

Мониторинг состояния интрамуральных сосудов кишки при острой мезентериальной ишемии по данным оптической когерентной ангиографии

М.Г. Рябков^{1*}, М.А. Сироткина¹, М.С. Балеев², М.А. Сизов², Г.В. Геликонов³,
А.А. Моисеев³, Н.Д. Гладкова¹, Е.Б. Киселева¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №30, г. Нижний Новгород, Россия;

³Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской
академии наук, г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Актуальность. Для выбора эффективной терапии обратимо повреждённой при мезентериальной окклюзии кишки необходимы объективные данные о состоянии интрамуральных микрососудов.

Цель. Провести мониторинг состояния кровеносных сосудов тонкой кишки при острой мезентериальной ишемии с использованием метода оптической когерентной ангиографии.

Материал и методы исследования. Работа проведена на крысах-самцах с массой тела 215–315 г (n=17) на модели острой мезентериальной ишемии. Мониторировали микрососудистое русло с помощью оптической когерентной ангиографии до моделирования ишемии и через 60, 120 и 180 мин после начала ишемии. Оценку данных проводили путём расчёта общей длины (L, мм) и площади (S, мм²) сосудов на ангиограммах, а также отношения S/L — индекс диаметра сосудов, который даёт информацию о диаметре сосудов независимо от их длины, то есть чувствителен к их дилатации/спазму. Оценку значимости различий по количественному признаку проводили по критериям Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса.

Результаты. В деваскуляризованном секторе состояние сосудистой стенки в течение 180 мин изменялось разнонаправленно, о чём свидетельствовали статистически значимые изменения параметров L, S и их соотношения. В течение 1-го часа ишемии медиана S/L уменьшилась на 9,2%. К 120-й минуте развития ишемии отношение S/L восстановилось и статистически не отличалось от исходных значений (p=0,339). Через 180 мин появилась тенденция к увеличению диаметра сохранившихся перфузируемых сосудов — медиана S/L на ангиограммах в деваскуляризованном секторе превысила исходный уровень на 12,9% (p=0,045).

Вывод. Участки тонкой кишки, локализованные на границе распространения ишемии, по данным оптической когерентной ангиографии характеризуются разнонаправленными изменениями общей длины и площади интрамуральных сосудов; в течение 1-го часа ишемии преобладают функциональные изменения, вероятно, обусловленные повышением тонуса сосудистой стенки, через 180 мин наблюдения фиксируются признаки необратимой дилатации микрососудов.

Ключевые слова: ишемия тонкой кишки, мезентериальная ишемия, тонус сосудов, индекс диаметра сосудов, оптическая когерентная ангиография, спазмолитическая терапия.

Для цитирования: Рябков М.Г., Сироткина М.А., Балеев М.С., Сизов М.А., Геликонов Г.В., Моисеев А.А., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б. Мониторинг состояния интрамуральных сосудов кишки при острой мезентериальной ишемии по данным оптической когерентной ангиографии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(3):445–454. DOI: 10.17816/KMJ2022-445.

*Для переписки: maxim-ryabkov@yandex.ru

Поступила 21.02.2022; принята в печать 07.04.2022;

опубликована: 10.06.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: maxim-ryabkov@yandex.ru

Submitted 21.02.2022; accepted 07.04.2022;

published: 10.06.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-445

Monitoring of the state of intramural intestinal vessels in acute mesenteric ischemia with optical coherence angiographyM.G. Ryabkov^{1*}, M.A. Sirotkina¹, M.S. Baleev², M.A. Sizov², G.V. Gelikonov³, A.A. Moiseev³, N.D. Gladkova¹, E.B. Kiseleva¹¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;²City Clinical Hospital No. 30, Nizhny Novgorod, Russia;³Federal Research Center of the Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia**Abstract****Background.** Objective data on the state of intramural microvessels are needed to select an effective therapy for the intestine reversibly damaged by mesenteric occlusion.**Aim.** To monitor the condition of the small intestine blood vessels in acute mesenteric ischemia using the method of optical coherence angiography.**Material and methods.** The study was carried out on male rats weighing 215–315 g (n=17) on a model of acute mesenteric ischemia. Monitoring of the microvascular bed was performed using the optical coherence angiography before ischemia modeling and 60, 120, and 180 minutes after the onset of ischemia. The data were evaluated by calculating the total length (L, mm) and area (S, mm²) of vessels on angiograms, as well as the S/L ratio, an index of vessel diameter that provides information about the diameter of vessels regardless of their length, what means it is sensitive to their dilation/spasm. The significance of differences in quantitative characteristics was assessed using the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis criteria.**Results.** In the devascularized sector, the state of the vascular wall changed in different directions for 180 minutes, as evidenced by statistically significant changes in the parameters L, S and their ratio. During the first hour of ischemia, the median S/L ratio decreased by 9.2%. By the 120th minute of ischemia development, the S/L ratio recovered and did not differ statistically from the initial values (p=0.339). After 180 minutes, there was a trend towards an increase in the diameter of the remaining perfused vessels — the median S/L on angiograms in the devascularized sector exceeded the initial level by 12.9% (p=0.045).**Conclusion.** Areas of the small intestine, localized at the border of spread of ischemia, according to the optical coherence angiography, are characterized by multidirectional changes in the total length and area of the intramural vessels; during the first hour of ischemia, functional changes predominate, probably due to an increase in the tonus of the vascular wall; after 180 minutes of observation, signs of irreversible dilatation of microvessels are recorded.**Keywords:** small intestine ischemia, mesenteric ischemia, vascular tone, vessel diameter index, optical coherence angiography, antispasmodic therapy.**For citation:** Ryabkov MG, Sirotkina MA, Baleev MS, Sizov MA, Gelikonov GV, Moiseev AA, Gladkova ND, Kiseleva EB. Monitoring of the state of intramural intestinal vessels in acute mesenteric ischemia with optical coherence angiography. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):445–454. DOI: 10.17816/KMJ2022-445.**Актуальность**

