

doi: 10.18484/2305-0047.2018.2.135

М.Г. РЯБКОВ<sup>2</sup>, Е.Б. КИСЕЛЕВА<sup>1</sup>, Н.Д. ГЛАДКОВА<sup>1</sup>,  
М.С. БАЛЕЕВ<sup>2</sup>, Е.Л. БЕДЕРИНА<sup>2</sup>, Е.Е. ЛУКОЯНЫЧЕВ<sup>2</sup>,  
А.А. МИРОНОВ<sup>1</sup>, И.Л. ДЕЗОРЦЕВ<sup>2</sup>, В.В. БЕСЧАСТНОВ<sup>2</sup>



## РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ИНТРАМУРАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ТОНКОЙ КИШКИ

Нижегородская государственная медицинская академия<sup>1</sup>,  
Городская клиническая больница № 30 Московского района<sup>2</sup>, г. Нижний Новгород,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить механизмы дисфункции интрамурального сосудистого русла и развития некроза тонкой кишки при острой окклюзионной мезентериальной ишемии в эксперименте.

**Материал и методы.** Лабораторным животным моделировали острую полную ишемию тонкой кишки лигированием *a. mesenterica cranialis*. С помощью оптической когерентной томографии в режиме микроангиографии (ОКТ-МА) мониторировали интрамуральное микроциркуляторное русло кишки до появления визуальных признаков ее нежизнеспособности. Затем кишку резецировали, гистологически оценивали глубину ишемического поражения.

**Результаты.** При окклюзии мезентериальной артерии к моменту появления признаков нежизнеспособности ишемическое повреждение без некроза распространялось на 22,2%, некроз слизистой и трансмуральный некроз – на 38,1 и 39,7% кишки соответственно. В результате сопоставления гистологических препаратов и ОКТ-изображений описаны особенности ОКТ-микроангиограмм при различной глубине ишемического поражения и некроза кишки. По данным ОКТ-микроангиографии, в 60,3% стенки ишемизированной кишки количество функционирующих сосудов оставалось нормальным. Уменьшение длины функционирующих сосудов (на 5,6%,  $p=0,029$ ), общей площади сосудистого русла (на 4,5%,  $p=0,032$ ) и средней плотности сосудов (на 5,1%,  $p=0,001$ ) происходило только в стенке кишки с трансмуральным некрозом. Механизмом развития поверхностного некроза кишки являлось снижение доли сосудов малого диаметра ( $p=0,029$ ) на фоне сохраненной микроциркуляции.

**Заключение.** Основой современного хирургического лечения мезентериальной ишемии является попытка повторного запуска гемодинамики по «запустевшим», как традиционно принято считать, артериям кишечника. Однако авторами установлено, что вплоть до момента появления некроза более трети ишемизированной кишки продолжает кровоснабжаться. Это имеет существенное значение для клинической практики: сохранение такого объема кишки позволило бы значительно улучшить результаты хирургического лечения острой мезентериальной ишемии без выполнения тромбэктомии. При этом ОКТ-микроангиография в реальном времени может служить эффективным неинвазивным методом визуализации функционирующих кровеносных сосудов и контроля успешности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** острая мезентериальная ишемия, инфаркт кишечника, окклюзия брыжеечной артерии, микроциркуляция, оптическая когерентная томография, ОКТ-микроангиография, мезентериальная реваскуляризация

**Objective.** To study experimentally the mechanisms of intramural bloodstream dysfunction and small bowel necrosis development in case of the acute mesenteric ischemia.

**Methods.** Acute complete mesenteric ischemia was modelled in laboratory animals by ligating *a. mesenterica cranialis*. The OCT-based microangiography technique was used to monitor bowel microcirculation till the visual signs of its non-viability appeared. Then the bowel was resected, the degree of ischemic lesion was histologically evaluated.

**Results.** In occlusion of mesenteric arteries by the moment when macroscopic nonviability signs appear, the ischemic damage without necrosis spreads out to 22.2% of the bowel length and mucous tunic necrosis and transmural necrosis spread out to 38.1% and 39.7% of the bowel length correspondingly. While comparing the histological preparations and OCT images, the features of OCT-microangiograms were described in different degrees of ischemic lesion and bowel necrosis. According to OCT-microangiography, in 60.3% of the wall of the ischemic intestine the number of functioning vessels remained normal. The decrease in the length of functioning vessels (by 5.6%,  $p=0.029$ ), the total area of the vascular bed (by 4.5%,  $p=0.032$ ) and the average vascular density (by 5.1%,  $p=0.001$ ) occurred only in the intestinal wall with transmural necrosis. The mechanism of the superficial bowel necrosis development was a decrease in the proportion of small diameter vessels ( $p=0.029$ ) against the background of the preserved microcirculation.

**Conclusions.** The attempt to recommence hemocirculation in the bowel arteries which are traditionally considered empty is the basis of modern surgical treatment of the mesenteric ischemia. However, the authors came to the conclusion that for 38% of ischemic bowel the blood supply remains at a normal level till necrosis

development. This fact seems important for improving results of surgical treatment of acute mesenteric ischemia because it gives the opportunity to save a part of the bowel without thrombectomy. In these cases the OCT-based microangiography method can be an effective noninvasive tool for functioning blood vessels visualization and control of treatment results.

*Keywords: acute mesenteric ischemia, intestinal infarction, mesenteric arterial occlusion, microcirculation, optical coherence tomography, OCT-based microangiography, mesenteric revascularization*

**Novosti Khirurgii. 2018 Mar-Apr; Vol 26 (2): 135-145**

**The Role of Intramural Bloodstream Dysfunction in the Development of Small Intestine Ischemic Necrosis**

**M.G. Ryabkov, E.B. Kiseleva, N.D. Gladkova, M.S. Baleev, E.L. Bederina,**

**E.E. Lukoyanychev, A.A. Mironov, I.L. Dezortsev, V.V. Beschastnov**

#### **Научная новизна статьи**

На модели острой окклюзии брыжеечной артерии изучено состояние интрамурального микроциркуляторного русла кишки по данным оптической когерентной томографии в режиме микроангиографии. Установлено, что на протяжении 38,1% длины ишемизированной тонкой кишки некроз развивается в результате спазма микрососудов на фоне сохраненного притока крови. Реализация потенциальной возможности сохранения такого объема кишки путем внутрисосудистой спазмолитической терапии может улучшить результаты хирургического лечения пациентов с острой ишемией кишечника.

#### **What this paper adds**

On the model of an acute occlusion of the mesenteric artery, the state of the intramural microvasculature of the intestine was studied according to the data of optical coherence tomography in the mode of microangiography. It has been established that during 38.1% of the ischemic small intestine length, necrosis develops as a result of spasm of microvessels against the background of the preserved blood inflow. Realization of the potential for preserving such a volume of the intestine by intravascular spasmolytic therapy can improve the results of surgical treatment of patients with the acute intestinal ischemia.

