.A. et al. Ispol'zovanie metoda vysokochastotnoj ul'trazvukovoj dopplerografii v ocenke sostoyaniya gemodinamiki tkanej parodonta u pacientov s anomal'nyimi polozheniya zubov // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2015(3-4):608-

613. (In Russ)]. Режим доступа: <http://minimax.ru/articles/dentistry/anomalies-teeth-position.html>

8. Карякин Н. Н., Костина О. В., Галова Е. А., Поповичева А. Н., Соснина Л. Н., Преснякова М. В., Макарова Е. В., Туличев А. А. Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19 // Медицинский альманах. 2020. № 3 – С. 52-56. [Karyakin N.N., Kostina O.V., Galova E.A., Popovicheva A.N., Sosnina L.N., Presnyakova M.V., Makarova E.V., Tulichev A.A. Disorders of the erythrocytes rheological properties in patients with COVID-19. Medical almanac. 2020;(3(64)):52-56. (In Russ)]. Режим доступа: <https://medalmanac.ru/2020/10/01/№-3-64-2020/>.

Информация об авторах

Чубарнова Мария Владимировна – аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Тверской государственной медицинской университет, г. Тверь, Россия, e-mail: adsly94926@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-7384-9679.

Давыдов Алексей Борисович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Тверской государственной медицинской университет, г. Тверь, Россия, e-mail: a.davydov@tvergma.ru, ORCID: 0000-0003-1658-2167.

Есин Вениамин Александрович – ординатор кафедры стоматологии, Тверской государственной медицинской университет, г. Тверь, Россия, e-mail: esinveniamin@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1871-2084.

Давыдова Ольга Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии, Тверской государственной медицинской университет, г. Тверь, Россия, e-mail: davidowaolga@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-4383-3769.

Костин Игорь Олегович – канд. мед. наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии, Тверской государственной медицинской университет, г. Тверь, Россия, e-mail: kostinigor@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-37140966.

Authors information

Chubarnova Maria V. – postgraduate student of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tver State Medical University, Tver, Russia, e-mail: adsly94926@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-7384-9679.

Davydov Alexey B. – MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tver State Medical University, Tver, Russia, e-mail: a.davydov@tvergma.ru, ORCID: 0000-0003-1658-2167.

Esin Veniamin A. – resident of the Department of Dentistry, Tver State Medical University, Tver, Russia, e-mail: esinveniamin@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1871-2084.

Davydova Olga B. – Ph.D., Associate Professor, Department of Dentistry, Tver State Medical University, Tver, Russia, e-mail: davidowaolga@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-4383-3769.

Kostin Igor O. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, Tver State Medical University, Tver, Russia, e-mail: kostinigor@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-37140966.

УДК 616.16-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105

Ю. С. АНДОЖСКАЯ

Возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19

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

Статья поступила в редакцию 03.07.21 г.; принята к печати 05.11.21 г.

Резюме

Введение. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют эндотелиальную дисфункцию и более высокий риск тяжелого течения COVID-19 и тромботических осложнений. Ассоциированный эндотелиит, вызванный проникновением вируса, цитокиновым штормом, ведет к высвобождению тканевого фактора, образованию избытка тромбина и фибрина и тромбообразованию. **Цель** – выявить возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВЧУЗДГ) для оценки микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19, и оценить состояние микроциркуляторного русла до и после лечения Сулодексидом у этих пациентов. **Материалы и методы.** Были обследованы 49 пациентов сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме месяц назад, в возрасте 20–80 лет. Средний возраст – 48 лет. I группа – 24 пациента, получавших профилактическую дозировку ПОАК в течение 1 месяца после COVID-19, группа II – 25 пациентов, без профилактической терапии. С помощью ВЧУЗДГ и датчика 25 МГц исследовали ногтевое ложе I пальца верхней конечности. Анализ доплерограмм выполняли по форме и спектру кривых. Контрольное обследование проводилось через 4 недели после курса терапии. **Результаты.** У больных, перенесших COVID-19, выявлено обеднение спектральных характеристик по сравнению с доплерограммами здоровых лиц. Регистрировалась преимущественно красная часть спектра, соответствующая более быстрым частицам. Медленно двигающиеся частицы, соответствующие более светлой части спектра, практически не регистрировались. У пациентов, получавших профилактику ПОАК, амплитудные показатели были более высокие. Одновременно выявлено значительное увеличение Д-димера, антитромбина III, РФМК. Остальные показатели коагулограммы были в пределах нормы до и после лечения. После курса терапии Сулодексидом спектральные характеристики и показатели коагулограммы нормализовались. **Заключение.** ВЧУЗДГ позволяет выявить стаз капиллярного кровотока, появление шунтирующего кровотока, что соответствует микротромбозу. Показатели микроциркуляции у больных, перенесших COVID-19, улучшились после курса профилактической терапии Сулодексидом.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, тромбоз, Сулодексид, COVID-19

Для цитирования: Андожская Ю. С. Возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):101–105. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105.

UDC 616.16-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105

Yu. S. ANDOZHSKAYA

The potential of high-frequency ultrasound Dopplerography in the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with a cardiovascular profile

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

Received 03.07.21; accepted 05.11.21

Summary

Introduction. Patients with cardiovascular diseases have endothelial dysfunction and a higher risk of severe course of COVID-19, and thrombotic complications. Associated endotheliitis caused by virus penetration and cytokines storm leads to the release of tissue factor, the formation of excess thrombin and fibrin and thrombosis. **The aim.** To identify the potential of high-frequency ultrasound Dopplerography (HFUDG) for the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with cardiovascular profile and to assess the microcirculatory bed condition before and after treatment with sulodexide. **Materials and methods.** 49 patients recovered from moderate-severe COVID-19 one month ago, aged 20–80, were examined. 24 patients, received prophylaxis with POACs for 1 month, formed group I, group II – 25 patients without prophylaxis. The nail

bed of the upper limb 1st finger was examined using HFUDG and a 25 MHz sensor. Shape and spectrum of curves taken from dopplerograms were analyzed. The control examination was performed 4 weeks after therapy. *Results.* In patients after COVID-19, depletion of spectral characteristics was revealed in comparison with dopplerograms of healthy individuals. Red light corresponding to the fastest particles was mainly registered. Slow-moving particles corresponding to the lighter part of the spectrum were nearly non-existent. In patients administrated POAC prophylaxis, amplitude indices were higher. Significant increase in D-dimer, antithrombin III, and soluble fibrin monomer complexes (SFMC) was also detected. The remaining parameters of the coagulogram were within the norm before and after treatment. After a course of sulodexide therapy, the spectral characteristics and coagulogram parameters returned to normal. *Conclusion.* HFUDG allows to detect stasis of capillary blood flow, the appearance of shunt blood flow corresponding to microtrombosis. Microcirculation indicators in post-COVID-19 patients improved after a course of preventive therapy with sulodexide.

