

Параметры микроциркуляции в коже как диагностические маркеры нарушения центрального и церебрального кровообращения при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование)

И. А. Рыжков^{1*}, Н. В. Голубова^{1,2}, К. Н. Лапин¹, С. Н. Калабушев¹,
В. В. Дрёмин², Е. В. Потапова², А. В. Дунаев², В. Т. Долгих¹, В. В. Мороз¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева,
Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Для цитирования: И. А. Рыжков, Н. В. Голубова, К. Н. Лапин, С. Н. Калабушев, В. В. Дрёмин, Е. В. Потапова, А. В. Дунаев, В. Т. Долгих, В. В. Мороз. Параметры микроциркуляции в коже как диагностические маркеры нарушения центрального и церебрального кровообращения при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (3): 11–25. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-3-2559> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Иван Александрович Рыжков, riamed21@gmail.com

Резюме

Цель исследования — оценить связь параметров микроциркуляции в коже с параметрами центрального и церебрального кровообращения при прогрессирующей кровопотере.

Материалы и методы. Рандомизированное проспективное контролируемое экспериментальное исследование *in vivo*. Эксперименты провели на крысах-самцах линии Wistar (250–350 г, $n=23$), которых разделили на две группы: «геморрагический шок» (ГШ, $n=13$) с кровопотерей сначала 15% ОЦК, затем 35% от расчетного объема циркулирующей крови (ОЦК), и «ложно-оперированные» животные (ЛО, $n=10$). После комбинированной анестезии, катетеризации бедренной артерии и краниотомии на этапе 1 измеряли среднее артериальное давление (AD_{cp}), перфузию коры головного мозга ($LSCI_{brain}$) и кожи задней конечности ($LSCI_{skin}$) методом лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ). Измерения повторяли после кровопотери 15% ОЦК (этап 2) и 35% ОЦК (этап 3). Рассчитывали индексы церебральной ($CVC_{brain}=LSCI_{brain}/AD_{cp}$) и кожной ($CVC_{skin}=LSCI_{skin}/AD_{cp}$) сосудистой проводимости, а на этапе 3 дополнительно оценивали параметры постокклюзионной реактивной гиперемии (PORH) в коже задней конечности. Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA 13.0 с применением непараметрических методов. Взаимосвязь исследуемых параметров кровообращения оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты. Кровопотеря 15% ОЦК привела к снижению $LSCI_{skin}$ на 26% ($p=0,003$ vs ЛО) без существенного изменения $LSCI_{brain}$. При утяжелении кровопотери и снижении $LSCI_{skin}$ на 43% ($p<0,001$ vs ЛО) $LSCI_{brain}$ уменьшался на 14% ($p<0,001$ vs ЛО). Эти изменения сопровождались устойчивым повышением CVC_{brain} ($p<0,001$ vs ЛО на этапе 3) без компенсаторных реакций кожной сосудистой проводимости на кровопотерю (CVC_{skin} значимо не изменялась на протяжении эксперимента). В группе ГШ после кровопотери снизилась амплитуда PORH в коже ($p=0,003$ vs ЛО), но увеличился резерв микрососудистого кровотока ($p=0,036$ vs ЛО). До кровопотери обнаружили положительную корреляцию средней силы параметров $LSCI_{skin}$ и CVC_{skin} с параметром CVC_{brain} . При ГШ $LSCI_{brain}$ коррелировала ($r=0,57$, $p=0,041$) со степенью снижения $LSCI_{skin}$, а резерв кожного микрососудистого кровотока имел сильную положительную корреляцию ($r=0,84$, $p=0,001$) с уровнем pH и BE артериальной крови. Характер корреляции $LSCI_{skin}$ и AD_{cp} менялся со средней отрицательной на этапе 1 до сильной положительной на этапе 3.

Закключение. Параметры кожной микроциркуляции ($LSCI_{skin}$, CVC_{skin} и параметры PORH), оцененные методом ЛСКВ, являются перспективными диагностическими маркерами нарушения центрального и церебрального кровообращения при прогрессирующей кровопотере, требующие дальнейшей валидации.

Ключевые слова: микроциркуляция; кожа; головной мозг; кровопотеря; лазерная спекл-контрастная визуализация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 24-25-00310.

Skin Microcirculatory Parameters as Diagnostic Markers of Central and Cerebral Circulatory Disorders in Hemorrhagic Shock (An Experimental Study)

Ivan A. Ryzhkov^{1*}, Nadezhda V. Golubova^{1,2}, Konstantin N. Lapin¹,

Sergey N. Kalabushev¹, Viktor V. Dremin², Elena V. Potapova²,
Andrey V. Dunaev², Vladimir T. Dolgikh¹, Viktor V. Moroz¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Orel State University,
95 Komsomolskaya Str., 302026 Orel, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate the relationship between skin microcirculatory parameters and central and cerebral hemodynamic parameters during progressive blood loss.

Materials and Methods. A randomized, prospective, controlled in vivo experimental study was performed using male Wistar rats (250–350 g, $N=23$) divided into two groups: «hemorrhagic shock» (HS, $N=13$), with blood loss of 15% and subsequently 35% of estimated circulating blood volume (CBV), and «sham-operated» controls (SO, $N=10$). After combined anesthesia, femoral artery catheterization, and craniotomy, the following were measured at baseline (stage 1): mean arterial pressure (MAP), cortical cerebral perfusion ($LSCI_{brain}$), and skin perfusion in the hindlimb ($LSCI_{skin}$) using laser speckle contrast imaging (LSCI). These measurements were repeated after 15% CBV loss (stage 2) and 35% CBV loss (stage 3). Cerebral ($CVC_{brain}=LSCI_{brain}/MAP$) and cutaneous ($CVC_{skin}=LSCI_{skin}/MAP$) vascular conductance indices were calculated. At stage 3, parameters of post-occlusive reactive hyperemia (PORH) in hindlimb skin were additionally assessed. Statistical analysis was performed using STATISTICA 13.0 with non-parametric methods. Spearman's correlation coefficient (R) was used to assess associations between circulatory parameters.