#### **Введение**

Для современного хирурга успешное лечение пациента с острым мезентериальным тромбозом является крайне сложной задачей. Прогноз многих пациентов с таким диагнозом принято называть «сомнительным», и эти сомнения обоснованы стабильно высоким уровнем летальности в 63-92% [1, 2]. В современном алгоритме лечения мезентериальной ишемии необходимость удаления тромба (эмбола) в большинстве случаев не подвергается сомнению. Растет доля эндоваскулярных вмешательств, летальность среди пациентов с успешной своевременной тромбэктомией, по литературным данным, достоверно снижается [3, 4, 5, 6]. Однако при окклюзионной интестинальной ишемии вероятность положительного клинического эффекта от удаления тромба стремительно убывает с каждым часом заболевания, что обусловлено физиологической особенностью слизистой кишечника – высокой чувствительностью к реперфузионному поражению [7]. Сроки безопасной реваскуляризации не превышают 2-8 часов, а доля пациентов, госпитализированных ранее 6 часов от начала заболевания, составляет около 30% [1, 8, 9]. Известна форма интестинального инфаркта, при которой некроз кишки вызывается спазмом мелких сосудов, – это так называемая неокклюзионная ишемия [7, 10, 11]. Современные методы ее лечения эффективны, они не подразумевают тромбэктомию, однако неокклюзионная форма традиционно воспринимается как сравнитель-

но редкая «патогенетическая альтернатива» окклюзионной мезентериальной ишемии и фиксируется лишь в 7-16% наблюдений [12]. Для определения ее роли в развитии некроза при мезентериальной окклюзии необходима микроангиография с высоким разрешением, позволяющая в режиме реального времени *in vivo* оценить состояние интрамуральных артерий и вен. Такая возможность появилась с развитием технологии визуализации микрососудов на основе оптической когерентной томографии в режиме микроангиографии (ОКТ-МА), которая доказала свою эффективность в изучении микрососудов опухолей мозга, сосудистой реакции при фотодинамической терапии [13] и др.

Таким образом, потенциал улучшения клинических результатов лечения мезентериальной ишемии за счет совершенствования технологий удаления тромба (эмбола) ограничен объективными патофизиологическими, организационными, лечебно-диагностическими факторами. Для разработки перспективных алгоритмов лечения мезентериального тромбоза практическая хирургия остро нуждается в новых фундаментальных знаниях о ключевом звене патогенеза ишемического некроза – механизме дисфункции микрососудистого русла брыжейки и кишки.

Гипотеза, выдвинутая нами, заключалась в том, что при окклюзионной мезентериальной ишемии область некроза кишки включает в себя как зону непосредственного прекращения притока крови, так и существенную зону некроза неокклюзионной природы с сохраненной функцией сосудов в тканях.

**Цель.** Изучить механизмы дисфункции интрамурального сосудистого русла и развития некроза тонкой кишки при острой окклюзионной мезентериальной ишемии.

### Материал и методы

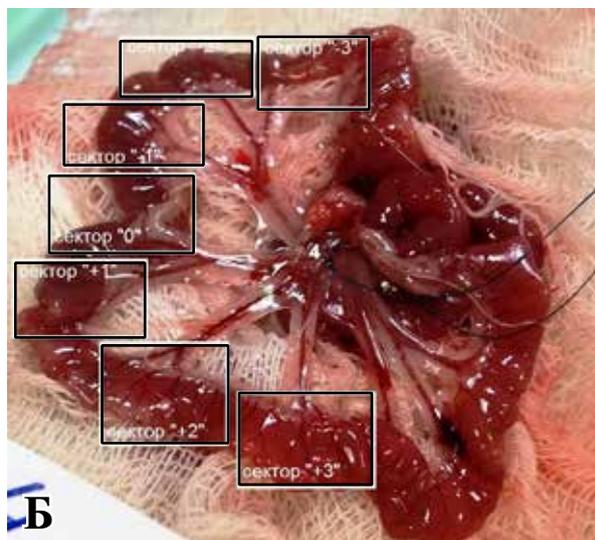
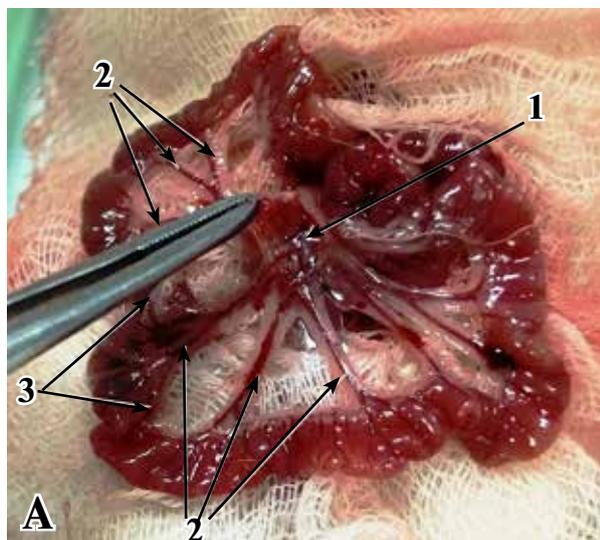
Эксперимент проведен на базе Нижегородской государственной медицинской академии и основан на результатах исследования 10 лабораторных животных — взрослых крыс-самцов линии «Вистар» (массой от 220 до 275 г). Содержание животных в сертифицированном виварии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета и исследовательская работа проводились в соответствии с требованиями приказов 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 и 267 МЗ РФ от 19.06.2003, а также 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.

Острую мезентериальную ишемию у 9 крыс моделировали традиционным способом полной сегментарной турникетной ишемии тонкой кишки (*tour-vessel occlusion model in the rat*) [8]. Под общим обезболиванием смесью растворов 0,5 мл 3,5% тилетамина гидрохлорида, золазепам и 0,1 мл 2% ксилазина гидрохлорида внутривенно, после срединной лапаротомии выделяли и лигировали а. mesenterica cranialis выше отхождения радиальных аа. et vv. jejunales, на 4-5 см проксимальнее их деления на аркады. Прекращение кровотока по артериям

контролировали визуально по запусению и прекращению пульсации сосудов дистальнее места перевязки, а также с помощью метода оптической когерентной томографии в режиме микроангиографии (ОКТ-МА) по признакам отсутствия контуров сосудов на ОКТ-МА изображениях. В ишемизированной кишке выделяли семь секторов длиной  $3,05 \pm 0,85$  см ( $M \pm \sigma$ ), морфофункциональная обособленность которых определялась кровоснабжением: каждый из секторов непосредственно кровоснабжался одним радиальным сосудистым пучком (артерией и веной), исходящим из стволов ишемизированных аа. jejunales: к сектору «0» относили часть кишки, кровоснабжаемую радиальным пучком, находящимся в центре ишемизированной области, а к секторам «-1», «-2», «-3» и «+1», «+2», «+3» — участки кишки, кровоснабжаемые радиальными артериями, расположенными краниальнее и каудальнее сектора «0» соответственно (рис. 1). У одного животного в качестве контроля забор гистологического материала (7 секторов тонкой кишки) провели без моделирования мезентериальной ишемии.