Keywords: microcirculation, endothelial dysfunction, thrombosis, sulodexide, COVID-19

For citation: Andozhskaya Yu. S. The potential of high-frequency ultrasound Dopplerography in the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with a cardiovascular profile. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(4):101–105. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105.

Введение

Новая коронавирусная инфекция в 2020 г. признана ВОЗ пандемией. Отсутствие истории течения этого заболевания, данных рандомизированных исследований часто затрудняет правильный выбор тактики лечения и назначения адекватной профилактики у больных, перенесших COVID-19. Имеется большое количество публикаций, указывающих на выраженное влияние дисфункции эндотелия на развитие и прогрессирование этого малоизученного заболевания [1–5]. Прогрессирование дисфункции эндотелия неизбежно связано с развитием коагулопатии и другими нарушениями в системе гемостаза, что чаще всего клинически проявляется микротромбообразованием [6–10].

Коморбидные пациенты, имеющие сердечно-сосудистые заболевания и эндотелиальную дисфункцию, имеют высокий риск более тяжелого течения COVID-19 и последующих тромботических осложнений. Клинически это может проявляться кардиомиопатией, ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА), тромбозом в легких *in situ*, инсультом, артериальными тромбангиитами, редко – артериальными периферическими тромбозами, микрососудистыми тромбозами (в легких, печени, почках, головном мозге и т. д.), слабо выраженным ДВС-синдромом. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии тяжелых осложнений у больных сердечно-сосудистого профиля недооценена. В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. SARS-CoV-2 вызывает ассоциированный эндотелиит – повреждение эндотелия, вызванное проникновением вируса и цитокиновым штормом. Эндотелиит ведет к высвобождению

тканевого фактора, что влечет образование избытка тромбина и фибрина, вырабатывающихся в организме в ответ на повреждение эндотелия, что влечет за собой такой негативный побочный эффект, как тромбообразование.

Цель – выявить возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки периферических микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19, и оценить состояние микроциркуляторного русла до и после лечения Сулодексидом у этих пациентов.

Материалы и методы исследования

С сентября 2020 г. по апрель 2021 г. были обследованы 49 пациентов от 20 до 80 лет. Средний возраст составил 48 лет, из них 14 мужчин и 35 женщин.

Критерии включения. Больные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, имевшие положительны ПЦР-тест при регистрации заболевания и получившие отрицательный ПЦР-тест за 1–1,5 месяца до обращения. Согласно представленным документам, пациенты получали лечение согласно схемам, рекомендованным Минздравом России на тот период времени для среднетяжелого течения [11–13]. Пациенты, страдающие одним из перечисленных заболеваний: гипертоническая болезнь II, стабильная ишемическая болезнь сердца, асимптомный атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз брахиоцефальных артерий (подтвержденным инструментальными методами исследования), пациенты, имеющие в анамнезе острый инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризи-



Рис. 1. Отечность стопы, у больной перенесшей COVID-19
Fig. 1. Foot edema in post-COVID-19 patients



Рис. 2. Усиление сосудистого рисунка, у больного перенесшего COVID-19
Fig. 2. Increased vascular pattern in a patient with COVID-19

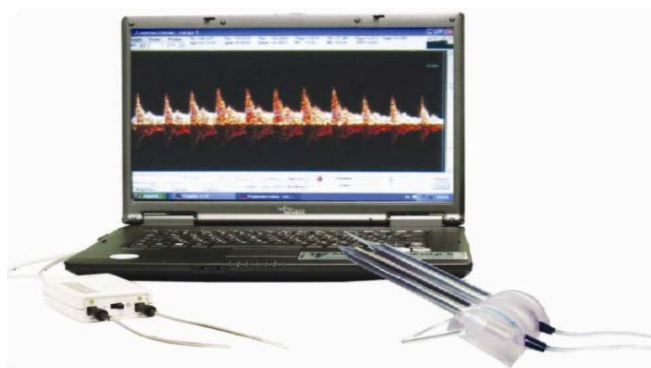


Рис. 3. Высокочастотный ультразвуковой доплерограф
Fig. 3. High-frequency ultrasonic Doppler



Рис. 4. Датчик 25 МГц
Fig. 4. 25 MHz sensor

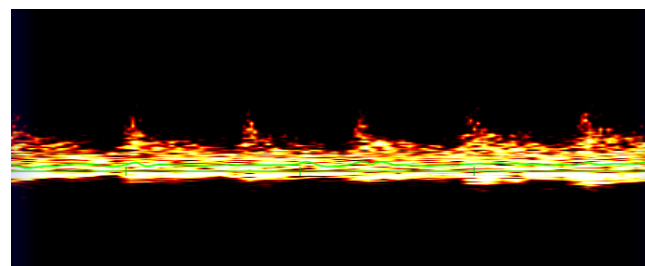
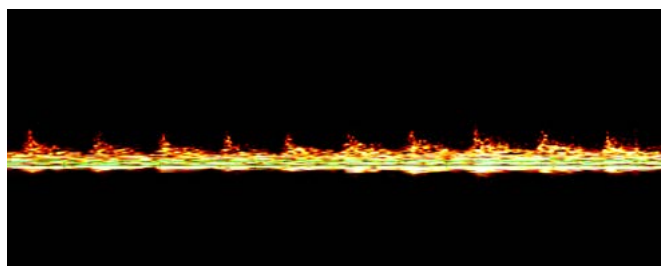


Рис. 5. Примеры доплерограмм, зарегистрированных на ногтевом валике I пальца верхней конечности у здоровых лиц [14]
Fig. 5. Examples of Doppler images registrated from the microcirculatory bed of the 1st finger of the upper limb in healthy individuals [14]