Results. A 15% CBV loss led to a 26% reduction in $LSCI_{skin}$ ($P=0.003$ vs SO), with no significant change in $LSCI_{brain}$. With further blood loss and a 43% reduction in $LSCI_{skin}$ ($P<0.001$ vs SO), $LSCI_{brain}$ decreased by 14% ($P<0.001$ vs SO). These changes were accompanied by a sustained increase in CVC_{brain} ($P<0.001$ vs SO at stage 3), while CVC_{skin} remained unchanged throughout the experiment. In the HS group, blood loss led to a significant decrease in PORH amplitude ($P=0.003$ vs SO), while microvascular flow reserve increased ($P=0.036$ vs SO). Before blood loss, moderate positive correlations were found between $LSCI_{skin}$, CVC_{skin} , and CVC_{brain} . In HS, $LSCI_{brain}$ correlated with the degree of $LSCI_{skin}$ reduction ($R=0.57$, $P=0.041$), and skin microvascular flow reserve showed a strong positive correlation with arterial blood pH and base excess (BE) ($R=0.84$, $P=0.001$). The correlation between $LSCI_{skin}$ and MAP shifted from a moderate negative correlation at stage 1 to a strong positive correlation at stage 3.

Conclusion. Skin microcirculation parameters ($LSCI_{skin}$, CVC_{skin} , and PORH), as assessed by laser speckle contrast imaging, are promising diagnostic markers of central and cerebral hemodynamic impairment during progressive blood loss and warrant further validation.

Keywords: microcirculation; skin; brain; blood loss; laser speckle contrast imaging

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 24-25-00310).

Информация об авторах/Information about the authors:

Рыжков Иван Александрович/Ivan A. Ryzhkov:

AuthorID (РИНЦ): 781730, <http://orcid.org/0000-0002-0631-5666>

Голубова Надежда Владимировна/Nadezhda V. Golubova:

AuthorID (РИНЦ): 1144542, <http://orcid.org/0000-0001-5175-1486>

Лапин Константин Николаевич/Konstantin N. Lapin:

AuthorID (РИНЦ): 1061143, <http://orcid.org/0000-0002-7760-3526>

Калабушев Сергей Николаевич/Sergey N. Kalabushev:

AuthorID (РИНЦ): 992594, <http://orcid.org/0000-0001-7017-7897>

Дремин Виктор Владимирович/Viktor V. Dremin:

AuthorID (РИНЦ): 787806, <http://orcid.org/0000-0001-6974-3505>

Потапова Елена Владимировна/Elena V. Potapova:

AuthorID (РИНЦ): 240669, <http://orcid.org/0000-0002-9227-6308>

Дунаев Андрей Валерьевич/Andrey V. Dunaev:

AuthorID (РИНЦ): 212404, <http://orcid.org/0000-0003-4431-6288>

Долгих Владимир Терентьевич/Vladimir T. Dolgikh:

AuthorID (РИНЦ): 540900, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

Мороз Виктор Васильевич/Viktor V. Moroz:

AuthorID (РИНЦ): 168246

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Геморрагический шок (ГШ) представляет собой острую циркуляторную недостаточность, возникающую в результате тяжелой кровопотери, и характеризуется нарушением крово-

снабжения и оксигенации тканей с высоким риском развития органной дисфункции [1]. Пусковым звеном патогенеза острой кровопотери

и геморрагического шока является тяжелая гиповолемия с последующим снижением сердечного выброса, развитием артериальной гипотензии и периферической гипоперфузии [1, 2], поэтому изучение параметров центральной гемодинамики при кровопотере, а также их оценка и своевременная коррекция в клинической практике имеют большое значение [3]. Тем не менее, именно нарушения микроциркуляции, перфузии и оксигенации являются ключевыми патогенетическими факторами органной дисфункции при геморрагическом и других видах шока [4, 5].

Нарушения микрогемоциркуляции, несмотря на общие проявления в разных органах (снижение плотности перфузируемых капилляров, гетерогенность перфузии, замедление капиллярного кровотока, повышение вязкости крови и проницаемости эндотелия и др.), тем не менее, имеют свою специфику в зависимости от сосудистого региона. Данная специфика определяется различной выраженностью сосудистых реакций в отдельных органах, возникающих в ответ на кровопотерю и связанные с ней патологические процессы [6]. При кровопотере кровоснабжение жизненно важных органов (головной мозг, сердце) некоторое время может поддерживаться на достаточном уровне за счет хорошо развитой ауторегуляции кровообращения в этих органах и централизации кровообращения, в то время как перфузия других органов (кожа, мышцы, органы брюшной полости) будет существенно снижена [5,7]. Но при прогрессировании кровотечения и шока возникает декомпенсация кровообращения, сопровождающаяся гипоперфузией и гипоксическим повреждением жизненно важных органов [6, 8, 9]. В декомпенсации церебрального кровообращения при шоке важное патогенетическое значение имеет не только объем и скорость кровопотери, но и общее состояние организма, внутричерепное давление, газовый состав крови и баланс симпатической и парасимпатической активности вегетативной нервной системы [10].

Таким образом, нарушения микроциркуляции именно во внутренних органах имеют наибольшее патофизиологическое значение в определении тяжести и исхода кровопотери. Однако большинство жизненно важных органов (сердце, головной мозг, легкие) труднодоступны для визуализации, что создает методические сложности как при проведении научных исследований, так и при клинической оценке кровоснабжения этих органов при шоке и других заболеваниях [4]. Применение экспериментальных моделей кровопотери и ГШ, с одной стороны, дает возможность с помощью хирурги-

ческого доступа оценить перфузию во многих внутренних органах [11, 12].

С другой стороны, покровные ткани (кожа и слизистые оболочки) легкодоступны для неинвазивной оценки микроциркуляции и часто выступают объектом исследования при различных сердечно-сосудистых, эндокринных и воспалительных заболеваниях [13, 14]. Несмотря на то, что эти ткани обладают большой устойчивостью к гипоксии, при кровопотере и шоке нарушения микроциркуляции в них (а также в скелетных мышцах и органах брюшной полости) обычно выражены в большей степени, чем в головном мозге и миокарде [5].