Методом ОКТ-МА в реальном времени визуализировали интрамуральное микроциркуляторное русло кишечной стенки со стороны серозного слоя. ОКТ-МА изображения получали в каждом секторе кишки до перевязки а. mesenterica cranialis и после ее перевязки перед забором на гистологическое исследование, когда появлялись макроскопические признаки нежизнеспособности кишки (черно-бурый цвет, тусклая брюшина, вздутие кишки). В каждом секторе кишки в каждой временной точке было

**Рис. 1.** Тонкая кишка крысы и сосуды брыжейки до (А) и сразу после (Б) наложения лигатуры на а. mesenterica cranialis. 1 — а. mesenterica cranialis, 2 — аа. et vv. jejunales, 3 — аркады. Прямоугольниками белого цвета обозначены исследуемые сектора кишки (Б).



получено по 2-3 ОКТ-МА изображения для достоверности получаемых данных.

После резекции кишку делили на сектора, маркировали и фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, после чего проводили слепое морфологическое исследование (микроскоп Nikon Eclipse Ci; камера DS-Fi 2, Nikon). Гистологические препараты классифицировали в соответствии с глубиной ишемического повреждения кишки:

1) группа «А» (норма): отсутствие признаков отека и воспалительной инфильтрации;  
2) группа «В» (ишемия): отек, полиморфноклеточная инфильтрация, полнокровие, микротромбы, сладж в венозных сосудах слизистого и подслизистого слоев без некроза;

3) группа «С<sub>1</sub>» (поверхностный некроз): ишемия + участки некроза в слизистой и подслизистой оболочках;

4) группа «С<sub>2</sub>» (трансмуральный некроз): ишемия + участки некроза всех слоев кишечной стенки.

Состояние микрососудистого русла *in vivo* оценивали с помощью технологии ОКТ-МА, реализованной в спектральном многофункциональном оптическом когерентном томографе (Институт Прикладной Физики РАН) [14, 15]. Метод основан на регистрации обратно рассеянного низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона. По своему принципу метод ОКТ сходен с ультразвуковым сканированием, где определение структуры ткани на различных глубинах базируется на измерении времени распространения волны от излучателя до соответствующего слоя ткани и обратно до приемника. Источником излучения служит суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм и мощностью 2 мВт. Продольное разрешение составляет 10 мкм, разрешение по глубине — 15 мкм, глубина сканирования в воздухе — 1,7 мм, скорость сканирования 20 000 А-сканов в секунду. ОКТ-устройство оснащено гибким волоконно-оптическим зондом, который заканчивается торцевым съемным объективом с внешним диаметром 8 мм. Сканирование ткани кишки проводилось контактным способом, построение одного ОКТ-МА изображения происходило в течение 26 секунд. ОКТ-МА изображение размером 2,4×2,4 мм представляет собой ан-фас (вид сверху) проекцию максимальной интенсивности ОКТ-сигнала после применения к данным ОКТ высокочастотной фильтрации [15]. При данном способе фильтрации визуализируются места с наличием кровотока (движения

эритроцитов). Места, где кровь находится в стационарном состоянии, не визуализируются. Минимальный диаметр сосудов, который можно разрешить, равен 15 мкм. При анализе ОКТ-МА изображений проводили их визуальную оценку, сравнивая с результатами морфологического исследования.

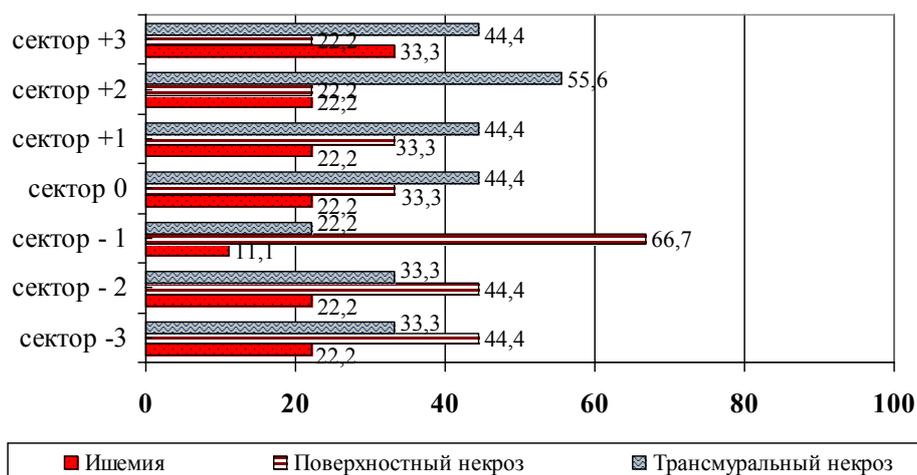
При анализе ОКТ-МА изображений проводили их визуальную и количественную оценку. С использованием оригинальной программы, написанной в математической среде Anaconda 4.3.1 (Python 3.6 version), для ОКТ-МА изображений рассчитывали: долю площади, которую занимали функционирующие сосуды (%), — «area»; общую длину сосудов (мкм) — «length»; долю сосудов диаметром ≥15 мкм («length 1»), 16-60 мкм («length 2»), 61-100 мкм («length 3»), ≤101 мкм («length>3») от общей длины сосудов (%); среднюю плотность сосудистой сетки (%) — «mean density».

### Статистика

Оценку статистической значимости различий при сравнении групп по количественному признаку проводили по критериям Манна–Уитни и Краскелла — Уоллеса; корреляционной связи — по критерию Спирмена. Выборочные параметры имеют обозначения: Me — медиана, Q<sub>1</sub> — верхний квартиль, Q<sub>3</sub> — нижний квартиль, минимум (min) и максимум (max) — минимальное и максимальное значения переменной, n — объем анализируемой подгруппы, p — величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% (p≤0,05).

### Результаты

В результате смоделированной мезентериальной ишемии макроскопические признаки нежизнеспособности кишки развились у всех экспериментальных животных в течение 180,5 [176; 194] (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) минуты с момента перевязки мезентериальной артерии. Проведено исследование 125 гистологических препаратов 63 секторов ишемизированной кишки: ишемия без признаков некроза констатирована в 14 секторах из 63 (22,2%); некротические изменения различной глубины подтверждены в 49 секторах кишки из 63 (77,8%): в 24 секторах ишемизированной кишки (38,1%) очаги некроза не выходили за пределы слизистого и подслизистого слоев кишечной стенки; в 25 секторах (39,7%) установлено наличие трансмурального некроза, распространенного на все слои стенки кишки (рис. 2).