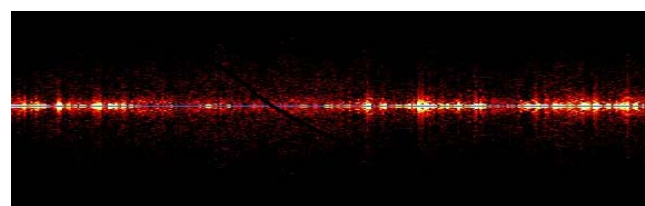
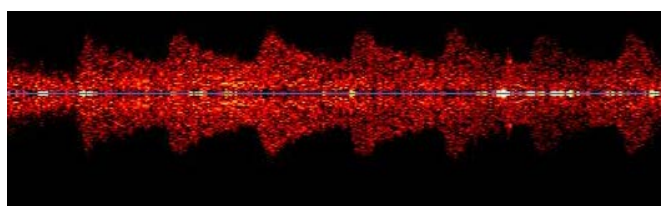


Рис. 6. Пример доплерограммы, зарегистрированной на ногтевом валике I пальца кисти у пациента, перенесшего COVID-19, получавшего Эликвис 5 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца (пациент № 1) (а); пример доплерограммы, зарегистрированной на ногтевом ложе I пальца кисти, у пациента, перенесшего COVID-19, не получавшего профилактики ПОАК (пациент № 2) (б)
Fig. 6. Example of a Doppler image registrated from the nail bed of the 1st finger of the hand on the post-COVID-19 patient admimistrated by eliquis 5 mg 2 times a day for 1 month (patient № 1) (а); example of a Doppler image registrated from the nail bed of the 1st finger of the hand, on the post-COVID-19 patient did not receive prophylactic with DOAC (patient № 2) (б)

Пациент № 1

Пациент № 2

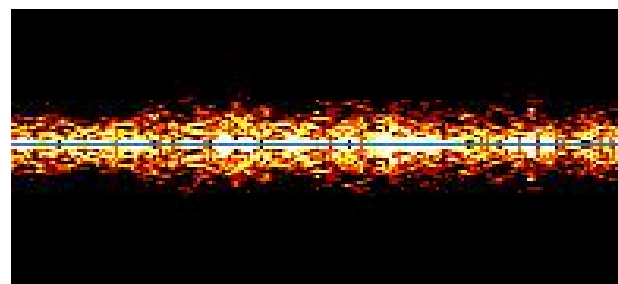
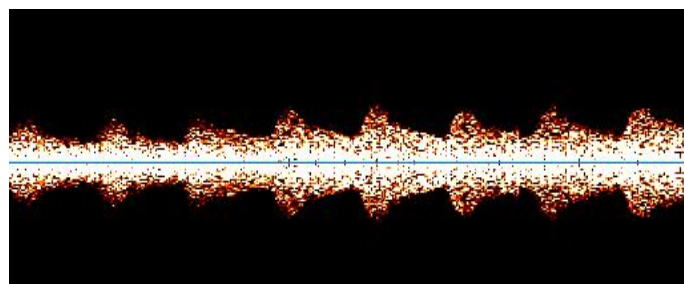


Рис. 7. Примеры доплерограмм, зарегистрированных на ногтевом ложе I пальца кисти у пациентов, перенесших COVID-19, после профилактического курса терапии Сулодексидом по 500 ЛЕ 2 раза в день за час до еды
Fig. 7. Examples of Doppler images registrated from the nail bed of the 1st finger of the hand, on post-COVID-19 patient, after a preventive course of sulodexide therapy, 500 MU – 2 times a day an hour before meals

Сравнительные показатели некоторых параметров коагулограммы у пациентов, перенесших COVID-19, до и после лечения Сулодексидом

Comparative indicators of some coagulogram parameters in post-COVID-19 patients before and after treatment with sulodexide

Показатель	До курса лечения Сулодексидом, М±m	После курса лечения Сулодексидом, М±m (p)
Д-димер мг/л	1,57±0,44	0,48±0,03 (p<0,05)
РФМК количественный, г/л ·10 ⁻²	10,05±0,22	5,18±0,39 (p<0,05)
Фибриноген, г/л	4,74±0,59	2,73±0,23 (p<0,05)
Антитромбин III, %	112,55±0,54	99,56±0,61 (p<0,05)

рующие операции на артериях нижних конечностей, варикозную болезнь.

Критерии исключения. Пациенты, имеющие следующие заболевания: сахарный диабет, наследственная тромбофилия, онкологическая патология, не излеченная радикально к моменту обращения, острый тромбоз магистральных сосудов (артериальный и венозный), острые воспалительные заболевания

Больные были разделены на группы: I группа – 24 человека, которым после получения отрицательного результата ПЦР была назначена профилактика ингибиторами Ха-фактора в профилактической дозировке в течение 1 месяца, и группа II – 25 человек, которым профилактическая терапия до момента обращения к нам не была назначена, что, видимо, объясняется тем, что только в 10-ю версию рекомендаций по лечению и профилактике COVID-19 были добавлены прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в профилактических дозах для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [12].

С помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа (рис. 3) и датчика 25 МГц (рис. 4) исследовали ногтевое ложе I пальца верхней конечности.

Анализ доплерограмм выполняли по форме и спектру кривых. Контрольное обследование проводилось через 4 недели после назначения терапии: Сулодексид 500 ЛЕ за час до еды 2 раза в сутки.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с использованием пакета статистических программ «Statistica». Характеристики показателей описывали в виде «среднее арифметическое ± стандартное отклонение». Для сравнения средних значений использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании у групп пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было выявлено обеднение спектральных характеристик по сравнению с доплерограммами, регистрируемыми у пациентов контрольной группы (рис. 5). У групп I и II регистрировалась преимущественно красная часть спектра (рис. 6, а, б). Более медленные частицы у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, практически не регистрировались. Доплерограммы пациентов I группы, получавшую профилактику ПОАК (рис. 6, а), имели более высокие амплитудные показатели, по сравнению с группой

II пациентов, не получавших профилактического лечения ПОАК (рис. 6, б), однако и у них регистрировалось обеднение спектральных характеристик.

Одновременно у пациентов I и II групп было выявлено 4–5-кратное увеличение РФМК, Д-димер был в 2–2,5 раза выше нормы, антитромбин III был в 1,5 раза выше нормы (таблица). Остальные показатели коагулограммы (МНО, АЧТВ, фибриноген, протромбин по Квику, протромбиновое время, время свертывания, время кровотечения) были в пределах референтных значений как до, так и после лечения. При повторном обследовании через 4 недели после проведения курса терапии Сулодексидом спектральные характеристики нормализовались (рис. 7), также нормализовались показатели коагулограммы (таблица).

После проведенного курса лечения Сулодексидом у пациентов I и II групп уменьшались периферические отеки, исчезало чувство тяжести в подколенной области, пациенты не жаловались на парестезии, исчезало чувство жжения, сохранялось усиление сосудистого рисунка на поверхности кожи.