В этой связи особый научный и клинический интерес представляет изучение связи кожной микроциркуляции с параметрами центрального и регионарного кровообращения. Остается дискуссионным вопрос, насколько выявленные при неинвазивном исследовании расстройства кожного кровообращения отражают нарушения центрального или периферического кровообращения в различных органах [15–17]. В медицине критических состояний этот вопрос стоит особенно остро, поскольку от своевременного распознавания тяжести нарушений кровообращения и органной дисфункции зависит объем и направленность интенсивной терапии [3, 18]. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в эксперименте было показано, что в раннем постгеморрагическом периоде, несмотря на разную выраженность гипоперфузии головного мозга и кожи, в обоих органах значимо увеличивается амплитуды колебаний микрососудистого кровотока (флоумоции) [2]. Даже после реперфузии и восстановления параметров центральной гемодинамики микроциркуляция и клеточный метаболизм могут оставаться нарушенными [19, 20]. Более того, в ряде исследований было продемонстрировано диагностическое и прогностическое значение изменений некоторых параметров микроциркуляции при критических состояниях: выраженность микроциркуляторных нарушений у экспериментальных животных или пациентов с травмой и ГШ коррелировала с тяжестью органной дисфункции и была ассоциирована с худшим прогнозом [19, 21].

Предложен ряд методов непосредственного измерения перфузии или визуализации микрососудистого русла, среди которых стоит отметить современные варианты прижизненной микроскопии, ЛДФ и лазерную спекл-контрастную визуализацию (ЛСКВ) [13, 22]. ЛСКВ является наиболее перспективной для неинвазивной оценки перфузии тканей в клинике, поскольку позволяет снизить пространственную гетерогенность (вариабельность) измерений перфузии.

Этот метод все чаще используется для оценки церебральной микроциркуляции как в экспериментальных исследованиях на животных, так и в нейрохирургической практике [23–25].

Особо актуальной задачей является поиск и валидация простых и доступных для клинического применения диагностических маркеров нарушенной перфузии органов при шоке. ЛСКВ уже применяется для диагностики микроциркуляторных нарушений в коже у пациентов с различными сердечно-сосудистыми, ревматическими, эндокринными и дерматологическими заболеваниями [13], но редко используется в клиническом исследовании шока. Опубликованы лишь отдельные работы с использованием современных методов оценки микроциркуляции, посвященные изучению связи нарушений кожной микроциркуляции при ГШ с расстройствами центрального кровообращения и нарушениями церебральной перфузии [16, 26], а результаты таких исследований часто противоречивы.

Цель исследования — оценить взаимосвязь параметров микроциркуляции в коже с параметрами центрального и церебрального кровообращения при прогрессирующей кровопотере.

Материал и методы

Дизайн исследования: рандомизированное проспективное контролируемое экспериментальное исследование на лабораторных животных (*in vivo*). Меры по избеганию систематических ошибок: рандомизация животных при распределении на группы с достижением сопоставимости групп по массе тела; случайный порядок измерений кровотока в коже и головном мозге в каждой временной точке исследования.

Исследование провели в соответствии с принятыми национальными и международным биоэтическими стандартами (Директива 2010/63/EU). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № 1/24/2 от 24.04.2024 г.).

Исследование выполнили на крысах-самцах линии Wistar возрастом 3–4 месяца, массой 250–350 г. Исходный размер выборки: $n=30$. Животных разделили на две группы:

I группа ($n=18$) — моделирование кровопотери в несколько этапов с развитием геморрагического шока (группа ГШ);

II группа ($n=12$) — контрольная группа «ложно-оперированных» животных без кровопотери (группа ЛО).

Животным проводили комбинированную анестезию: тилетамин/золазепам («Золетил 100», Virbac, Франция) 20 мг/кг + ксилазин («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривенно. При снижении глубины анестезии (реакция на болевой стимул) — дополнительная инъекция Золетила 100 10 мг/кг внутривенно.

С целью инвазивного измерения АД, забора проб артериальной крови катетеризировали левую бедренную артерию полиэтиленовым катетером PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия). Для местной анестезии мягких тканей и стенки сосуда использовали лидокаин 1% (не более 0,4 мл на крысу). После установки катетера операционную рану ушивали провизорными швами. При необходимости катетер промывали раствором нефракционированного гепарина (5 ЕД/мл) по 0,1–0,2 мл.

Перед выполнением краниотомии анестезированную и катетеризированную крысу фиксировали в стереотаксической установке на подогреваемой платформе в положении на животе. Голову животного фиксировали в стереотаксисе в трех точках (передние резцы и наружные слуховые проходы). С целью контроля центральной температуры тела устанавливали ректальный термометр. Целевые значения центральной температуры тела были 36,5–37,0°C. В ходе эксперимента животное дышало самостоятельно.

Далее выполняли краниотомию по ранее описанной методике [27] в левой теменной области (базейн кровоснабжения левой средней мозговой артерии, сенсомоторная область коры головного мозга крысы). Координаты центра отверстия: 4 мм каудально от линии Брегма, 2,5 мм латерально от срединного шва. Диаметр трепанационного отверстия 2,5–3 мм. Твердая мозговая оболочка и внутренний слой кости (без сосудов) оставляли для сохранения внутричерепного давления и предупреждения травмы пияльных сосудов. Период стабилизации животного после краниотомии и до начала измерений был не менее 15 мин.

Использовали экспериментальную модель фиксированной по объему кровопотери. Объем кровопотери — 35% от расчетного объема циркулирующей крови (ОЦК), что соответствовало классу III кровопотери (из четырех) по классификации ATLS [28]. ОЦК (мл) рассчитывали как 6,5% от массы животного. Кровь забирали стерильным шприцем в течение 2 мин трехкратно (15% — 10% — 10% от ОЦК) с интервалом в 8 мин между заборами. Общая длительность кровопотери составила 20–22 мин. Реинфузию крови не проводили. После кровопотери проводили мониторинг состояния животного еще в течение 30 мин.

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали с игольчатых электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США) с передачей аналогового сигнала на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия). Оцифрованный сигнал ЭКГ в трех стандартных отведениях (I, II, III) в последующем анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8 (ADInstruments, Австралия). По данным ЭКГ рассчитывали усредненную частоту сердечных сокращений (ЧСС) за период измерения (5 мин).

Для измерения артериального давления (АД) катетер с помощью тройника и инфузионной линии соединяли с трансдюсером Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США). Аналоговый сигнал давления

с трансдюсера и прибора BP-100 (CWE Inc., США) передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия). Оцифрованный сигнал АД анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным кривой АД рассчитывали среднее артериальное давление ($АД_{ср}$) за период измерения (5 мин).

Для изучения газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови пробу артериальной крови (0,2 мл) забирали из артериального катетера в «инсулиновый» шприц (1,0 мл) с небольшим количеством гепарина. Анализ газов и КОС крови (рН, pCO_2 , pO_2 , BE, HCO_3^- , SO_2 , лактат) проводили с помощью картриджей с реактивами CG4+ для анализатора iSTAT 1 (Abbott Point of Care Inc., США).