**Рис. 2. Распределение гистологически верифицированной степени и глубины ишемического повреждения по секторам кишки (%).**

Статистического подтверждения зависимости глубины повреждения от локализации сектора кишки относительно центра ишемизированной области (сектор «0») не получено. При уровне значимости  $p=0,05$  в данной выборке критическое значение коэффициента корреляции Спирмена, необходимое для констатации корреляционной зависимости, составляет не менее 0,780. Однако при анализе связи глубины повреждения кишки и локализации поврежденного сектора методом ранговой корреляции Спирмена для секторов с ишемией без некроза коэффициент составил 0,634, для секторов с поверхностным некрозом — -0,071, для секторов с трансмуральным некрозом — -0,007. Таким образом, во всех трех измерениях полученный коэффициент меньше критического, следовательно  $p>0,005$ , достоверной корреляционной связи не выявлено.

Для анализа данных ОКТ-МА все сектора кишки разделили на 4 группы в соответствии с верифицированной гистологической картиной. В группу «А» (норма) включили 34 ОКТ-микроангиограммы интактных секторов тонкой кишки крыс до моделирования острой мезентериальной ишемии, а также ОКТ-МА изображения одной контрольной крысы, которой не перевязывали брыжеечную артерию.

Поскольку эти ОКТ-МА-изображения были получены на здоровой кишке, что было верифицировано гистологически (рис. 3 В), характеристики состояния микроциркуляции в данных секторах приняли за базовые. На ОКТ-МА изображениях видны многочисленные кровеносные сосуды разных диаметров, крупные сосуды визуализируются по два (более крупный — вена, с меньшим диаметром — артерия), капиллярная сеть равномерно распределена по

изображению, что указывает на сохраненную функцию всех кровеносных сосудов и предполагает нормальное кровоснабжение тонкой кишки (рис. 3 Б).

В группу «В» (ишемия) включили 14 ОКТ-МА изображений секторов кишки, в которых были получены макроскопические признаки инфаркта кишечной стенки, однако гистологически было установлено наличие лишь обратимых ишемических изменений без некроза тканей (рис. 3 В).

В группу «С<sub>1</sub>» (поверхностный некроз) вошли ОКТ-МА изображения 24 секторов кишки, в которых в ходе эксперимента развились ишемические изменения с поверхностным некрозом (рис. 4 Г). Гистологические препараты в данной группе характеризовались отеком тканей, полиморфноклеточной инфильтрацией, полнокровием, наличием сладжа, стазов и микротромбов в венозных сосудах всех слоев кишечной стенки. Принципиально важным отличительным признаком от групп «А» и «В» было наличие участков некроза, при этом локализованы они были только в слизистом и подслизистом слоях стенки кишки.

К группе «С<sub>2</sub>» (трансмуральный некроз) отнесли препараты секторов кишки, в которых в результате моделирования мезентериальной ишемии развился некроз, распространившийся на все слои кишечной стенки (рис. 4 З). Гистологические препараты в группе «С<sub>2</sub>» ( $n=25$ ) характеризовались отеком тканей, полиморфноклеточной инфильтрацией, полнокровием, наличием сладжа и микротромбов в венозных сосудах во всех слоях стенки кишки, и, главное, наличием участков некроза в слизистом, подслизистом, мышечном и серозном слоях, что отличало группу «С<sub>2</sub>» (рис. 4 З) от группы «С<sub>1</sub>» (рис. 4 Г).

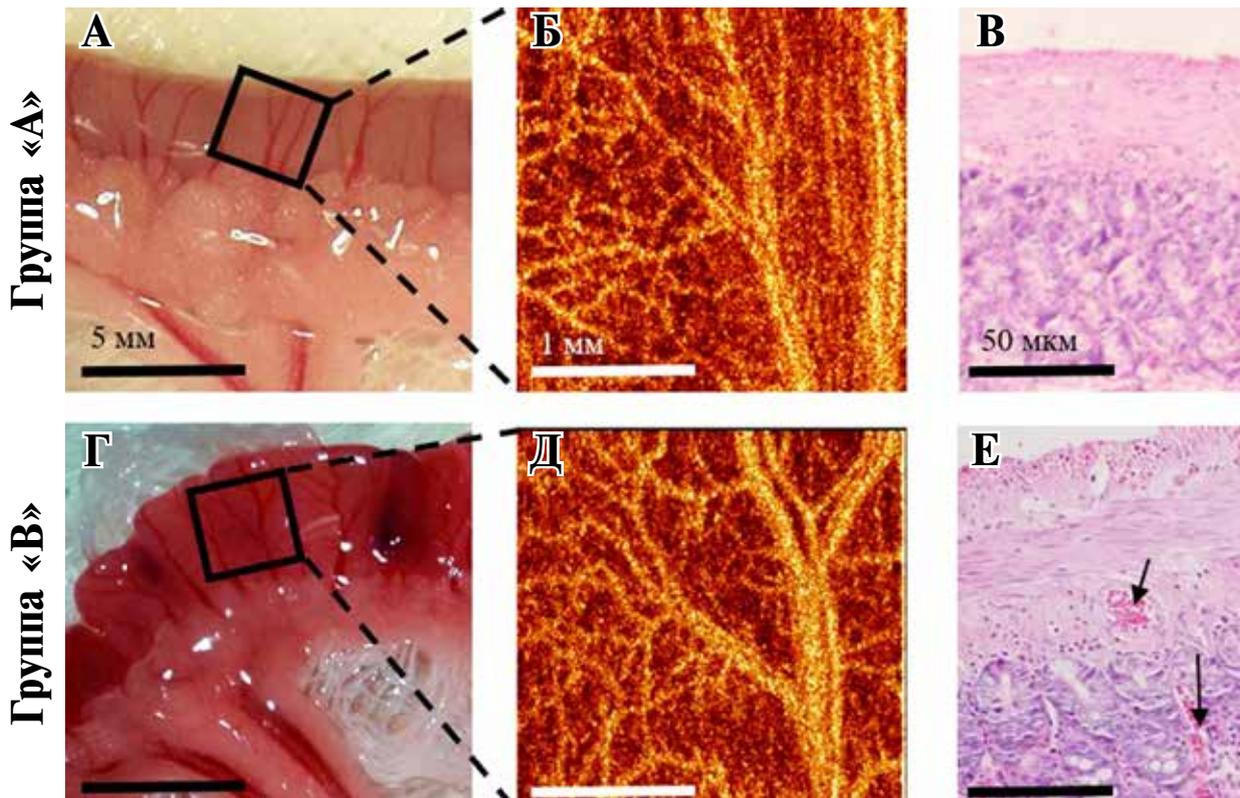


Рис. 3. Визуализация состояния кишечной стенки в группах «А» (норма) и «В» (ишемия). А, Г – макрофото тонкой кишки; Б, Д – ОКТ-МА изображения с признаками сохраненной функции вен и артерий всех диаметров (продольное разрешение 10 мкм, разрешение по глубине 15 мкм, скорость сканирования 20 000 А-сканов в секунду); В, Е – гистологическая картина. Стаз и микротромбы в просвете сосудов. Окраска – гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 200$ .