Интерес хирургов к изменениям диаметра сосудов кишки при мезентериальной ишемии обусловлен высокой значимостью сосудистого тонуса для прогноза жизнеспособности обратимо повреждённых тканей. К сожалению, надежды на принципиальное улучшение результатов лечения острой мезентериальной ишемии (ОМИ) только за счёт оптимизации хирургических протоколов (эндоваскулярные тромбэктомии, лапароскопические операции повторного осмотра и т.д.) пока не оправдались: летальность по-прежнему высока, она достигает 70% [1].

Терапия, целью которой является восстановление обратимо повреждённой кишки, — одна из ключевых составляющих мировых, европейских руководств [1], российских рекоменда-

ций «Острые сосудистые болезни кишечника у взрослых» (2018) [2]. Для выбора эффективной терапии необходимы объективные данные о ключевом факторе вторичного повреждения ишемизированной кишки — динамике состояния микрососудистого интрамурального русла в обратимо повреждённых тканях [3, 4].

Нужно отметить, что клинические рекомендации по послеоперационной терапии повреждённой при ОМИ кишки несколько противоречивы: спазмолитическая регионарная внутриартериальная терапия рекомендована для сокращения зоны некроза при неокклюзивных формах ОМИ; в то же время в алгоритмах терапии окклюзивной ОМИ, при которой неокклюзивный механизм повреждения играет существенную роль, такие рекомендации отсутствуют.

Одно из препятствий к разрешению противоречий в отношении спазмолитической терапии при ОМИ — ограниченные возможности объективного мониторинга состояния кровеносных сосудов кишки *in vivo*. Для получения объективных данных такого рода диагностическая технология должна обеспечивать:

- высокое разрешение (порядка 10–15 мкм, чтобы визуализировать минимальные по диаметру сосуды — капилляры и артериолы);
- возможность неинвазивной визуализации без контраста (контрастирующие вещества могут повлиять на тонус сосудистой стенки);
- дифференцированную визуализацию перфузируемых и не функционирующих сосудов;
- глубину сканирования не менее 1,5–2 мм (толщина кишечной стенки).

Широко распространённая в клинической практике флюоресцентная ангиография, а также более современные методы биоимиджинга (лазерная спекл-контрастная визуализация, методы, основанные на темнопольной микроскопии) снабжают информацией лишь о сосудах висцеральной брюшины, их возможности в анализе состояния интрамуральных микрососудов резко ограничены [5, 6].

Одна из развивающихся технологий биоимиджинга, соответствующая требованиям, предъявляемым к интраоперационной диагностике интестинального кровотока, — оптическая когерентная томография в режиме ангиографии (ОКА). ОКА позволяет в режиме реального времени визуализировать микрососудистое русло тканей с поверхности до глубины 2 мм, получать объективную информацию об изменениях общей длины кровеносных сосудов, их диаметре, плотности сосудистой сети [7–9]. Данные, получаемые методами оптической когерентной томографии и ОКА, широко используют для биометрии, расчёта различных параметров сосудистой сети по ОКА-изображениям, в том числе диаметра сосудов [10–12].

Информативность количественных параметров микрососудистой сети, полученных с помощью ОКА, продемонстрирована преимущественно в области офтальмологии. При этом показана целесообразность измерения такого параметра, как индекс диаметра сосуда (VDI — от англ. vessel diameter index). Он определяется отношением общей площади сосудов на ангиограмме к общей длине скелетизированных сосудов (то есть это усреднённый диаметр сосудов в зоне наблюдения) и позволяет получить информацию о колебаниях расширения/сужения просвета микрососудов [10].

Судя по современным экспериментальным и клиническим данным, технические возможности ОКА оптимальны и для исследования микроструктуры и микроциркуляции тонкой кишки [7, 9]. Однако мониторинг диаметра микрососудов обратимо повреждённой кишки при ОМИ с использованием метода ОКА ранее не проводился.

Цель

Провести мониторинг состояния кровеносных сосудов тонкой кишки при ОМИ с использованием метода ОКА.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено в Научно-исследовательском институте экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород) в 2020–2021 гг. Исследование одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол №17 от 11.10.2019).

Для эксперимента использованы крысы-самцы линии Вистар с массой тела от 215 до 315 г ($n=17$). Содержание животных в виварии и исследовательская работа проведены в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и отвечали требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, от 18.03.1986.

Хирургические вмешательства проводили под общим обезболиванием смесью растворов 0,2 мл 3,5% тилетамина гидрохлорида + золазепам гидрохлорида и 0,1 мл 2% ксилазина гидрохлорида внутривентрально. Условия окклюзивной ОМИ воссоздали с помощью модели, предложенной J. Meilahn для решения схожей исследовательской задачи [13] (рис. 1).

После лапаротомии на участке тощей кишки длиной 10,5 [8,5; 13,0] см пересекали и лигировали тощекишечные ветви (*aa. jejunales*) *a. mesenterica cranialis*. Рассекали брыжейку на границе девакуляризованного и васкуляризованного участков, сохранив между ними лишь одну артерию-аркаду для коллатерального перетока крови, сохранения коллатерального кровоснабжения (см. рис. 1, а, б).