Измерение перфузии коры головного мозга и кожи конечности крысы выполняли методом ЛСКВ на специально собранной установке. Принцип измерения и технические аспекты данного метода описаны нами ранее [27]. Спекл-изображения получали с левой теменной области черепа и подошвенной поверхности правой задней конечности крысы. Время регистрации в одной анатомической области — 5 мин (2,5 мин при регистрации между 1-м и 2-м отбором крови). Регистрировали монохромные изображения, далее с помощью математической обработки попиксельно вычисляли значения спекл-контраста (пространственно-временного) на всей площади изображения. Затем окрашивали изображения в псев-

доцвета в соответствии с рассчитанными значениями ЛСКВ-перфузии (рассчитанной как $1/K^2$), полученный результат представлял собой спекл-перфузионное изображение (рис. 1). Получаемый сигнал анализировали как значение ЛСКВ-перфузии в коже ($LSCI_{skin}$) и головном мозге ($LSCI_{brain}$) крысы, измеряемые в относительных перфузионных единицах (AU). Анатомические области тела животного, в которых измеряли перфузию, показали на рис. 1.

Ввиду ограниченной площади визуализации используемой установкой ЛСКВ, выполняли последовательную регистрацию перфузии в коже и головном мозге животного в каждой из трех временных точек исследования. При этом для избегания систематической ошибки в измерениях, последовательность измерения (сначала кожа — потом головной мозг или наоборот) выбирали случайно у конкретного животного в обеих группах.

Помимо усредненной величины ЛСКВ-перфузии на каждом этапе эксперимента рассчитывали кожную сосудистую проводимость (англ. cutaneous vascular conductance, $CVC_{skin} = LSCI_{skin} / АД_{ср}$, пф. ед./мм рт. ст.), которая стандартизирует измерения перфузии относительно артериального давления и может рассматриваться как косвенный показатель сосудистого тонуса [13]. Аналогичным образом рассчитывали проводимость церебральных сосудов ($CVC_{brain} = LSCI_{brain} / АД_{ср}$).

Дополнительно в конце эксперимента проводили окклюзионную функциональную пробу на

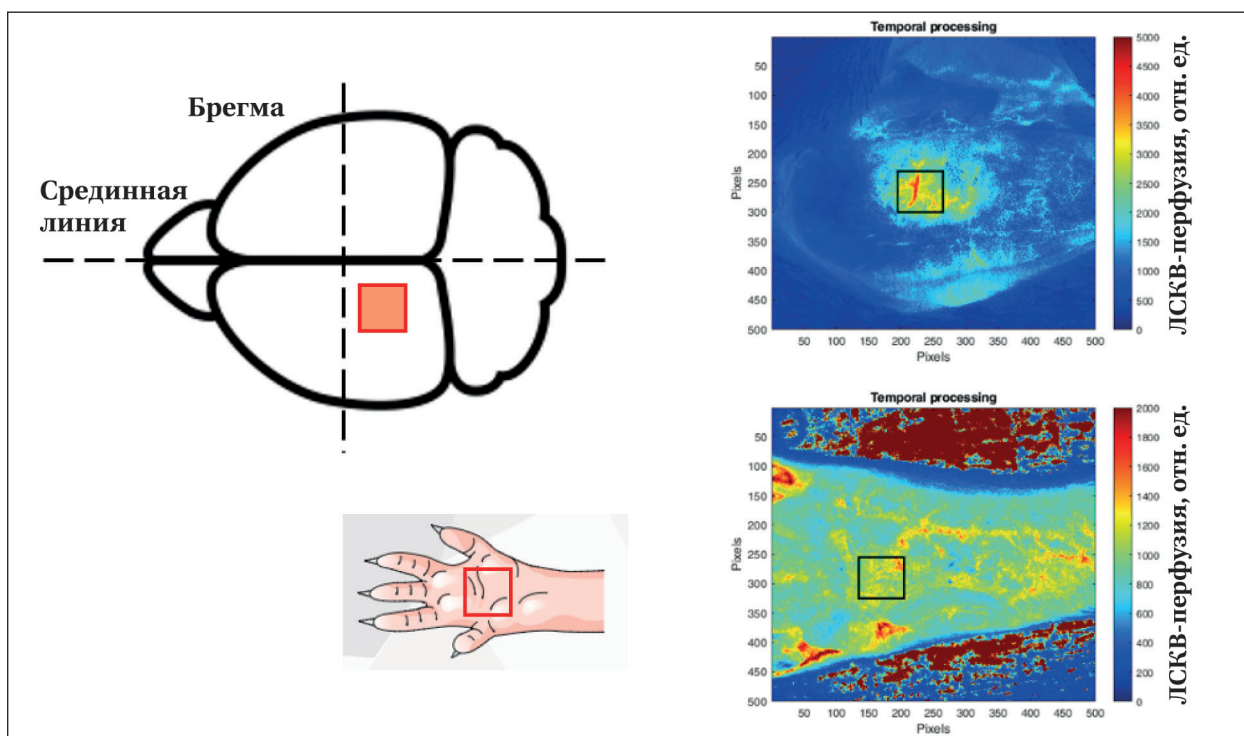


Рис 1. Анатомические области тела крысы, в которых оценивали микроциркуляцию методом лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ).

Примечание. Красные квадраты — участки поверхности органа, в которых измеряли перфузию. Справа приведены примеры картирования перфузии коры головного мозга и кожи задней лапы животного.

задней конечности крысы с последующей регистрацией постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ). Пневматическую манжету от прибора для неинвазивного измерения АД у грызунов «Систола» (Нейроботикс, Россия) помещали на уровне голени правой задней лапы крысы и подключали к anerоидному манометру. В течение 30 с регистрировали ЛСКВ-перфузию в покое, после чего манжету раздували до 200–220 мм рт. ст. и поддерживали это давление в ней еще в течение 30 с. Затем манжету быстро сдували и регистрировали ЛСКВ еще в течение 1 мин. Оценку параметров ПОРГ проводили в той же области кожи (подошвенная поверхность ступни), что и предшествующая регистрация ЛСКВ-перфузии. Рассчитывали следующие переменные ПОРГ:

- ЛСКВ-перфузия кожи в покое с надетой на конечность манжетой ($LSCI_{rest}$, пф. ед.);
- минимальные значения ЛСКВ-перфузии («биологический ноль») во время окклюзии ($LSCI_{occl}$, пф. ед.);
- пиковая реактивная гиперемия, т. е. максимальное значение ЛСКВ-перфузии в коже после сдувания манжеты ($LSCI_{max}$, пф. ед.);
- резерв микрососудистого кровотока ($LSCI_{max}/LSCI_{rest}$);
- показатель кожной сосудистой проводимости для пиковой гиперемии ($CVC_{max} = LSCI_{max}/AD_{cp}$, пф. ед./мм рт. ст.).