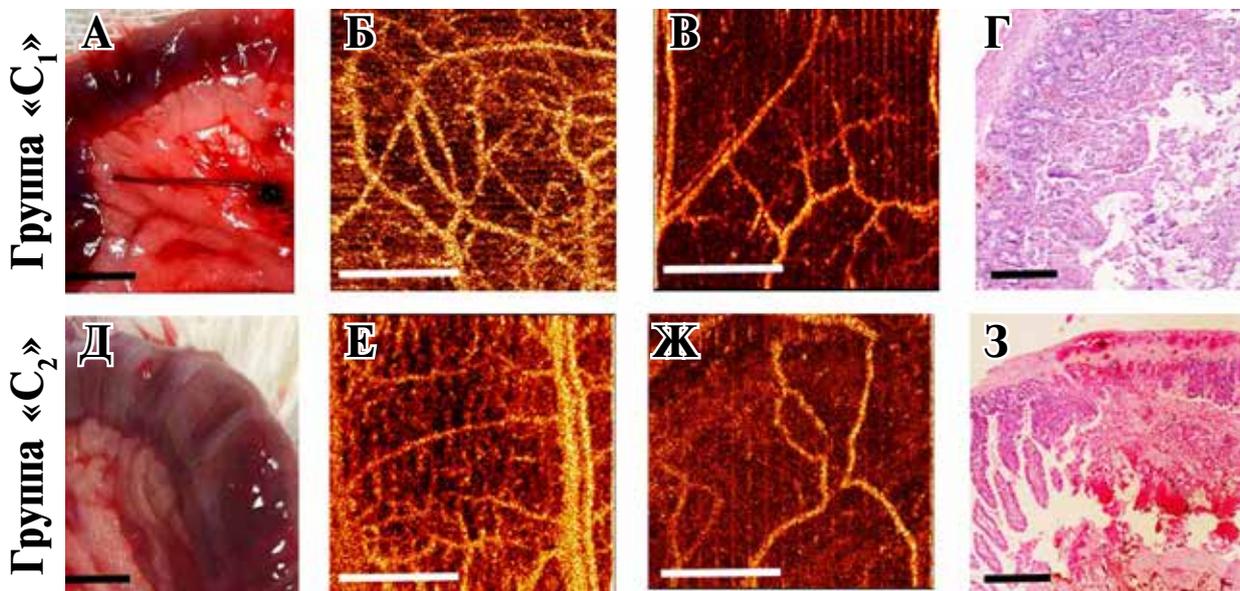


Рис. 4. Визуализация состояния кишечной стенки в группах «С<sub>1</sub>» (поверхностный некроз) и «С<sub>2</sub>» (трансмуральный некроз). А, Д – макрофото тонкой кишки. Кишка вздута, сосуды спавшиеся, стенка кишки цианотичная (А), черная (Д); Б, В, Е, Ж – ОКТ-МА изображения (продольное разрешение 10 мкм, разрешение по глубине 15 мкм, скорость сканирования 20 000 А-сканов в секунду). Снижение количества сосудов малого диаметра (Б, Е), резкое снижение васкуляризации и плотности сосудистого русла с сохраненным контуром артерий (В) и без притока крови (Ж); Г, З – гистологическая картина. Тромбы в просвете сосудов (Г, З), изолированный некроз ворсинок (Г), трансмуральный некроз (З). Окраска – гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 200$  (Г),  $\times 100$  (З).

В группах «С<sub>1</sub>» и «С<sub>2</sub>» были получены 2 типа ОКТ-МА изображений. На одних визуализировались лишь отдельные, более крупные сосуды, некоторые из них обрывающиеся (результат тромбоза); мелких сосудов и капиллярной сети не прослеживалось (рис. 4 В, 4 Ж), что подтверждает гистологически установленный некроз, развившийся в результате острых сосудистых расстройств (сладжа крови, тромбов, кровоизлияний). На других ОКТ-МА изображениях отмечено снижение количества сосудов малого диаметра (рис. 4 Б, 4 Е), однако общая структура сосудистой сети сохранена, в некоторых случаях виден двойной контур сосудов. Это свидетельствует о том, что большинство сосудов функционирующие и гистологически выявленный некроз имеет неокклюзионную природу.

Множественное сравнение ОКТ-МА изображений показало, что все исследуемые группы относятся к разным генеральным совокупностям по параметрам «area» (p=0,021, критерий Краскелла – Уоллеса) и «mean density» (p=0,021, критерий Краскелла – Уоллеса). При попарном сравнении параметров ОКТ в группах «В», «С<sub>1</sub>» и «С<sub>2</sub>» с нормальными параметрами в группе «А» статистически значимое снижение площади и средней плотности васкуляризации было зафиксировано только в группе «С<sub>2</sub>» (p=0,032 и 0,001 соответственно, критерий Манна – Уитни), в которой также статистически значимо снижалась и общая длина сосудов «length» (p=0,001, критерий Манна – Уитни) (таблица).

Так, в нормальной ткани кишки (группа А) параметр «area» составил (Me [Q1; Q3]) 0,31641 [0,30381; 0,32452]; в ткани кишки, подвергнутой

ишемии, но без признаков некроза (группа В) – 9,26% от нормы (p=0,582); в секторах кишки с поверхностным некрозом (группа «С<sub>1</sub>») – 98,86% от нормального уровня (p=0,584); а в секторах с трансмуральным некрозом – 95,04% от нормы (p=0,032).

Для анализа состояния микроциркуляторного русла в стенке кишки, подвергшейся экспериментальной острой ишемии и некрозу, сравнили параметры ОКТ-МА изображений (рис. 5). Установлено, что секторы кишки, в которых при гистологическом исследовании были обнаружены признаки острой ишемии без некроза тканей (группа «В»), по данным ОКТ-микроангиографии, не отличались от нормальной (группа «А») кишки.

В группе «С<sub>1</sub>» (секторы кишки с поверхностным некрозом) площадь, общая длина сосудов, а также суммарная длина сосудов диаметром от 61 мкм и больше (параметры «length 3» и «length>3») статистически значимо не изменялись в сравнении с нормой. Однако, достоверное снижение суммарной длины относительно нормального уровня зафиксировано у сосудов диаметром 16-60 мкм (параметр «length 2») (p=0,029), причем уменьшение длины сосудов данного диаметра составило 9,54%.