Для мониторинга состояния стенки микрососудов на кишке выделяли два сектора, непосредственно прилегавших к зоне рассечения брюшины: девакуляризованный сектор (De-vb — от англ. devascularized bowel) длиной

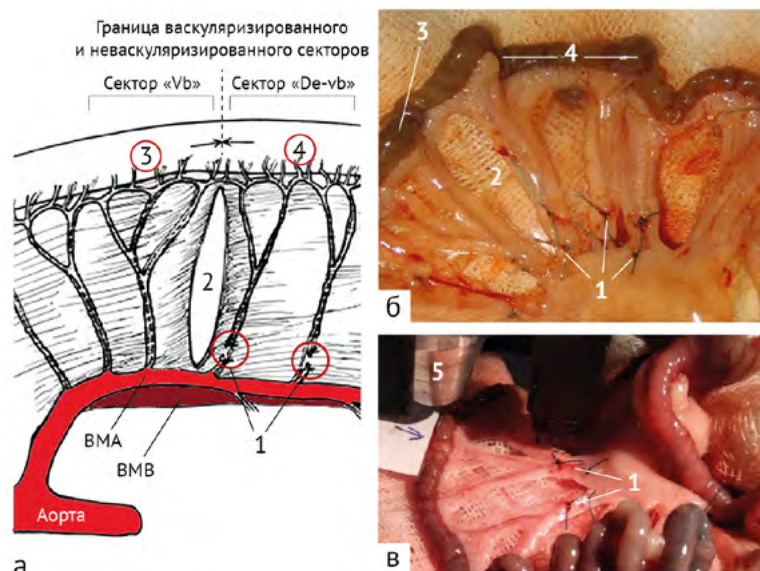


Рис. 1. Исследование ишемизированной кишки с помощью оптической когерентной томографии в режиме ангиографии (ОКА): а — схема экспериментальной модели; б — макрофото тонкой кишки после моделирования острой мезентериальной ишемии, артерии кишки в секторе «De-vb» перевязаны, пересечены, брыжейка между секторами «De-vb» и «Vb» рассечена с сохранением краевой аркады; в — получение ОКА-данных с кишечной стенки; 1 — перевязанные и пересечённые артерии брыжейки; 2 — рассечённая брыжейка между секторами «De-vb» и «Vb»; 3 — точка исследования ОКА в секторе «Vb», 4 — точка исследования ОКА в секторе «De-vb», 5 — ОКА-зонд; BMA — верхняя (краниальная) мезентериальная артерия; BMB — верхняя (краниальная) мезентериальная вена

3 см, локализованный в зоне с пересечёнными сосудами, и васкуляризованный сектор (Vb — от англ. vascularized bowel) также длиной 3 см, локализованный на кровоснабжаемом участке кишки (см. рис. 1, а, б).

Мониторинг состояния микрососудистого русла в секторах «De-vb» и «Vb» проводили с использованием метода ОКА до моделирования ишемии и через 60, 120 и 180 мин после её развития (см. рис. 1, в).

Метод ОКА, применённый для мониторинга интрамуральных сосудов, реализован в спектральном мультимодальном оптическом когерентном томографе (Федеральный исследовательский центр «Институт прикладной физики РАН»). Технические характеристики томографа: продольное разрешение 10 мкм, разрешение по глубине 15 мкм, глубина сканирования 1,7 мм; скорость сканирования 20 000 А-сканов в секунду.

Зонд с внешним диаметром 10 мм устанавливали контактно на боковой поверхности кишки и удерживали неподвижно в течение 26 с для записи одного ОКА-изображения. Непрерывное 2D-сканирование выполняли вдоль быстрой оси (512 спектральных измерений, 256 спектральных А-сканов) и вдоль медленной оси (1024 В-скана), данные объединялись в 3D-изображение. Для построения ОКА-изображений перфузируемые кровеносные сосуды контрастировали с неподвижной окружающей тканью

с помощью высокочастотной фильтрации в области сигнала [11]. В результате кровеносные сосуды визуализировались как 2D en-face проекция максимальной интенсивности сигнала в подвижных областях ткани.

Алгоритм обработки ОКА-изображений (рис. 2). Для количественной оценки ОКА-изображений использовали программу ImageJ и оригинальную программу в математической среде Anaconda 4.3.1 (Python 3.6 version).

В ImageJ рассчитывали площадь, которую занимали перфузируемые интрамуральные кровеносные сосуды (S , мм²). Для этого исходное изображение бинаризовали таким образом, что всем сосудам присваивался один цвет, а фону — другой. С помощью опции «area» в программе автоматически рассчитывалась площадь, занимаемая только пикселями в пределах контуров выделенных сосудов.

Общую длину перфузируемых сосудов (L , мм) определяли в программе Python 3.6. Для этого после бинаризации проводилась скелетизация всех кровеносных сосудов, то есть для каждого сосуда прорисовывалась центральная (равноудалённая от контура сосуда) линия с последующим суммированием всех пикселей, отвечающих за скелет кровеносных сосудов.

Для объективизации состояния сосудистого русла рассчитывали отношение общей площади к общей длине сосудов (S/L) — индекс диаметра сосудов (VDI).