После завершения эксперимента выполняли эвтаназию животных путем внутриартериального введения лидокаина 2% 2,0 мл под общей анестезией

(Золетил 100 + ксилазин) с констатацией наступления смерти по данным ЭКГ.

Основные этапы (временные точки) эксперимента, в которых выполняли измерения:

1. Исходное состояние (Baseline) после анестезии, катетеризации артерии, краниотомии и периода стабилизации животного.
2. Кровопотеря 15% ОЦК (Blood Loss 15%). В промежутке между 1-м и 2-м отборами крови проводили регистрацию тех же физиологических параметров, что и в исходном состоянии (кроме КОС артериальной крови).
3. Кровопотеря 35% ОЦК (Blood Loss 35%). С 20-й по 30-ю мин постгеморрагического периода проводили регистрацию тех же физиологических и лабораторных параметров, что и в исходном состоянии.

Измерения параметров центрального, церебрального и кожного кровообращения (AD_{cp} , ЧСС, ЛСКВ-перфузия сенсомоторной коры головного мозга и кожи конечности) выполняли на всех этапах эксперимента, а оценку параметров КОС артериальной крови и ЭКГ только на этапах 1 и 3 (рис. 2). Окклюзионную пробу на конечности крысы проводили однократно в конце эксперимента (на этапе 3 после регистрации ЛСКВ-перфузии в коже и головном мозге). В группе ЛО кровопотери не было, но измерения выполняли в аналогичные временные периоды на всех этапах эксперимента.

Размер выборки рассчитали в программе StatMate 2.0 (GraphPad Software, USA) на основе результатов предварительной серии экспериментов с учетом значе-

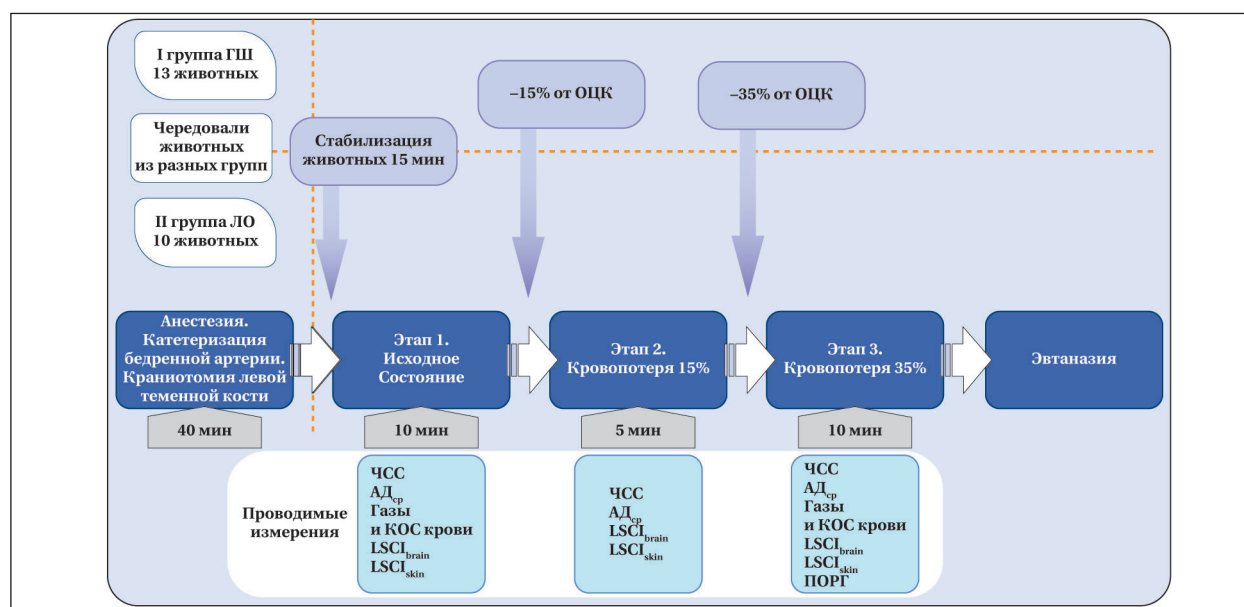


Рис. 2. Графическая схема эксперимента.

Примечание. В ходе выполнения экспериментов 2 животных из группы ЛО и 5 животных из группы ГШ исключили из исследования в соответствии с заранее установленными критериями исключения (тяжелые осложнения хирургических вмешательств, множество существенных отклонений от протокола исследования). Летальных исходов в обеих группах не было. Таким образом, в анализ включили 23 животных (ЛО, $n=10$, ГШ, $n=13$). ОЦК — расчетный объем циркулирующей крови; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД_{cp} — среднее артериальное давление; КОС — кислотно-основное состояние; LSCI_{brain} и LSCI_{skin} — перфузия коры головного мозга и кожи крысы, соответственно, измеренные методом лазерной спекл-контрастной визуализации (ЛСКВ); ПОРГ — постокклюзионная реактивная гиперемия.

ний вариабельности ($SD=287$ AU) показателя спекл-перфузии в коре головного мозга крысы, предполагаемой летальности в группе ГШ около 30% и мощности метода более 0,9. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft, США). Поскольку большинство исследуемых показателей имели распределение, отличное от нормального (на основании теста Шапиро–Уилка), для оценки значимости межгрупповых различий исследуемых показателей использовали критерий U Манна–Уитни, а для оценки изменения показателя внутри группы — критерий Фридмана (для попарных сравнений — критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони). Результаты представили в виде медианы и межквартильного размаха: Me [25%; 75%]. Для выявления корреляций между изучаемыми параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Уровень $p<0,05$ (двусторонний) считали статистически значимым.

Результаты

При посмертном (после эвтаназии) обследовании черепа животных область краниотомии была максимально истончена ($\leq 0,3$ мм), но не

перфорирована. Также ни у одного из включенных в анализ животных не было выявлено внутричерепных кровоизлияний и других признаков повреждения головного мозга.