В отличие от секторов кишки с поверхностным некрозом (группа «С<sub>1</sub>»), изменения микроциркуляции в кишечной стенке секторов группы «С<sub>2</sub>» не проявлялись изменением доли сосудов того или иного диаметра; при трансмуральном некрозе достоверно и равномерно уменьшалась васкуляризация в комплексе: статистически значимо уменьшалась площадь

Таблица

Параметры ОКТ-микроангиограмм секторов кишки в группах (Me [Q1; Q3])

	Параметры ОКТ-микроангиограмм						
	area	length	length 1	length 2	length 3	length>3	mean density
A	0,31641 [0,30381; 0,32452]	7704,0 [7307,0; 7967,0]	0,06549 [0,05381; 0,07646]	0,05365 [0,4968; 0,06025]	0,07968 [0,06877; 0,08372]	0,80261 [0,78581; 0,81376]	0,02939 [0,02788; 0,03039]
B	0,31406 [0,30489; 0,32082]	7448,5 [7088,5; 7613,5]	0,06142 [0,05506; 0,06733]	0,05194 [0,04867; 0,05500]	0,07185 [0,06887; 0,07966]	0,81855 [0,80048; 0,82830]	0,02842 [0,02705; 0,02906]
*	0,582	0,111	0,350	0,169	0,284	0,099	0,111
C <sub>1</sub>	0,31279 [0,30532; 0,32156]	7357,5 [7097,5; 7888,0]	0,06513 [0,05307; 0,06969]	0,04906 [0,04503; 0,05468]	0,07089 [0,06412; 0,08618]	0,81703 [0,79556; 0,82939]	0,02808 [0,02708; 0,03011]
*	0,584	0,115	0,336	0,029*	0,258	0,086	0,122
C <sub>2</sub>	0,30072 [0,27786; 0,83288]	7273,5 [6874,3; 7596,5]	0,06258 [0,05123; 0,07154]	0,05023 [0,04656; 0,05931]	0,06879 [0,06884; 0,08566]	0,80976 [0,77705; 0,83288]	0,02775 [0,02623; 0,02899]
*	0,032*	0,001*	0,434	0,144	0,699	0,479	0,001*
**	0,201	0,021**	0,707	0,144	0,560	0,286	0,021**

Примечание: \*\* – значимые различия при множественном сравнении (критерий Краскелла-Уоллеса), \* – значимые различия при попарном сравнении групп «В» (n=14), «С<sub>1</sub>» (n=24) и «С<sub>2</sub>» (n=25) с группой «А» (n=27) (критерий Манна-Уитни).

(до 95%), суммарная длина сосудов (до 94,4%) и средняя плотность сосудов (до 94,9%) по сравнению с нормой. Детальный анализ ОКТ-МА-изображений секторов кишки позволил выявить два существенно отличающихся микрососудистых механизма развития интестинального некроза: окклюзионный механизм, который характеризуется отсутствием функционирующих крупных артериальных сосудов и резким снижением индекса васкуляризации за счет уменьшения длины сосудов всех калибров в кишечной стенке (рис. 4 В, 4 Ж); неокклюзионный механизм, при котором некроз ткани развивается на фоне сохраненной функции, притока и оттока крови по сосудам кишечной стенки (рис. 4 Б, 4 Е).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что острое нарушение мезентериального кровообращения сопровождается развитием различной глубины и распространенности некроза кишки. Ишемическое повреждение без некроза, ишемический некроз слизистого и подслизистого слоев, трансмуральный ишемический некроз распространяются на 22,2, 38,1 и 39,7% длины пораженной ишемией кишки, соответственно.

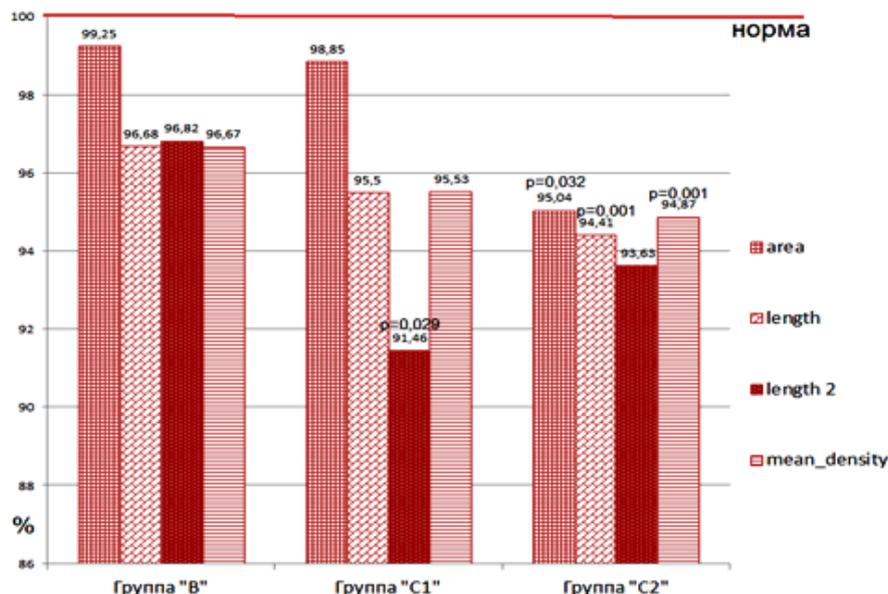
По данным ОКТ-микроангиографии, в 60,3% длины ишемизированной кишки, суммарное количество функционирующих сосудов не изменяется в сравнении с нормой. Статистически значимое уменьшение длины функционирующих интрамуральных сосудов (на 5,6%,  $p=0,029$ ), общей площади сосудистого русла (на 4,5%,  $p=0,032$ ) и средней плотности сосудов (на 5,1%,  $p=0,001$ ) происходит только в стенке

кишки с трансмуральным распространением некроза. Основным механизмом развития поверхностного некроза стенки тонкой кишки при окклюзии мезентериальной артерии является дисфункция сосудов малого диаметра, которая проявляется в уменьшении их доли в общем сосудистом русле (на 8,5%,  $p=0,029$ ) на фоне сохраненного притока крови.

## Обсуждение

Почему, несмотря на очевидные успехи в развитии технологий удаления тромба, проблема острого окклюзионного ишемического некроза кишки в целом до сих пор так далека от решения? Возможно, дело в том, что существуют объективные патогенетические ограничения эффективности этиотропного вмешательства. Его целью является повторный запуск гемодинамики по «запустевшим», как традиционно принято считать, артериям. Однако данное исследование показало, что механизм формирования некроза стенки на 60,3% длины ишемизированной кишки не зависит от нарушения притока крови к тканям. Подобный механизм повреждения описан в патогенезе сравнительно редкого неокклюзионного варианта мезентериальной ишемии, основную роль в нем играют низкий сердечный выброс, гиповолемия, гемоконцентрация [10]. При этом данных о значении сосудистого спазма при сохраненном притоке крови в развитии некроза стенки кишки на фоне полной окклюзии мезентериальной артерии в литературных источниках нет. Полученная информация о том, что более трети ишемизи-

Рис. 5. Достоверно измененные параметры ОКТ-МА-изображений ишемизированной кишки в сравнении с нормой (%).