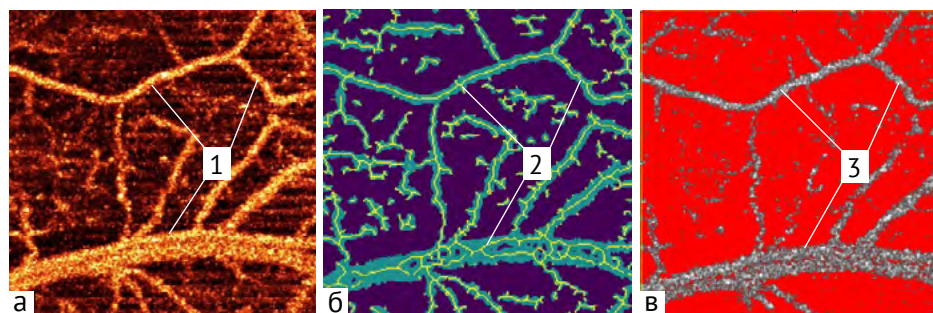


Рис. 2. Ангиограмма ишемизированной кишки, этапы вычисления количественных параметров: а — оптическая когерентная ангиограмма (1 — интрамуральные сосуды); б — «скелетизированное» изображение сосудов для вычисления их суммарной длины L (2 — центральные линии интрамуральных сосудов); в — изображение в формате 8 бит для вычисления площади S, занимаемой сосудами на ангиограмме (3 — площадь, занимаемая сосудами)

Таблица 1. Количественные параметры интрамуральной микрососудистой сети в васкуляризованном («Vb») и деваскуляризованном («De-vb») секторах ишемизированной тонкой кишки по данным оптической когерентной томографии в режиме ангиографии, Me [Q₁; Q₃]

Сектор кишки	Параметр	Этапы наблюдения				Критерий Краскела–Уоллиса
		Исход	60 мин	120 мин	180 мин	
«Vb»	L, мм	20,7 [19,7; 22,4]	21,0 [19,9; 22,6]	20,0 [18,8; 22,7]	20,4 [19,6; 21,9]	0,388
	S, мм ²	1,69 [1,41; 1,91]	1,44 [1,14; 1,78]	1,66 [1,24; 1,97]	1,60 [1,44; 1,89]	0,255
	VDI, мкм	80,8 [71,2; 85,0]	68,6 [57,2; 78,8]	83,0 [66,1; 86,8]	78,4 [73,4; 86,3]	0,291
«De-vb»	L, мм	20,7 [19,7; 22,4]	18,4 [16,9; 19,9]	16,9 [15,0; 18,0]*	17,1 [16,1; 18,1]*	0,022
	S, мм ²	1,59 [1,36; 1,91]	1,28 [0,93; 1,53]*	1,32 [1,09; 1,47]	1,48 [1,34; 1,61]	0,037
	VDI, мкм	76,6 [68,8; 85,5]	69,6 [54,0; 77,1]	78,0 [73,3; 83,0]	86,5 [83,2; 88,9]*	0,001

Примечание: *статистически значимые отличия параметра при парном сравнении с исходным уровнем, критерий Манна–Уитни ($p \leq 0,05$); VDI — индекс диаметра сосудов (отношение общей площади S к общей длине сосудов L).

По истечении 180 мин ишемии кишку резецировали, маркировали, фиксировали и окрашивали для гистологического исследования. Морфологическую оценку проводили с использованием микроскопа Nikon Eclipse Ci и камеры DS-Fi 2, Nikon.

Статистическая обработка данных. Оценку статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку проводили по критериям Манна–Уитни (указаны скорректированные значения с учётом проведения множественного сравнения) и Краскела–Уоллиса. Выборочные параметры имеют обозначения: Me — медиана, Q₁ — нижний квартиль, Q₃ — верхний квартиль, n — объём анализируемой подгруппы, p — величина статистической значимости различий.

Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

Изменения количественных параметров микроциркуляции кишки в васкуляризованном «Vb» и деваскуляризованном «De-vb» секторах. В секторе «Vb» значения исследуемых количественных параметров ОКА-изображе-

ний незначительно колебались в течение 60–120 мин наблюдения после моделирования ОМИ и через 180 мин ишемии статистически значимо от исходных значений не отличались (табл. 1).

Суммарная длина L перфузируемых сосудов на ОКА-изображениях до моделирования ОМИ составила 20,7 [19,7; 22,4] мм; через 60 мин — 21,0 [19,9; 22,6] мм; через 120 мин, — 20,0 [18,8; 22,7] мм. В финале эксперимента через 180 мин общая длина сосудов в поле ОКА-изображений составила 20,4 [19,6; 21,9] мм, то есть 98,5% исходного показателя (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,388$).

Площадь S, которую исходно занимали на ОКА-изображениях оптические эквиваленты перфузируемых сосудов в секторе «Vb», составила 1,69 [1,41; 1,91] мм². Через 60 мин эксперимента площадь перфузируемых сосудов в данном секторе сократилась до 85,2% от исходного уровня. Однако через 120 мин ишемии значения показателя S восстановились до исходных и составили 1,66 [1,24; 1,97] мм². К 180-й минуте ишемии площадь S оставалась на уровне нормы и составила 1,60 [1,44; 1,89] мм² (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,255$).