В исходном состоянии (этап 1) группы животных не различались по исследуемым параметрам центрального и периферического кровообращения ($p>0,05$ в тесте Манна–Уитни, табл. 1), однако в группе ГШ общая доза анестетика тилетамин/золазепам была ниже, чем в группе ЛО (40 [30; 40] vs 53 [50; 55] мг/кг, соответственно, $p=0,01$), поскольку этим животным после индукции кровопотери требовалась меньшая доза препарата для поддержания одинаковой глубины анестезии.

После кровопотери в объеме 15% ОЦК (этап 2) в группе ГШ АДср снизилось на 26% относительно исходных значений и было статистически значимо ниже, чем в группе ЛО (рис. 3, а). ЧСС в группе ГШ снизилось на 16% относительно исходных значений, но различие групп по этому параметру не достигало статистической значимости (ГШ vs ЛО, $p=0,057$) (рис. 3, б).

Таблица 1. Параметры центрального и периферического кровообращения в исследуемых группах животных на этапе 1 (исходное состояние).

Параметры	Значение параметров в группах		p
	ГШ	ЛО	
АД _{ср} , мм рт. ст.	90 [79; 98]	94 [87; 95]	0,651
ЧСС, 1/мин	308 [289; 312]	303 [293; 325]	0,975
LSCI _{skin} , AU	1858 [1458; 2419]	1799 [1675; 1953]	0,976
LSCI _{brain} , AU	3407 [3066; 3618]	3657 [3291; 3878]	0,166
CVC _{skin} , AU/мм рт. ст.	20,3 [14,8; 25,9]	19,6 [18,3; 23,6]	0,917
CVC _{brain} , AU/мм рт. ст.	37 [29,6; 44,3]	41,3 [36,8; 41,4]	0,508

Примечание. АД_{ср} — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; LSCI_{skin} — лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ)-перфузия кожи; LSCI_{brain} — ЛСКВ-перфузия головного мозга; CVC_{skin} — кожная сосудистая проводимость; CVC_{brain} — церебральная сосудистая проводимость. Значения p при межгрупповом сравнении (тест Манна–Уитни).

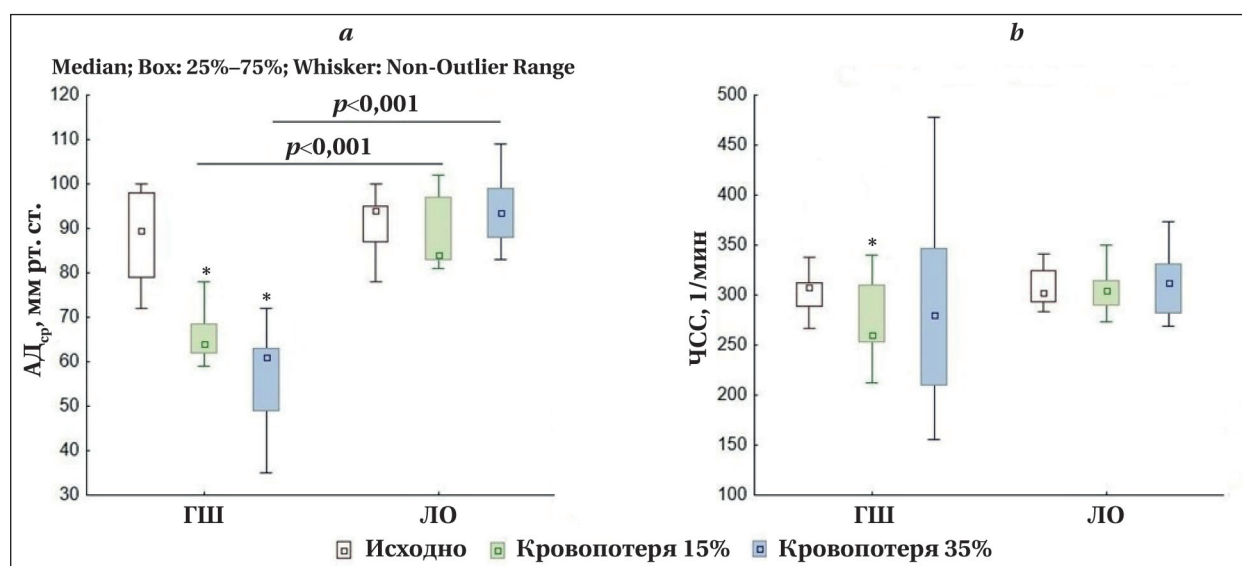


Рис. 3. Основные параметры центрального кровообращения у крыс на этапах исследования.

Примечание. Значения p при межгрупповом сравнении (тест Манна–Уитни). * — $p<0,05$ vs Исходно (тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони).

Показатель $LSCI_{skin}$ в группе ГШ снизился на 26% как относительно исходных значений в этой же группе, так и по сравнению с группой ЛО (рис. 4, *a*). $LSCI_{brain}$ в группе ГШ статистически значимо не менялась относительно этапа 1 ($p=0,345$), но была ниже по сравнению с группой ЛО на 9%, в которой ЛСКВ-перфузия головного мозга умеренного повышалась (на 7%) относительно исходных значений в этой же контрольной группе животных ($p=0,017$) (рис. 4, *b*). На этом фоне показатель кожной сосудистой проводимости (CVC_{skin}) не различался между группами ГШ и ЛО ($p=0,702$) и не менялся относительно исходных значений в группах (рис. 4, *c*). В то же время CVC_{brain} после кровопотери 15% ОЦК повышался на 43% относительно исходных значений в группе ГШ ($p=0,002$) и был статистически значимо выше, чем в группе ЛО (рис. 4, *d*).