рованной кишки продолжает кровоснабжаться вплоть до момента появления некроза, имеет существенное значение для клинической практики: реализованная теоретическая возможность сохранения такого объема кишки позволила бы значительно улучшить результаты хирургического лечения пациентов с мезентериальным тромбозом и некрозом кишечника.

### Заключение

Новизна полученных данных состоит в том, что впервые установлена двойственная природа развития некроза кишки при полной окклюзии крупной мезентериальной артерии: на протяжении 38,1% длины тонкой кишки, подвергнутой экспериментальной окклюзионной ишемии, некроз развивается в результате спазма микрососудов на фоне сохраненного индекса васкуляризации. Установленные закономерности могут служить основой активной внутрисосудистой регионарной терапии, направленной на сокращение объема резекции кишки при мезентериальной окклюзии, а метод ОКТ-микроангиографии может служить неинвазивным методом визуализации функционирующих кровеносных сосудов в реальном времени и контроля успешности проводимой терапии.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований НИИ Биомедицинских технологий Нижегородской государственной медицинской академии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарелик ПВ, Дубровщик ОИ, Мармыш ГГ, Довнар ИС, Полинский АА, Цилиндзь ИТ, Могилевец ЭВ, Милешко МИ, Колешко СВ, Пакульневич ЮФ, Дешук АН. Диагностические и лечебные проблемы острого нарушения мезентериального кровообращения в urgentной хирургии. *Журн ГРГМУ*. 2011;(4):3-7.
2. Adaba F, Askari A, Dastur J, Patel A, Gabe SM, Vaizey CJ, Faiz O, Nightingale JM, Warusavitarne J.

Mortality after acute primary mesenteric infarction: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Colorectal Dis*. 2015 Jul;17(7):566-77. doi: 10.1111/codi.12938.

3. Прозоров СА, Гришин АВ. Эндovasкулярные методы лечения при остром нарушении мезентериального кровообращения. *Журн им НВ Склифосовского Неотлож Мед Помощь*. 2016;(2):37-42.

4. Тимербулатов ВМ, Уразбахтин ИМ, Тимербулатов ШВ, Сагитов РБ, Смыр РА. Визуализация и объективизация диагностики в абдоминальной хирургии. *Мед Вестн Башкортостана*. 2015;10(6):26-30.

5. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH 3<sup>rd</sup>. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):159-64. doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.084.

6. Gibbons CP, Roberts DE. Endovascular treatment of chronic arterial mesenteric ischemia: a changing perspective? *Semin Vasc Surg*. 2010 Mar;23(1):47-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvasc-surg.2009.12.006>.

7. Плотников ГП, Шукевич ДЛ, Григорьев ЕВ. Абдоминальные осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением. *Комплекс Проблемы Сердеч-Сосуд Заболеваний*. 2014;(1):75-86.

8. Басараб ДА, Багдасаров ВВ, Багдасарова ЕА, Зеленский АА, Атаян АА. Патологические аспекты проблемы острой интестинальной ишемии. *Инфекции в Хирургии*. 2012;10(2):6-13.

9. Гордеева АЕ, Шарапов МГ, Новоселов ВИ, Фесенко ЕЕ, Темнов АА, Хубутия МШ. Влияние пероксиредоксина IV на сохранение тонкой кишки крысы при ишемии/реперфузии. *Трансплантология*. 2014;(4):21-27. doi: <http://dx.doi.org/10.23873/2074-0506-2014-0-4-21-27>.

10. Ермолов АС, Лебедев АГ, Титова ГП, Ярцев ПА, Селина ИЕ, Резницкий ПА, Алексеечкина ОА, Калоева ОХ, Шаврина НВ, Евдокимова ОЛ, Жигалкин РГ. Трудности диагностики и возможности лечения неокклюзионных нарушений мезентериального кровообращения. *Хирургия Журн им НИ Пирогова*. 2015;(12):24-32. doi: 10.17116/hirurgia20151224-32.

11. Björck M, Wanhainen A. Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: recognition and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2010 Mar;23(1):54-64. doi: 10.1053/j.semvasc-surg.2009.12.009.

12. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg*. 2010 Mar;23(1):4-8. doi: 10.1053/j.semvasc-surg.2009.12.001.

13. Sirotkina M, Matveev L, Shirmanova M, Zaitsev V, Buyanova N, Elagin V, Gelikonov GV, Kuznetsov SS, Kiseleva EB, Moiseev AA, Gamayunov SV, Zagaynova EV, Feldchtein FI, Vitkin A, Gladkova ND. Photodynamic therapy monitoring with optical coherence angiography. *Sci Rep*. 2017; Article number: 41506. doi: 10.1038/srep41506.

14. Gelikonov VM, Gelikonov GV. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. *Laser Phys Lett*. 2006 Sep;3(9):445-51. doi: 10.1002/lapl.200610030.

15. Matveev LA, Zaitsev VY, Gelikonov GV, Matveev AL, Moiseev AA, Ksenofontov SY, Gelikonov VM, Sirotkina MA, Gladkova ND, Demidov V, Vitkin A. Hybrid M-mode-like OCT imaging of three-dimensional microvasculature in vivo using reference-free

processing of complex valued B-scans. *Opt Lett.* 2015 Apr 1;40(7):1472-75. doi: 10.1364/OL.40.001472.