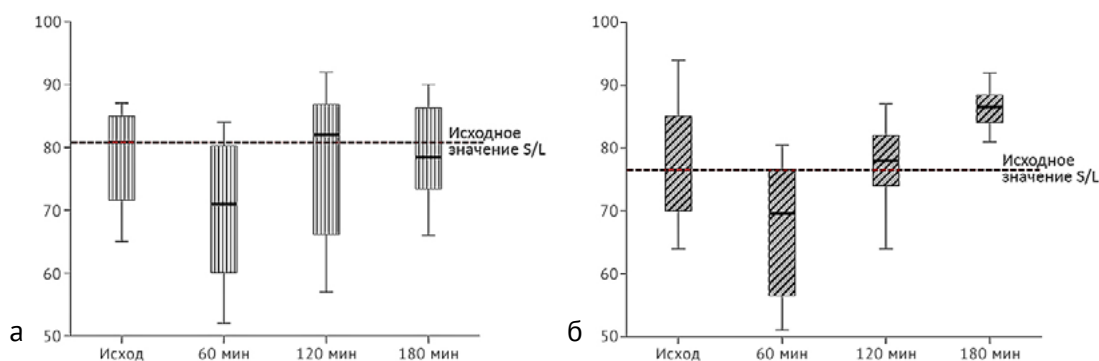


Рис. 3. Изменения индекса диаметра сосудов VDI (отношения общей площади S к общей длине сосудов L) в перфузируемых интрамуральных микрососудах васкуляризованного (а) и деваскуляризованного (б) секторов тонкой кишки

Синхронно с колебаниями площади и длины изменялся производный от них параметр VDI. Через 60 мин ишемии медиана VDI перфузируемых сосудов на ОКА-изображениях в секторе «Vb» уменьшилась с 80,8 [71,2; 85,0] мкм до 68,6 [57,2; 78,8] мкм, то есть до 84,9% исходного уровня. Однако в период 120–180 мин наблюдения показатель VDI колебался вокруг исходных значений и составил через 180 мин наблюдения 97,2% показателя интактной кишки (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,291$).

Таким образом, медианы показателей L, S и производный от них параметр VDI в васкуляризованном секторе тонкой кишки в течение 3 ч наблюдения статистически значимо от исходных значений не отклонились (рис. 3, а, см. табл. 1).

Изменения параметров микроциркуляции и гистологической картины стенки кишки в деваскуляризованном секторе «De-vb». В секторе кишки «De-vb» динамика количественных параметров ОКА достоверно отличалась от картины в секторе «Vb». Изменение диаметра сосудов в течение 180 мин наблюдения были разнонаправленными, о чём свидетельствовали статистически значимые изменения параметров L и S. На ранних этапах наблюдения проявилась динамика к снижению общей длины перфузируемых сосудов L: через 60 мин ишемии зафиксировано его сокращение с 20,7 [19,7; 22,4] мм до 18,4 [16,9; 19,9] мм (88,9% исходного уровня). И в последующем в секторе «De-vb» сохранилась динамика к сокращению общей длины перфузируемых интрамуральных сосудов: через 120 мин ишемии до 16,9 [15,0; 18,0] мм (81,5% исходного уровня; критерий Манна–Уитни, $p=0,017$), через 180 мин — до 17,1 [16,1; 18,1] мм (82,4% нормы; критерий Манна–Уитни, $p=0,034$).

При этом площадь перфузируемых сосудов S в секторе «De-vb» достоверно изменялась

в течение всего периода наблюдения (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,037$). Через 60 мин эксперимента значения показателя S снизились с 1,59 [1,36; 1,91] мм² до 1,28 [0,93; 1,53] мм² и составили 81% исходного значения (критерий Манна–Уитни, $p=0,021$). К 120-й минуте ишемии площадь перфузируемых сосудов оставалась на том же уровне и составила 1,32 [1,09; 1,47] мм². Однако через 180 мин ишемии значения показателя S увеличились до 1,48 [1,34; 1,61] мм² (93,1% исходного значения до моделирования ОМИ; см. табл. 1).

Медианные значения VDI перфузируемых сосудов на ОКА-изображениях в деваскуляризованном секторе кишки также разнонаправленно изменялись в течение всего периода наблюдения (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,001$). К концу 1-го часа ишемии значения показателя снизились на 9,2% и составили 69,6 [54,0; 77,1] мкм по сравнению с исходным значением 76,6 [68,8; 85,5] мкм (критерий Манна–Уитни, $p=0,339$). К 120-й минуте VDI вернулся к исходному уровню и составил 78,0 [73,3; 83,0] мкм (критерий Манна–Уитни, $p=1,000$), а к 180-й минуте наблюдения вырос до 86,5 [83,2; 88,9] мкм и превысил показатель нормальной кишки на 12,9% (критерий Манна–Уитни, $p=0,045$).

Качественная оценка ОКА-изображений и гистологических препаратов кишечной стенки в васкуляризованном «Vb» и деваскуляризованном «De-vb» секторах. Визуальный анализ показал существенные различия ОКА-изображений исследуемых секторов кишки. Для ОКА-изображений сектора «Vb» характерным было наличие двух признаков:

- 1) парные магистральные сосуды;
- 2) сеть мелких артерий, анастомозирующих между собой и создающих светлый фон.