Согласно доплерографическим критериям, наиболее быстрые частицы,двигающиеся в потоке, имеют более темную окраску (красная часть спектра) и наиболее удалены от изолинии. Медленные частицы отображаются на доплерограмме как более светлые (желтая часть спектра), идут вдоль изолинии и характеризуют пристеночную область сосуда [15]. Учитывая, что отображение быстрых частиц в спектре при исследовании микроциркуляторного ложа и согласно полученной доплерографической картине (пациент № 1) соответствует шунтирующему кровотоку большой скорости, и отсутствие медленной части спектра – стаз капиллярного кровотока, свидетельствует об отсутствии нормальной микроциркуляции у лиц, перенесших COVID-19, связанной, прежде всего, с системным поражением эндотелия – системным эндотелиитом. Выявленные изменения в совокупности с изменениями в системе гемостаза, подтвержденными данными коагулограммы, клинически соответствуют микротромбозу.

Сулодексид – препарат с доказанной эффективностью, восстанавливает функциональную целостность эндотелия сосудов, замещая поврежденные микроучастки поверхности клеток, что было доказано ранее многочисленными публикациями [16–19], препятствует избыточной реакции эндотелия на агрессию вируса.

Применение Сулодексида у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19, позволило улучшить показатели микроциркуляции,

нормализовать показатели коагулограммы и улучшить состояние пациентов.

Заключение

Исследование ногтевого ложа с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяет выявить стаз капиллярного кровотока, появление шунтирующего кровотока, что соответствует микротромбозу. Показатели микроциркуляции у больных, перенесших COVID-19, улучшились после курса профилактической терапии Сулодексидом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020;(383):120–128. Doi: 10.1056/nejmoa2015432.
2. Alvarado-Moreno JA, Majluf-Cruz A. COVID-19 and dysfunctional endothelium: the mexican scenario // *Arch. Med. Res.* 2020. Doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.
3. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases // *Br. J. Dermatol.* 2020. Doi: 10.1111/bjd.19327.
4. Cure E, Cure MC. COVID-19 May predispose to thrombosis by affecting both vascular endothelium and platelets // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;(26):1076029620933945.
5. Froidi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): gender and age influences // *Med. Hypotheses.* 2020;(144):110015. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110015.
6. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past // *J. Clin. Virol.* 2020;(127). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195278/> (accessed: 23.10.2021).
7. Han H, Yang L, Lui R et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin. Chem. Lab. VMed.* 2020. Doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
8. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation // *Blood Adv.* 2020;4(12). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322961/> (accessed: 23.10.2021).
9. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14817> (accessed: 23.10.2021).
10. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J. Thromb Haemost.* 2020;18(4):786–787. Doi: 10.1111/jth.14781.
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 10.2. Версия 8 (03.09.2020). [Vremennyy'e metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 10.2. Versiya 8 (03.09.2020). (In Russ.)].
12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной

инфекции (COVID-19). Приложение 10.1, 10.2.-2. Версия 9 (26.10.2020). [Vremennyy'e metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 10.1, 10.2.-2. Versiya 9 (26.10.2020). (In Russ.)].

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приложение 8.1, 8.2.-2. Версия 10 (08.02.2021). [Vremennyy'e metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). Prilozhenie 8.1, 8.2.-2. Versiya 10 (08.02.2021). (In Russ.)].

14. Андожская Ю. С., Гурина М. Б., Васина Е. Ю. Со-временные методы оценки микроциркуляции в эфферентной терапии при лечении больных с атеросклерозом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 1(3). – С. 52–59. [Andozhskaya YuS, Girina MB, Vasina EY. Sovremennyy'e metody` ocenki mikrocirkulyacii v efferentnoy terapii pri lechenii bol'ny'x s aterosklerozom // Regional'noe krovoobraeniye i mikrocirkulyaciya. 2002;1(3):52–59. (In Russ.)].

15. Артюшенко Н. К., Гурина М. Б., Шалак О. В. и др. Ультразвуковая доплерография сосудов макро- и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СП Минимакс, 2021. – С. 18. [Artyushenko NK, Girina MB, Shalak OV, Monastyrenko AA, Axlakova RM, Egorkina AA. Ul'trazvukovaya dopplerografiya sosudov makro- i mikrocirkulyatornogo rusla tkanej polosti rta, licza i shei: uchebnoye posobie. 2 izd., ispr. i dop. SPb., SP Minimaks, 2021:18. (In Russ.)].

16. Орехова Л. Ю., Петров А. А., Лобода Е. С. и др. Изучение функционального состояния системы микроциркуляторного русла в тканях пародонта лиц различных возрастных групп // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 2. С. – С. 88–94. [Orexova LYu, Petrov AA, Loboda ES, Berezkina IV, Shadrina KV. Izuchenie funkcional'nogo sostoyaniya sistemy` mikrocirkulyatornogo rusla v tkanyax parodonta u licz razlichny'x vozrastny'x grupp // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2020; 20(2):88–94. (In Russ.)]. Doi: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-88-94.

17. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential // *Cardiovasc Res.* 2010;15;87(2):300–310. Doi: 10.1093/cvr/cvq137.

18. Sieve I, Münster-Kühnel AK, Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases // *Vascul Pharmacol.* 2018;(100):26–33. Doi: 10.1016/j.vph.2017.09.002.

19. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx // *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(4):303–312. Doi: 10.1016/j.acmx.2013.04.015.

20. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupu A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects // *Int Angiol Int Angiol.* 2014;33(3):243–254.

Информация об авторе

Андожская Юлия Сергеевна – д-р мед. наук, доцент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Andozhskaya@mail.ru.

Author information

Andozhskaya Yulia S. –Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Department of Hospital surgery № 2 with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Andozhskaya@mail.ru.

УДК 616.16-002, 616.16-005.6, 616-06
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-106-109

О. А. РЯПОЛОВА, О. В. АЗНАУРОВА, Е. Н. БОГАЧ

Исследование микроциркуляции для оценки эффективности восстановительного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Санаторий Пушкино»,
Московская область, г. Пушкино, Россия
141211, Россия, Московская область, г. Пушкино, Красноармейское шоссе, д. 28А
E-mail: alin688@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.09.21 г.; принята к печати 19.11.21 г.