### REFERENCES

- Garelik PV, Dubrovshchik OI, Marmysh GG, Dovnar IS, Polynskiy AA, Tsilindz IT, Mogilevets EV, Milesenko MI, Koleshko SV, Pakulnevich YuF, Deshuk AN. Diagnostic and medical problems of acute disorders of mesenteric circulation in emergency surgery. *Zhurn GRGMU.* 2011;(4):3-7. (in Russ.)
- Adaba F, Askari A, Dastur J, Patel A, Gabe SM, Vaizet CJ, Faiz O, Nightingale JM, Warusavitarne J. Mortality after acute primary mesenteric infarction: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Colorectal Dis.* 2015 Jul;17(7):566-77. doi: 10.1111/codi.12938.
- Prozorov SA, Grishin AV. Endovascular treatment for acute disorders of mesenteric circulation. *Zhurn im NV Sklifosovskogo Neotlozh Med Pomoshch'.* 2016;(2):37-42. (in Russ.)
- Timerbulatov VM, Urazbakhtin IM, Timerbulatov ShV, Sagitov RB, Smyr RA. Visualization and objectification of diagnosis in abdominal surgery. *Med Vestn Bashkortostana.* 2015;10(6):26-30. (in Russ.)
- Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH 3<sup>rd</sup>. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2014 Jan;59(1):159-64. doi: 10.1016/j.jvs.2013.06.084.
- Gibbons CP, Roberts DE. Endovascular treatment of chronic arterial mesenteric ischemia: a changing perspective? *Semin Vasc Surg.* 2010 Mar;23(1):47-53. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.12.006.
- Plotnikov GP, Shukevich DL, Grigoryev EV. Abdominal complication in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Kompleks Problemy Serdech-Sosud Zabolevani.* 2014;(1):75-86. (in Russ.)
- Basarab DA, Bagdasarov VV, Bagdasarova EA, Zelenskii AA, Ataian AA. Patofiziologicheskie aspekty problemy ostroi intestinal'noi ishemii. *Infektsii v Khirurgii.* 2012;10(2):6-13. (in Russ.)
- Gordeeva AE, Sharapov MG, Novoselov VI, Fesenko EE, Temnov AA, Khubutiya MSh. The effects of Peroxiredoxin VI on the preservation of the small intestine in rats after ischemia/reperfusion damage. *Transplantologiya.* 2014;(4):21-27. doi: http://dx.doi.org/10.23873/2074-0506-2014-0-4-21-27. (in Russ.)
- Ermolov AS, Lebedev AG, Titova GP, Yartsev PA, Selina IE, Reznitsky PA, Alekseechkina OA, Kaloeva OKh, Shavrina NV, Evdokimova OL, Zhigalkin RG. The difficulties of diagnosis and treatment of non-occlusive mesenteric circulatory disorders. *Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova.* 2015;(12):24-32. doi: 10.17116/hirurgia20151224-32. (in Russ.)
- Björck M, Wanhainen A. Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: recognition and treatment. *Semin Vasc Surg.* 2010 Mar;23(1):54-64. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2009.12.009.
- Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010 Mar;23(1):4-8. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2009.12.001.
- Sirotkina M, Matveev L, Shirmanova M, Zaytsev V, Buyanova N, Elagin V, Gelikonov GV, Kuznetsov SS, Kiseleva EB, Moiseev AA, Gamaunov SV, Zagaynova EV, Feldchtein FI, Vitkin A, Gladkova ND. Photodynamic therapy monitoring with optical coherence angiography. *Sci Rep.* 2017; Article number: 41506. doi: 10.1038/srep41506.
- Gelikonov VM, Gelikonov GV. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. *Laser Phys Lett.* 2006 Sep;3(9):445-51. doi: 10.1002/lapl.200610030.
- Matveev LA, Zaitsev VY, Gelikonov GV, Matveyev AL, Moiseev AA, Ksenofontov SY, Gelikonov VM, Sirotkina MA, Gladkova ND, Demidov V, Vitkin A. Hybrid M-mode-like OCT imaging of three-dimensional microvasculature in vivo using reference-free processing of complex valued B-scans. *Opt Lett.* 2015 Apr 1;40(7):1472-75. doi: 10.1364/OL.40.001472.

### Адрес для корреспонденции

605157, Российская Федерация,  
г. Нижний Новгород, ул. Березовская, дом 85 А,  
Городская клиническая больница № 30  
Московского района,  
хирургическое отделение № 2,  
тел.: +7 905 012-21-50,  
e-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru,  
Рябков Максим Георгиевич

### Сведения об авторах

Рябков Максим Георгиевич, д.м.н., доцент, консультант хирургического отделения № 2, Городская клиническая больница № 30 Московского района, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.  
http://orcid.org/0000-0002-9555-190X  
Киселева Елена Борисовна, к.б.н., научный сотрудник Лаборатории изучения оптических свойств биотканей НИИ Биомедицинских технологий, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.  
http://orcid.org/0000-0003-4769-417X  
Гладкова Наталья Дорофеевна, д.м.н., профессор,

### Address for correspondence

605157, The Russian Federation,  
Nizhny Novgorod, Berezovskaya Str., 85A,  
City Clinical Hospital № 30  
of Moscow District,  
Surgical Unit № 2,  
Tel.: +7 905 012-21-50,  
e-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru,  
Ryabkov Maxim G.

### Information about the authors

Ryabkov Maxim G., MD, Associate Professor, Consultant of the Surgical Unit № 2, City Clinical Hospital № 30 of Moscow District, Nizhny Novgorod, Russian Federation.  
http://orcid.org/0000-0002-9555-190X  
Kiseleva Elena B., PhD, Researcher of the Laboratory of Studying the Optical Properties of Tissues of SRI of Biomedical Technologies, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation.  
http://orcid.org/0000-0003-4769-417X  
Gladkova Natalia D., MD, Professor, Deputy Director

заместитель директора НИИ Биомедицинских технологий, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Балеев Михаил Сергеевич, врач-хирург, хирургическое отделение № 2, Городская клиническая больница № 30 Московского района, г. Нижний Новгород, Российская федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>

Бедерина Евгения Львовна, врач-патологоанатом, Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижний Новгород, главный внештатный специалист (патологоанатом) Департамента здравоохранения, г. Нижний Новгород, Российская федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-5368-8396>

Лукоянычев Егор Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург, Городская клиническая больница № 30 Московского района, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

Миронов Андрей Александрович, к.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-7387-2860>

Дезорцев Илья Львович, врач-хирург, хирургическое отделение № 2, Городская клиническая больница № 30 Московского района, г. Нижний Новгород, Российская.

<http://orcid.org/0000-0003-2715-8599>

Бесчастнов Владимир Викторович, д.м.н., доцент, консультант хирургического отделения № 2, Городская клиническая больница № 30 Московского района, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-9332-3858>

of SRI of Biomedical Technologies, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Baleev Mixail S., Surgeon, the Surgical Unit № 2, City Clinical Hospital № 30 of Moscow District, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-6943-9757>

Bedrina Evgenia L., Pathologist, City Clinical Hospital № 30 of Moscow District, Nizhny Novgorod, the Chief Out-Of-Staff Specialist (Pathologist) of the Department of Health, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-5368-8396>

Lukoyanychev Egor E., PhD, Surgeon, City Clinical Hospital № 30 of Moscow District, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

Mironov Andrey A., PhD, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-7387-2860>

Dezortsev Ilya L., Surgeon, City Clinical Hospital № 30 of Moscow District, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0003-2715-8599>

Beschastnov Vladimir V., MD, Associate Professor, Surgical Unit N2, Consultant of the Surgical Unit № 2, City Clinical Hospital № 30 of Moscow District, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-9332-3858>

#### Информация о статье

*Поступила 26 мая 2017 г.*

*Принята в печать 27 ноября 2017*

*Доступна на сайте 2 апреля 2018 г.*

#### Article history

*Arrived 26 May 2017*

*Accepted for publication 27 November 2017*

*Available online 2 April 2018*