На протяжении 180 мин на ОКА-изображениях сектора «Vb» присутствовали обе

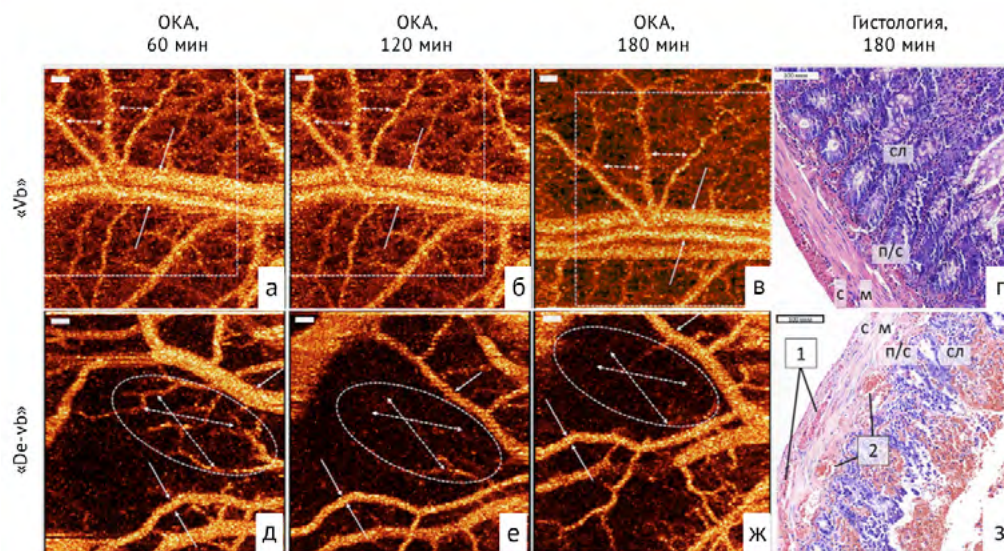


Рис. 4. Изменения микрососудистой сети и гистологической структуры кишки на фоне острой мезентериальной ишемии. В васкуляризованном секторе «Vb» (а–г) признаков ишемической деструкции нет; в деваскуляризованном секторе «De-bv» (д–з) ОКА- и гистологическая картина ишемического некроза слизистой оболочки с выраженными дисциркуляторными нарушениями. На гистологических препаратах: с — серозная оболочка; м — мышечный слой кишечной стенки; п/с — подслизистый слой; сл — слизистая оболочка. В просвете субсерозных «толстых» (1) и подслизистых «тонких» (2) сосудов эритроциты, сладж без признаков тромбирования. Бар 100 мкм. ОКА — оптическая когерентная томография в режиме ангиографии

эти составляющие микроциркуляторной сети (рис. 4, а, б, в).

Анализ гистологических препаратов кишки сектора «Vb» показал только обратимые ишемические изменения без некроза тканей. В 11 препаратах из 17 исследованных диагностированы клеточная инфильтрация слизистой оболочки без деструкции ворсинок и слабо выраженный отёк мышечной ткани. Тромбоз интрамуральных сосудов не обнаружено. В оставшихся 6 препаратах в слизистой оболочке кишки выявлены утолщение, укорочение ворсинок с десквамацией энтероцитов. В капиллярах ворсинок и сосудах подслизистого слоя визуализировались множественные микротромбы и сладж. При этом распространения ишемической деструкции на мышечный и серозный слои не найдено, сохранялась структура гладкомышечной ткани. Отёк и клеточная инфильтрация были выражены слабо (рис. 4, г).

В секторах кишки «De-vb» в течение всего периода ишемии на ОКА-изображениях магистральные интрамуральные сосуды диаметром 100 мкм и более сохранялись. Их диаметр в период 60–120 мин ишемии заметно сократился (рис. 4, е, белые стрелки), однако в дальнейшем снова увеличился (рис. 4, ж, белые стрелки). На всех ОКА-изображениях после моделирования ишемии обращало на себя внимание отсутствие парных крупных кровеносных сосудов: визуализировались лишь вены из пары «артерия-вена» (вероятно, это следствие сокращения

артериального притока на фоне лигирования нескольких артерий *a. jejunes*).

Через 60 мин ишемии на ОКА-изображениях «De-vb» визуально отмечено сокращение количества оптических эквивалентов мелких сосудов диаметром менее 100 мкм (рис. 4, д). К 120-й и 180-й минутам ишемии эта динамика усугубилась: количество визуализируемых кровеносных сосудов малого диаметра на ангиограммах прогрессивно сокращалось (см. рис. 4, е, ж; область, обозначенная овалом).

Гистологический анализ препаратов сектора кишки «De-vb» показал наличие некроза отдельных слоёв (в 7 препаратах зафиксирована деструкция слизистой оболочки) или трансмурального некроза (в 6 препаратах) в 13 препаратах из 17. В отличие от препаратов сектора «Vb», в препаратах сектора «De-vb», полученных через 180 мин ишемии, зафиксировано наличие тромбов и сладжа эритроцитов в просвете интрамуральных сосудов (рис. 4, з).

Обсуждение

Несмотря на высокую клиническую значимость, вопрос о колебаниях диаметра интрамуральных артерий при ОМИ и оптимальных способах коррекции кровоснабжения пострадавшей части органа остаётся открытым. Многократно выдвигалась гипотеза о важной роли спазма интрамуральных артерий в распространении ишемического некроза кишки при окклюзии брыжеечной артерии [14]. Подтверж-

дено положительное влияние спазмолитиков на интестинальный кровоток при неокклюзивной ОМИ, обоснована существенная роль неокклюзивной вторичной ишемии участков кишки, локализованных на периферии зоны поражения, при окклюзии брыжеечной артерии [3, 15].

Однако есть и серьёзные основания для сомнений. В фундаментальном эксперименте, проведённом J.E. Meilahn и соавт. 20 лет назад, было показано отсутствие роста объёмной скорости кровотока после 2-суточного введения спазмолитика в артерии ишемизированной кишки [13]. Причиной ригидности сосудистой стенки, как предположили авторы, стали предшествующий парез и гипердилатация артерий: введение спазмолитиков вызвало «синдром обкрадывания» ишемизированных участков.