После кровопотери в объеме 35% ОЦК (этап 3) в группе ГШ АДср снизилось на 32% относительно исходных значений и было существенно ниже, чем в группе ЛО (рис. 3, *a*). ЧСС на этом этапе статистически значимо не отличалось как от исходных значений ($p=0,046$ с учетом поправки Бонферрони), так и по сравнению с группой ЛО ($p=0,257$), но отметили повышенную вариабельность значений этого параметра в группе ГШ (рис. 3, *b*). Кожный кровоток ($LSCI_{skin}$) в группе ГШ снизился на 43% как относительно исходных значений в этой же группе ($p=0,001$), так и по сравнению с группой ЛО (рис. 4, *a*). Снижение мозгового кровотока ($LSCI_{brain}$) в группе ГШ относительно этапа 1 не достигло статистической значимости ($p=0,116$), но значения этого параметра в группе ГШ были ниже, чем в группе ЛО на 23% (рис. 4, *b*). CVC_{skin} в группе ГШ после

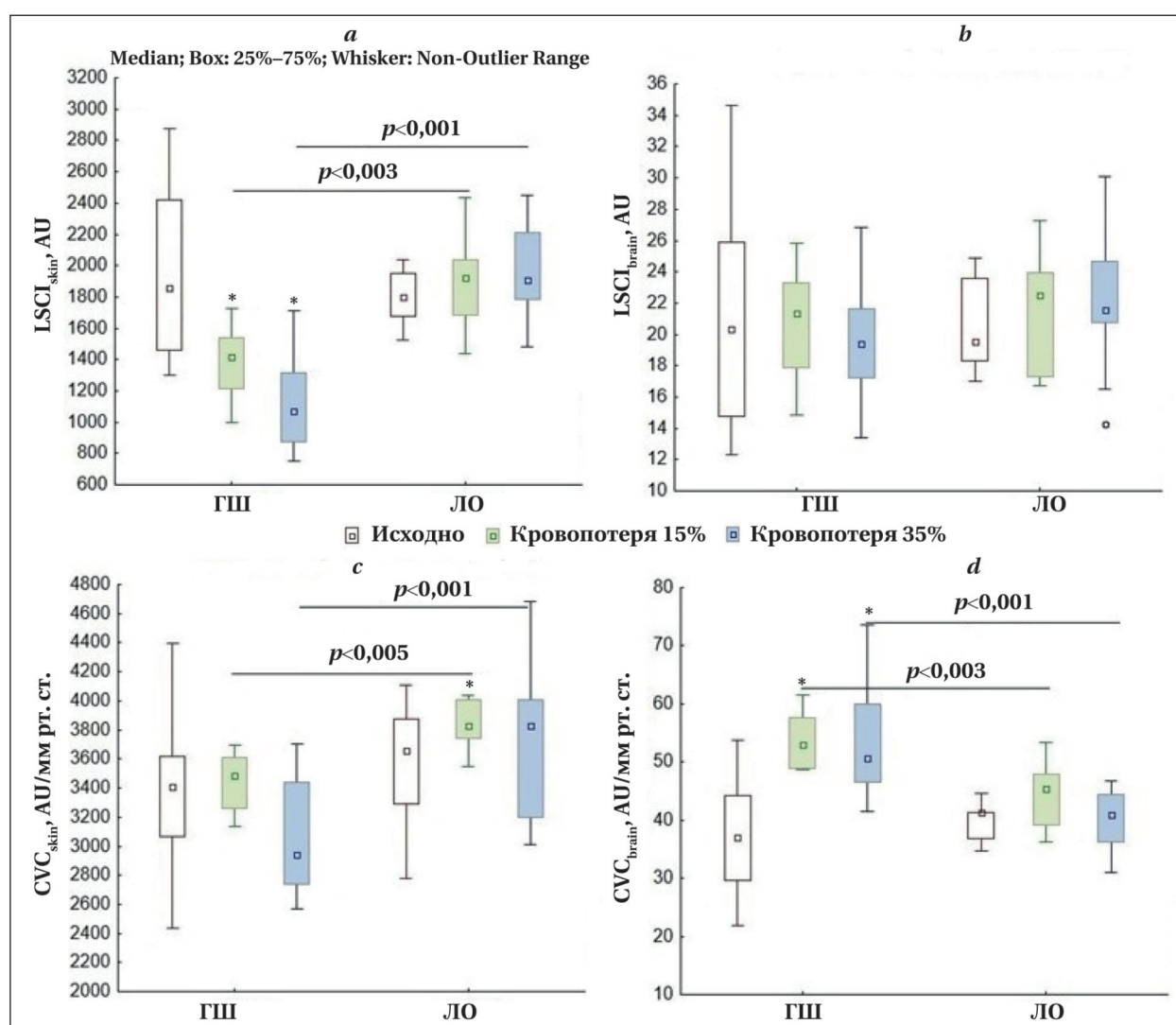


Рис. 4. Основные параметры кожного и мозгового кровообращения у крыс на этапах исследования.

Примечание. На рисунке представили динамика ЛСКВ-перфузии кожи (*a*), ЛСКВ-перфузии головного мозга (*b*), кожной сосудистой проводимости (*c*) и церебральной сосудистой проводимости (*d*) крысы в исходном состоянии, после острой кровопотери 15% ОЦК и через 30 мин после острой кровопотери 35% ОЦК. Значения p при межгрупповом сравнении (тест Манна-Уитни). * — $p < 0,05$ vs Исходно (тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони).

кровопотери 35% ОЦК статистически значимо не изменялась относительно исходных значений, и также, как и после небольшой кровопотери, не различалась между группами ГШ и ЛО ($p=0,257$) (рис. 4, с). В то же время SVC_{brain} после кровопотери 35% ОЦК оставался повышенным на 37% относительно исходных значений ($p=0,006$) и был статистически значимо выше, чем в группе ЛО (рис. 4, d).

Примеры спекл-перфузионных изображений кожи и головного мозга крысы, полученные в ходе эксперимента, привели на рис. 5.

Результаты измерения газового состава и КОС артериальной крови лабораторных животных представили в табл. 2.

В исходном состоянии группы несущественно различались только по значениям PaO_2 . Через 30 мин после кровопотери у животных группы ГШ в анализе газов и КОС артериальной крови отмечали изменения, характерные для геморрагического шока: метаболический лактат-ацидоз (гиперлактатемия, снижение показателей HCO_3^- и BE, снижение pH крови у ряда животных) с частичной дыхательной компенсацией (тенденция к гипокапнии в группе ГШ). Показатель оксигенации артериальной крови (PaO_2) в группе ГШ статистически значимо повышался на этапе 3 при сравнении с этапом 1 ($p=0,005$ в тесте Вилкоксона), но межгрупповых различий по значениям PaO_2 и SaO_2 на этапе 3 не выявили (табл. 2).