Резюме

Цель работы – с помощью исследования дистального кровотока изучить результаты восстановительного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Обследованы 107 реконвалесцентов по COVID-19, 56 человек составили контрольную группу. С помощью параметров микроциркуляции, регистрируемых прибором «Минимакс-Допплер-К» до и после лечения, оценивали эффективность проведенной терапии. Выявлена взаимосвязь показателей микроциркуляции и данных объективного исследования и других инструментальных исследований (электрокардиографии, эхокардиографии, пульсоксиметрии), а также субъективного состояния больного.

Ключевые слова: микроциркуляция, обратимость микроциркуляторных нарушений, доплерограф, эхокардиография, физиотерапия, озонотерапия, новая коронавирусная инфекция COVID-19

Для цитирования: Ряполова О. А., Азнаурова О. В., Богач Е. Н. Исследование микроциркуляции для оценки эффективности восстановительного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):106–109. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-106-109.

UDC 616.16-002, 616.16-005.6, 616-06
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-106-109

О. А. RYAPOLOVA, O. V. AZNAUROVA, E. N. BOGACH

A microcirculation study to assess the effectiveness of post-COVID rehabilitation treatment

State budget healthcare institution of the Moscow Region «Pushkino Sanatorium», Moscow Region, Russia
28A, Krasnoarmeiskoye shosse, Moscow Region, Russia, 141211
E-mail: alin688@yandex.ru

Received 21.09.21; accepted 19.11.21

Summary

The objective of the research is to study distal circulation and assess the results of post-COVID rehabilitation treatment. A total of 107 reconvalescents were examined, with a control group of 56 patients. The effectiveness of therapy was estimated with the help of microcirculation parameters registered by the Minimax-Doppler-K system before and after the treatment. The authors found correlation between microcirculation measurements and data of objective examinations, as well as other procedures (electrocardiography, echocardiography, pulse oximetry) and the subjective examination of patient's condition.

Keywords: microcirculation, reversibility of microcirculatory disorders, Doppler, echocardiography, physiotherapy, ozone therapy, COVID-19

For citation: Ryapolova O. A., Aznaurova O. V., Bogach E. N. A microcirculation study to assess the effectiveness of post-COVID rehabilitation treatment. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):106–109. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-106-109.

Введение

Нарушение микроциркуляции является важным звеном в патогенезе многих заболеваний и патологических процессов, в том числе и в патогенезе COVID-19. При COVID-19 выявлены изменения во всех звеньях системы гемостаза. У таких пациентов диагностируются не только тромбозы крупных сосудов, но и признаки тромбозов на микроциркуляторном уровне (синдром внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов). При этом за-

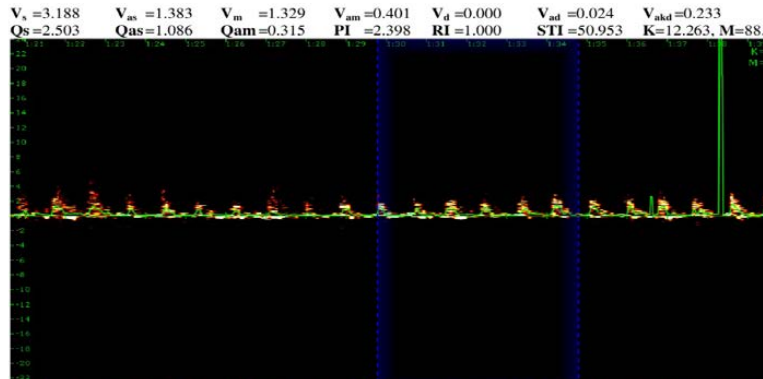
болевании преобладают перфузионные нарушения, нарушения микроциркуляции [1]. Причиной тяжелого течения заболевания может быть поражение легких, в основе которого лежит дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, развитие генерализованного тромбоза микроциркуляторного русла, патологическая репарация, прогрессирующий внутриальвеолярный и интерстициальный фиброз [2]. Развитие склеротических поствоспалительных процессов в легких приводит не только к нарушениям микрогемодинамики, но и к повышению нагрузки

Динамика показателей микроциркуляторного кровотока до и после лечения в 1-й группе

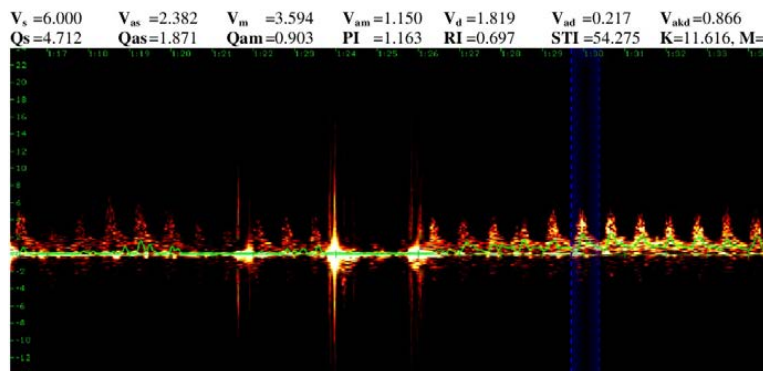
Dynamics of the microcirculation parameters in Group 1 before and after treatment

Средние показатели микроциркуляторного русла	До лечения		После лечения	
	кисти	зона Захарьина – Геда	кисти	зона Захарьина – Геда
Vas, см/с	6,84±1,41	3,00±0,71	7,42±1,12	4,97±1,28*
Qam, мл/мин	0,51±0,14	0,20±0,05	0,57 ±0,13*	0,36±0,08*
PI	0,75±0,14	1,76±0,33	0,74±0,16	0,99±0,21*
RI	0,57±0,11	0,89±0,06	0,56±0,13	0,72±0,10*

* – различия статистически значимы относительно показателей, полученных у пациентов до лечения (p<0,05).



а



б

Больная, 56 лет, до лечения (зона Захарьина – Геда) (а);
после лечения (зона Захарьина – Геда) (б)

Patient, 56, female, before treatment (Zakharin – Head zone) (a);
after treatment (Zakharin – Head zone) (б)

на правые отделы сердца и повышению давления в легочной артерии [3].

Для понимания прогноза и патогенетической терапии необходимо исследовать состояние микроциркуляции в тканях и органах, так как нарушение микроциркуляции коррелирует с выраженностью нарушений вентиляционной функции легких [1, 4, 5]. С помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа «Минимакс-Допплер-К» возможно изучить особенности нарушений микроциркуляторного кровотока и их обратимость у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Этот метод исследования применим как в острой стадии заболевания, так и в восстановительном периоде.

Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находились 107 пациентов, проходивших лечение в санатории «Пушкино» с 25.12.2020 г. по 28.08.2021 г. по программе восстано-

вительного лечения после COVID-19 [5]. В исследование были включены пациенты в возрасте от 33 до 82 лет (средний возраст – 59 лет), перенесшие коронавирусную инфекцию с поражением легких и без поражения легких, разной давности и разной тяжести заболевания. Контрольная группа составила 56 человек в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст – 58 лет), находившихся на лечении в нашей санатории, которые не болели COVID-19, а также не имели хронических заболеваний дыхательной системы.

Больные проходили реабилитацию в течение 14–20 дней, включающую в себя галакамеру, озонотерапию, ингаляционную терапию, кислородную палатку и кислородный коктейль, аппаратную физиотерапию (лазерная терапия, магнитотерапия, СМТ), массаж, дыхательную гимнастику, скандинавскую ходьбу, плавание в бассейне [6–9].

До лечения и в конце курса лечения пациентам делали электрокардиограмму (ЭКГ), эхокардиографию,

пульсоксиметрию. Всем наблюдаемым при помощи высокочастотного ультразвукового доплерографа «Минимакс-Допплер-К» исследовали микроциркуляторный кровоток кисти в стандартных точках (у ногтевого валика II пальца кисти) с предварительным дуплексным сканированием сосудов верхних конечностей, а также исследовали микроциркуляторный кровоток в рефлекторной зоне Захарьина – Геда (шейно-грудной сегмент кожной иннервации, связанный с бронхолегочной системой). Для оценки доплерограммы, получаемой с участка микроциркуляторного русла, в основном использовались такие показатели, как максимальная систолическая скорость кровотока (V_{as} , см/с), средняя объемная скорость кровотока (Q_{am} , мл/мин), а также индексы сопротивления Пурселло (RI) и пульсационный индекс Гослинга (PI). Максимальное изменение кровотока определяли в процентах по формуле: $Q\%_{\text{увел}} = \frac{Q_{\text{макс}} - Q_{\text{исх}}}{Q_{\text{исх}}} \cdot 100$. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу включены пациенты с поражением легких ($n=88$), во 2-ю группу включены больные без поражения легких ($n=19$).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica». Определяли средние значения и стандартные отклонения, для сравнения средних значений использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов показал изменение микроциркуляции в зоне Захарьина – Геда в виде снижения скоростных показателей кровотока и повышения индексов периферического сопротивления в 1-й группе больных у всех 88 человек. У 9 реконвалесцентов по COVID-19 на ранних сроках после выписки из больницы были изменения микроциркуляции и в стандартных точках. Более выраженные изменения зарегистрированы у пациентов с поражением легких 50–80 % (компьютерная томография (КТ) 2–4), и у больных, недавно выписанных из стационара. По окончании лечения при исследовании микроциркуляции у 76 человек 1-й группы выявлен прирост максимальной систолической скорости кровотока и средней объемной скорости кровотока в зоне Захарьина – Геда на 75–80 %, снижение и нормализация показателей периферического сопротивления (таблица, рисунок). У них же в результате лечения повысились показатели пульсоксиметрии (с 93–94 до 98–99 %, как в покое, так и при нагрузке), отмечалась положительная динамика ЭКГ (у пациентов с неспецифическими изменениями на ЭКГ в виде реверсии отрицательного зубца Т или повышения его амплитуды), при повторной эхокардиографии отмечали улучшение диастолической функции левого желудочка (у 5 пациентов диастолическая дисфункция 2-го типа перешла в менее тяжелую диастолическую дисфункцию 1-го типа), у 8 пациентов с легочной гипертензией снизилось давление в легочной артерии. Субъективно вышеуказанные больные отмечали уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение общего состояния.

У 12 пациентов из 88 не было значимой положительной динамики как при исследовании микроциркуляции, так и по данным объективного и субъективного состояния (данные аускультации, ЭКГ, эхокардиографии, пульсоксиметрии оставались такими же, как и при поступлении, сохранялась одышка, плохая переносимость физических нагрузок). У этих больных было значительное поражение легких (КТ 3–4). Все они имели в анамнезе хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, эндокринные заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет). Таким образом, конечный результат лечения при выписке из санатория обусловлен не только правильно подобранной терапией, но и коморбидностью у вышеуказанных пациентов и степенью поражения у них легких [5, 6, 8].

У больных 2-й группы изменений микроциркуляторного кровотока не выявлено, однако в результате лечения у них также отмечалась положительная динамика в виде прироста скоростных показателей микроциркуляторного кровотока в исследуемых точках на фоне улучшения общего состояния.

В контрольной группе изменений микроциркуляторного кровотока не зарегистрировано, показатели микроциркуляции в стандартных точках и в зоне Захарьина – Геда были идентичными.

Отдаленные результаты лечения удалось проанализировать у 15 больных, прибывших через 6–7 месяцев на повторный курс лечения. У всех пациентов, по данным субъективного и объективного исследования, сохранялась положительная динамика, но у 11 из них скоростные показатели микроциркуляторного кровотока в зоне Захарьина – Геда стали ниже предыдущих показателей, полученных при выписке. Однако по окончании второго курса лечения у всех пациентов скоростные показатели кровотока стали выше в сравнении с результатами первого курса, что говорит о целесообразности повторных курсов восстановительной терапии.

Выводы

1. Обратимость микроциркуляторных нарушений зависит от давности и тяжести перенесенного заболевания, степени поражения легких, наличия фоновых заболеваний, особенно наличия в анамнезе заболеваний бронхолегочной системы.

2. Отмечается корреляция между положительной динамикой по данным объективного и инструментального исследования (ЭКГ, эхокардиографии, пульсоксиметрии) и положительной динамикой по данным исследования микроциркуляторного кровотока.

3. Исследование микроциркуляторного кровотока с помощью высокочастотного ультразвукового прибора «Минимакс-Допплер-К» является быстрым и точным методом оценки эффективности восстановительного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

4. При дальнейшем наблюдении предоставляется возможность проанализировать отдаленные результаты восстановительной терапии у больных, прибывших на повторные курсы лечения.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

Все пациенты санатория «Пушкино» подписывают информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство (обследование и лечение).

Литература / References

1. Петрищев Н. Н., Халепко О. В., Вавиленкова Ю. А., Власов Т. Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 90–98. [Petrishchev NN, Khalepko OV, Vavilenkova YA, Vlasov TD. COVID-19 and vascular disorders (literature review) // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция*. 2020;19(3): 90–98. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.

2. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)? предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф. Г. Забозлаев, Э. В. Кравченко, А. Р. Галлямова, Н. Н. Летуновский // *Клин. практика*. – 2020. – № 2. – С. 21–37. [Zabolzayev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pathological lung anatomy after new coronavirus infection (COVID-19) Preliminary analysis of autopsy studies // *Clinical practice*. 2020;(2):21–37. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/clinipract34849.

3. Золотницкая В. П. Лучевая диагностика нарушений микроциркуляции в легких у больных с внебольничной пневмонией // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2020. – № 19 (3). – С. 31–38. [Zolotnitskaya VP. Radiation diagnosis of pulmonary microcirculation in patients with community-acquired pneumonia // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция*. 2020;19(3):90–98. (In Russ.)]. Doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-31-38.

4. Золотницкая В. П., Титова О. Н., Власов Т. Д. Нарушение кровообращения в легких у больных ХОБЛ и возможности ее коррекции // *Смолен. мед. альм.* – 2018 – С. 187–189. [Zolotnitskaya VP, Titova ON, Vlasov TD. Blood circulation in the lung patients with COPD and the possibility of its correction // *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2018:187–189. (In Russ.)].

5. Авдей Г. М. Постковидный синдром. / *Гроднен. гос. мед. ун-т; Гроднен. университет. клиника. Гродно, 2021.* [Audzei G. Postcovid Syndrome / *Grodno State Medical University; Grodno University Clinic. Grodno, 2021*]. Doi: 10.34883/PI. 2021.24.1.010.

6. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020) / *Министерство здравоохранения Российской Федерации*. 2020. С. 10–56.

[*Temporary Methodical Recommendations. COVID-19 medical rehabilitation. Version 2. (31.07.2020). Health Ministry of the Russian Federation. 2020:10–56. (In Russ.)*].

7. Физическая и реабилитационная медицина: Нац. рук. / под ред. заслуженного деятеля науки РФ проф. Г. Н. Понаморенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 296–299. [Physical and Rehabilitation Medicine. National Guide / eds by Honorary Professor GN Pomorenko. Moscow, GEO-TAR-Media, 2016:296–299. (In Russ.)].

8. Клинические аспекты озонотерапии / под ред. заслуженного деятеля науки РФ профессора А. В. Змызговой. М., 2003. С. 188–199; 220–229. [Clinical aspects of ozone therapy / eds by Honorary Professor A. V. Zmyzgovna. Moscow, 2003:188–199; 220–229. (In Russ.)].

9. Бурдули Н. М., Аксенова И. З., Крифариди А. С. Микроциркуляторные нарушения при хронической обструктивной болезни легких и внутривенное лазерное облучение крови как метод патогенетической коррекции // *Научные ведомости БелГУ. Сер.: Медицина. Фармация*. – 2017. – Т. 19, № 268. – С. 1–9. [Burduli NM, Aksenova IZ, Krifaridi AS. Microcirculation disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and intravenous laser blood irradiation as a method of pathogenic correction // *Nauchnye ведомosti BelGU. Ser.: Medicina. Farmaciya*. 2017;19(268):1–9. (In Russ.)]. URL: dpspace.edu.ru/handle/123456789/21133 (дата обращения: 10.10.2021).

Информация об авторах

Ряполова Ольга Анатольевна – врач функциональной диагностики, ГБУЗ МО «Санаторий Пушкино», г. Пушкино, Московская область, Россия, e-mail: alin688@yandex.ru.

Азнаурова Ольга Владимировна – врач-терапевт, зав. лечебно-диагностическим отделением, ГБУЗ МО «Санаторий Пушкино», г. Пушкино, Московская область, Россия, e-mail: dr.aznaurova@bk.ru.

Богач Елена Николаевна – врач-кардиолог, зав. отделением восстановительной терапии, ГБУЗ МО «Санаторий Пушкино», г. Пушкино, Московская область, Россия, e-mail: ben59@mail.ru.

Authors information

Ryapolova Olga A. – functional diagnostics specialist at the state budget healthcare institution, Moscow Region «Pushkino Sanatorium», Pushkino, Moscow Region, Russia, e-mail: alin688@yandex.ru.

Aznaurova Olga V. – therapist, head of the diagnostics therapy department at the state budget healthcare institution, Moscow Region «Pushkino Sanatorium», Pushkino, Moscow Region, Russia, e-mail: dr.aznaurova@bk.ru.

Bogach Elena N. – cardiologist, head of the rehabilitation therapy department at the state budget healthcare institution, Moscow Region «Pushkino Sanatorium», Pushkino, Moscow Region, Russia, e-mail: ben59@mail.ru.

XXVIII Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022»

Формат проведения: онлайн

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022», которая будет проведена 24–26 марта 2022 года в формате онлайн. Организатором мероприятия выступает Научно-образовательный институт биомедицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова при поддержке Санкт-Петербургского общества патофизиологов.

Основными целями проведения конференции являются:

- развитие исследовательского потенциала молодых ученых, вовлеченных в фундаментальные и прикладные научные исследования в области биомедицины;
 - создание условий для обмена результатами научных исследований;
 - анализ и систематизация актуальных направлений и тенденций в развитии современной биомедицины.
- К участию в работе конференции приглашаются студенты и молодые ученые в возрасте до 35 лет.

В рамках конференции планируется проведение заседаний тематических секций:

- патофизиология (совместно с СЗГМУ им. И. И. Мечникова);
- физиология;
- биохимия;
- биоинформатика;
- гистология;
- биология и генетика;
- биомедицинское материаловедение.

Формат участия в конференции:

устный доклад (онлайн) с презентацией и публикацией тезисов (оригинальное исследование).

По итогам конференции авторам лучших работ среди студентов и молодых ученых будут оформлены электронные версии дипломов. Электронный вариант сборника материалов конференции (индексация в базе данных РИНЦ) будет выпущен в соответствии с требованиями к электронным изданиям (номер в системе ISBN и официальные выходные данные сборника).

С подробной информацией можно ознакомиться по ссылке: <http://pathophysiology.ru/conference.html>

Председатель организационного комитета
директор Научно-образовательного института биомедицины,
заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии,
доктор медицинских наук, профессор *Т. Д. Власов*

Контакты организационного комитета

- Адрес организационного комитета: кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
- Телефон организационного комитета: +7-965-019-90-07
- E-mail: apathophysiology@gmail.com
- Официальный сайт конференции: <http://pathophysiology.ru/conference.html>



biomedconference

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

с 28.12.2018 г.

- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

Дополнительно к вышеприведенному списку с 15.10.2019 г.

- 03.03.01 – Физиология (биологические науки);
- 03.03.01 – Физиология (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (биологические науки);
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (биологические науки).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис MS Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). При регистрации на сайте журнала всем авторам необходимо указать ORCID!

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

Русскоязычная аннотация

• *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• *Название статьи.*

• *Название учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• *Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• *Abstract*. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• *Keywords*. Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

• *Таблицы* (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

• *Рисунки* (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой 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 подрисунковой 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 изображении 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 подрисунковую 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 помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

• Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

- тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
- учебники, учебные пособия;
- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
- диссертации;
- авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A.A., Kokov A.N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(1):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор *Н. Н. Петрищев*
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор *Т. Д. Власов*
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор *С. Н. Тульцева*
Ответственный секретарь – канд. биол. наук *В. А. Пугач*

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – В. А. Черникова
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

from December 28th 2018:

- 14.01.04 – Internal medicine (Medical Sciences);
- 14.01.05 – Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.11 – Nervous diseases (Medical Sciences);
- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences);
- 14.01.17 – Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.26 – Cardiovascular surgery (Medical Sciences)

Additional list from November 15th 2019:

- 03.03.01 – Physiology (Biological Sciences),
- 03.03.01 – Physiology (Medical Sciences),
- 14.01.05 – Cardiology (Biological Sciences),
- 14.03.01 – Human anatomy (Medical Sciences),
- 14.03.03 – Pathological physiology (Medical Sciences),
- 14.03.03 – Pathological physiology (Biological Sciences).

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. Manuscript requirements. We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document. The best format is *.rtf as it excludes conflict between different versions of MS Word program.

2. Length of the manuscript should be about 20,000 typographical units.

3. Text formatting. Lettering should be in Times New Roman (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins from both sides. Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). Repeating blanks and excessive line breaks should be removed from the text in automatic regime through Microsoft word service «find and replace text».

4. The file with the text of the article, uploaded to the form for submission of manuscripts, should contain all the information for publication (including figures and tables). When registering on the journal's website, all authors must indicate ORCID!

Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* The authors' names should be indicated as follows: first name, patronym initial, family name (Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov).

- *Article title.*

- *The name of the institution.* It should be official and complete, without abbreviations. If the authors are from different institutions, it is necessary to link the names of institutions and family names, given names and patronymics by adding superscript numbers before the names of institutions and family names of the corresponding authors.

- *Annotation of an original article* should be structured: introduction, aims of the study, followed by materials and methods and finishing with the results and conclusions. The resume should completely correspond to the article content. Please note that your abstract should be within 150–200 words. Abbreviations in annotation must be explained. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Keywords.* Provide 4–10 keywords necessary for indexing purposes.

Full text must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated. The following structure is recommended: introduction, the objective of the study, materials and methods, results, discussion, conclusions.

- *Tables* must be drawn in MS Word. They should be put in the text, they should have numbered title and user-friendly clearly denoted graphic charts. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text but does not duplicate them. Table references must be given in the text.

- *Figures* (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office) must be put in the text and have a numbered legend. In addition, each figure should be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting the article) as a separate file of the software in which the figure was prepared (*.rtf, *.xls, etc.). References to figures in the text are required.

- *Photographs* and other illustrations must be placed in the text and accompanied by a numbered caption. In addition, each photo must be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting an article) as a separate file in *.tif format (*.doc and *.docx – only if additional marks are made on the image). Image resolution should be ≥ 300 dpi.

An image file must be given a name corresponding to the number of the figure in the text. A separate figure legend corresponding to the title of photograph in the text should be included in file description (example: Fig 1. Hans Selye).

Additional information

- *Acknowledgements.* This section indicates individuals who provided help during the research but are not authors as well as information about funding of research and preparation of the paper (fund, commercial or governmental organization, private individual, etc). It is not required to indicate the amount of funding.

- *Conflict of interest.* The authors are required to disclose potential and evident conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest is any situation (financial relationships, work at institutions interested in published material financially or

politically, job duties, etc) that can influence the author(s) and lead to concealing, falsification of the data or their misinterpretation. Disclosure of the conflict of interest by one or a few authors does not cause rejection to publish the paper. Evidence for concealment of potential and evident conflicts of interest may imply rejection of consideration and publication of the manuscript;

Reference list.

Reference list should comply with the requirements of the Vancouver style, with indication of DOI (digital object identifier) at the end of each reference. DOI can be found at <http://search.crossref.org>. To obtain DOI, it is necessary to type article title in English in search box.

References

Number the references in square brackets ([1, 2, 3, 4, 5]) in the list in the order in which they appear in the text, not in alphabetical order.

ATTENTION!

Not cited:

- abstracts if they are not found by search engines;
- textbooks, teaching aids;
- statistical collectors (indicated in page footnotes);
- dissertations;
- abstracts of dissertations.

Sources in the list of references can be printed (published, published by printing) and electronic publications (books with ISBN, or articles from periodicals having ISSN).

Example of a reference: Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

ATTENTION! All authors of publications should be indicated in the list of references!

Information about authors.

Complete information about each author must be provided (full name, academic degree, academic title, position, place of work, e-mail).

5. Ethics statement. In order to publish the results of the original work, it is necessary to indicate that all patients and volunteers who participated in the scientific and clinical study gave written voluntary informed consent to this, which should be kept by the author (s) of the article, and the study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research has been approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

6. Supporting documents. Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format).

Supporting documents include:

1) Referral letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of institution and by all coauthors (for each institution indicated in manuscript a separate cover letter is required). The letter must state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, that there is no conflict of interest, and article contains no information that is not subject to publishing.

2) Letter of consent signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal «Regional blood circulation and microcirculation», including on-line version».

7. Copyright. Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) the authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal;

2) the authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work with reference to its original publication in this journal;

3) the authors have the right to post their article on the Internet before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references citing the article (see the Effect of open access).

THE CONTENTS SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL WEBSITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

Telephone/Fax (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – *N. N. Petrishchev*
Vice editor – *T. D. Vlasov*
Scientific Editor – *S. N. Tultseva*
Executive Secretary – *V. A. Pugach*
E-mail address for correspondence: tultseva@yandex.ru

Layout designer – *A. A. Chirkova*
Corrector – *V. A. Chernikova*

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022