Данные, полученные нами *in vivo* в ходе ОКА, могут стать одним из аргументов для обоснования алгоритма терапии кишки при ОМИ. Прежде всего, нужно отметить, что динамика отношения суммарной площади (S) перфузируемых сосудов к их суммарной длине (L) при определённых условиях может быть трактована как изменения интегрального показателя диаметра сосудов — параметра, обратно коррелирующего с тонусом сосудистой стенки [16]. Проведённый нами детальный количественный анализ показал, что состояние сосудистой стенки в первые 60 мин ишемии характеризуется стабильной длиной сосудов и одновременно значительным (на 20%; $p=0,021$) снижением их суммарной площади. Наиболее вероятная причина этих явлений — повышение тонуса сосудистой стенки в раннем периоде ишемического повреждения. Терапия спазмолитиками в такой ситуации потенциально эффективна.

Далее, через 120 и 180 мин ишемии динамика состояния сосудов существенно изменилась: на фоне быстрого восстановления суммарной площади перфузируемых сосудов обнаружено их «укорочение» почти на 19%. Важно, что качественный анализ ангиограмм показал: из перфузируемой сети выпадали преимущественно сосуды диаметром менее 100 мкм (артериолы и венулы). В итоге показатель VDI увеличивался на 12%.

Можно ли трактовать эти изменения как гипердилатацию сосудов? С нашей точки зрения, лишь отчасти. С одной стороны, явные признаки спазма, характерные для 1-го часа ишемии, купировались, общая площадь сосудистого русла восстановилась. Следовательно, выводы, сделанные J.E. Meilahn и соавт., справедливы — спазмолитические препараты позже

60 мин ишемии не имеют точки приложения. С другой стороны, важная составляющая зафиксированных изменений — сокращение доли мелких сосудов в общем микрососудистом русле. В такой ситуации введение вазодилататоров в общее мезентериальное русло, использованное А. Eker (1999) в лечении окклюзивной ОМИ и рекомендованное для лечения неокклюзивной ОМИ, может быть эффективным, но при соблюдении важных условий:

- интраоперационно верифицированная проходимость микрососудов;
- отсутствие некроза тканей;
- применение технологий дифференцированной доставки вазодилататоров к повреждённым участкам тканей.

Выводы

1. Участки тонкой кишки, локализованные на границе зоны ишемии в условиях окклюзии мезентериальной артерии, характеризуются разнонаправленными изменениями общей длины и площади интрамурального микрососудистого русла. Эти изменения могут быть зафиксированы с помощью оптической когерентной томографии в режиме ангиографии.

2. В «пограничных» участках кишки с сохранённым кровотоком общая длина и площадь интрамуральных сосудов оставались стабильными в течение всех 180 мин наблюдения.

3. В деваскуляризованном секторе кишки с сохранённым коллатеральным кровотоком в течение 1-го часа отношение занимаемой площади к суммарной длине сосудов сократилось на 9,2%, что, вероятно, было отражением увеличения тонуса сосудистой стенки. Однако к 180-й минуте наблюдения тенденция изменилась: площадь перфузируемого русла восстановилась, вместе с тем сократилась суммарная длина сосудистой сети, индекс диаметра сосудов превысил исходный уровень на 12,9% ($p=0,045$).

Участие авторов. М.Г.Р. — дизайн исследования, организация и проведение эксперимента, анализ результатов, написание статьи; М.А.Сир., М.С.Б. и М.А.Сиз. — проведение эксперимента, анализ результатов; Г.В.Г., А.А.М. и Н.Д.Г. — анализ результатов, редактирование статьи; Е.Б.К. — общее руководство, проведение эксперимента, анализ результатов, редактирование статьи.

Источник финансирования. Работа проведена при поддержке гранта РФФИ №19-75-10096.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh Z, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Saverio S, Fraga G, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5.
2. Острые сосудистые болезни кишечника у взрослых. Клинические рекомендации. М.; 2018. <http://обшество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/ostraja-mezenterialnaja-ishemija-nkr.html> (дата обращения: 15.01.2022). [*Ostrye sosudistye bolezni kishechnika u vzroslykh*. Klinicheskie rekomendatsii. (Acute vascular bowel disease in adults. Clinical guidelines.) М.; 2018. <http://obshchestvo-khirurgov.rf/stranica-pravlenija/klinicheskierekomendaci/ostraja-mezenterialnaja-ishemija-nkr.html> (access date: 15.01.2022). (In Russ.)]
3. Рябков М.Г., Киселева Е.Б., Гладкова Н.Д., Балеев М.С., Бедерина Е.Л., Лукоянычев Е.Е., Миронов А.А., Дезортев И.Л., Бесчастнов В.В. Роль дисфункции интрамурального сосудистого русла в развитии ишемического некроза тонкой кишки. *Новости хирургии.* 2018;26(2):135–145. [Ryabkov MG, Kiseleva EB, Gladkova ND, Baleev MS, Bederina EL, Lukoyanychev EE, Mironov AA, Dezortsev IL, Beschastnov VV. The role of intramural bloodstream dysfunction in the development of small intestine ischemic necrosis. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(2):135–145. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.135.
4. Lim S, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo P. Contemporary management of acute mesenteric ischemia in the endovascular era. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(1):42–50. DOI: 10.1177/1538574418805228.
5. Kojima S, Sakamoto T, Nagai Y, Matsui Y, Nambu K, Masamune K. Laser speckle contrast imaging for intraoperative quantitative assessment of intestinal blood perfusion during colorectal surgery: A prospective pilot study. *Surg Innov.* 2019;26(3):293–301. DOI: 10.1177/1553350618823426.
6. De Bruin AF, Kornmann VN, van der Sloot K. Sidestream dark field imaging of the serosal microcirculation during gastrointestinal surgery. *Colorectal Dis.* 2016;18(3):O103–O110. DOI: 10.1111/codi.13250.
7. Jansen SM, de Bruin DM, van Berge Henegouwen MI, Strackee SD, Veelo DP, van Leeuwen TG, Gisbertz SS. Optical techniques for perfusion monitoring of the gastric tube after esophagectomy: a review of technologies and thresholds. *Dis Esophagus.* 2018;31(6). DOI: 10.1093/dote/dox161.
8. Gelikonov VM, Romashov VN, Shabanov DV, Ksenofontov SYu, Terpelov DA, Shilyagin PA, Gelikonov GV, Vitkin IA. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. *Radiophys Quant El.* 2018;60(11):897–911. DOI: 10.1007/s11141-018-9856-9.
9. Kiseleva EB, Ryabkov MG, Baleev MS, Bederina EL, Shilyagin PA, Moiseev AA, Beschastnov VV, Romanov IN, Gelikonov GV, Gladkova ND. Prospects of intraoperative multimodal OCT application in patients with acute mesenteric ischemia. *Diagnostics.* 2021;11(4):705. DOI: 10.3390/diagnostics11040705.
10. Chu Z, Lin J, Gao C. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J Biomed Opt.* 2016;21:66008. DOI: 10.1117/1.JBO.21.6.066008.
11. Moiseev A, Ksenofontov S, Gorozhantseva M, Shakhova N, Sirotkina M, Kiseleva E, Matveev L, Zaytsev V, Zagaynova E, Gelikonov V, Gladkova N, Vitkin A, Gelikonov G. Real time OCT-based angiography device with hand-held probe for everyday clinical use. *J Biophotonics.* 2018;11:201–217. DOI: 10.1002/jbio.201700292.
12. Wang-Evers M, Casper MJ, Glahn J. Assessing the impact of aging and blood pressure on dermal microvasculature by reactive hyperemia optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2021;11(1):13411. DOI: 10.1038/s41598-021-92712-z.
13. Meilahn JE, Morris JB, Ceppa EP, Bulkley GB. Effect of prolonged selective intramesenteric arterial vasodilator therapy on intestinal viability after acute segmental mesenteric vascular occlusion. *Ann Surg.* 2001;234(1):107–115. DOI: 10.1097/00000658-200107000-00016.
14. Eker A, Malzac B, Teboul J, Jourdan J. Mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: should local continuous intra-arterial perfusion with papaverine be regarded as a treatment? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(2):218–220. DOI: 10.1016/s1010-7940(98)00260-7.
15. Winzer R, Fedders D, Backes M, Ittermann T, Gründling M, Mensel B, Held HC, Kromrey ML, Weitz J, Hoffmann RT, Bülow R, Kühn JP. Correction to: local intra-arterial vasodilator infusion in non-occlusive mesenteric ischemia significantly increases survival rate. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(10):1687. DOI: 10.1007/s00270-021-02900-7.
16. Jin C, Kim MH, Kang EJ. Assessing vessel tone during coronary artery spasm by dual-acquisition multi-detector computed tomography angiography. *Cardiology.* 2018;139(1):25–32. DOI: 10.1159/000478926.

Сведения об авторах

Рябков Максим Георгиевич, докт. мед. наук, доц., вед. науч. сотр., Университетская клиника, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; maxim-ryabkov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-190X>

Сироткина Марина Александровна, канд. мед. наук, директор, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; sirotkina_m@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4665-8292>

Балеев Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30 Московского района, г. Нижний Новгород», г. Нижний Новгород, Россия; baleev_ms@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>

Сизов Михаил Александрович, врач-хирург, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30 Московского района, г. Нижний Новгород», г. Нижний Новгород, Россия; sizov.mikhail2015@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-133X>

Геликонов Григорий Валентинович, докт. физ.-мат. наук, зав., отдел нанооптики и высокочувствительных оптических измерений, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия; grgel@yahoo.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0798-4570>

Моисеев Александр Александрович, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр., лаборатория высокочувствительных оптических измерений, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия; aleksandr.moiseev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0093-0358>

Гладкова Наталья Дорофеевна, докт. мед. наук, проф., зав., лаборатория оптической когерентной томографии, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия; natalia.gladkova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Киселева Елена Борисовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория оптической когерентной томографии, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород; kiseleva84@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4769-417X>

Author details

Maksim G. Ryabkov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, University Clinic, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; maxim-ryabkov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9555-190X>

Marina A. Sirotkina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Director, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; sirotkina_m@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4665-8292>

Mikhail S. Baleev, M.D., Cand. Sci. (Med.), surgeon, SBHI NNR “City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky District of Nizhny Novgorod”, Nizhny Novgorod, Russia; baleev_ms@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>

Mikhail A. Sizov, M.D., surgeon, SBHI NNR “City Clinical Hospital No. 30 of the Moskovsky District of Nizhny Novgorod”, Nizhny Novgorod, Russia; sizov.mikhail2015@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-133X>

Grigory V. Gelikonov, D. Sci. (Phys.-Math.), Head, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements, FSBSI “Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences”, Nizhny Novgorod, Russia; grgel@yahoo.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0798-4570>

Alexander A. Moiseev, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements, FSBSI “Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences”, Nizhny Novgorod, Russia; aleksandr.moiseev@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0093-0358>

Natalia D. Gladkova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, laboratory of optical coherence tomography of the Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; natalia.gladkova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Elena B. Kiseleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russia; kiseleva84@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4769-417X>