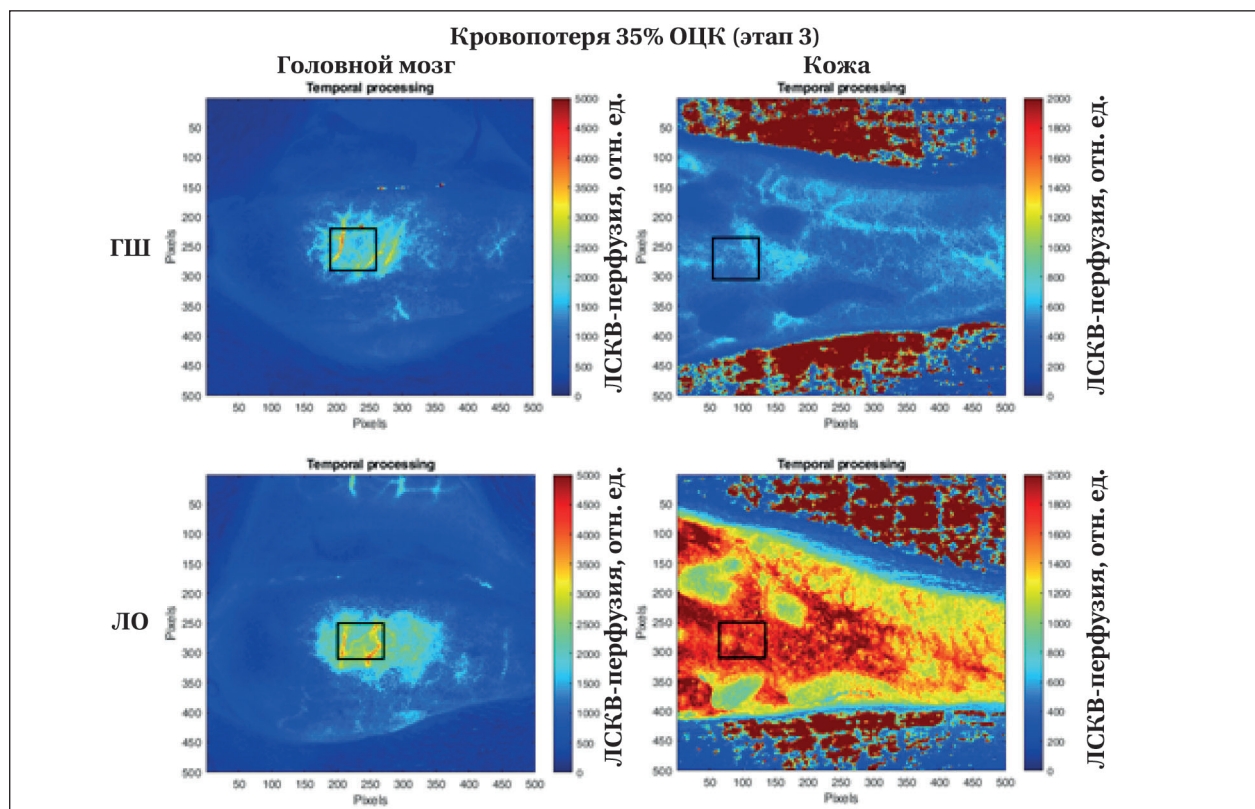


Рис. 5. Примеры спекл-перфузионных изображений головного мозга и кожи задней конечности крысы после кровопотери 35% ОЦК (группа ГШ сверху) и у контрольного животного (группа ЛО внизу) без кровопотери.

Таблица 2. Газовый состав и КОС артериальной крови крыс в исходном состоянии (этап 1) и через 30 мин после острой кровопотери 35% ОЦК (этап 3).

Параметр	Значения параметров в группах на этапах исследования					
	Этап 1 (исходное состояние)			Этап 3 (кровопотеря 35% ОЦК)		
	ГШ	ЛО	<i>p</i>	ГШ	ЛО	<i>p</i>
pH	7,40 [7,38; 7,45]	7,41 [7,41; 7,44]	0,257	7,38 [7,33; 7,40]	7,41 [7,39; 7,41]	0,131
$PaCO_2$, мм рт. ст.	36,3 [32,2; 38,3]	31,6 [28,6; 36,6]	0,208	27 [23,3; 30,1]	31,95 [29,2; 36,2]	0,021
PaO_2 , мм рт. ст.	75 [70; 80]	83,5 [78; 85]	0,042	88 [86; 90]	79 [77; 83]	0,057
BE, ммоль/л	-2 [-4; 0]	-2,5 [-4; -1]	0,648	-9 [-11; -6]	-3,5 [-6; -3]	0,006
HCO_3^- , ммоль/л	21,8 [20,1; 23,0]	20,75 [19,7; 23,0]	0,522	15,1 [12,8; 18,8]	20,4 [18,1; 21,8]	0,008
SaO_2 , %	95 [93; 96]	96,5 [96; 97]	0,67	97 [96; 97]	96 [95; 96]	0,148
Лактат, ммоль/л	1,92 [1,20; 2,25]	1,37 [1,21; 1,73]	0,410	3,18 [2,01; 4,49]	1,76 [1,65; 2,18]	0,008

Примечание. Полужирным шрифтом выделили значения $p < 0,05$ при сравнении между группами ГШ и ЛО (тест Манна-Уитни).

В конце этапа 3 у животных обеих групп измеряли параметры постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) в коже задней конечности после 30-и секундной окклюзии. Результаты анализа окклюзионной пробы представили на рис. 6.

Для выявления биологически значимых связей параметров микроциркуляции в коже с параметрами центрального и мозгового кровообращения провели корреляционный анализ. Поскольку на этапе 1 (baseline) группы животных не различались по исследуемым параметрам, корреляционный анализ на данном этапе выполнили для всей выборки ($n=23$). Выявленные статистически значимые корреляции представили на рис. 7.

Затем отдельно в группе ГШ провели корреляционный анализ биологически значимых связей между параметрами микроциркуляции в коже (в т. ч. параметрами ПОРГ) и параметрами

центрального и мозгового кровообращения на этапе 3, когда у животных развивался геморрагический шок (рис. 8).

Обсуждение

В данной работе исследовали связь изменений кожного кровообращения с мозговым и центральным кровообращением при умеренной (15% ОЦК) и тяжелой (35% ОЦК) острой кровопотере. При нарастании объема кровопотери у животных группы ГШ закономерно развивалась артериальная гипотензия. В то же время у животных этой группы повышалась вариабельность ЧСС с тенденцией к умеренной брадикардией на этапе 2. Известно, что тахикардия является нормальной компенсаторной реакцией организма на кровотечение [5, 6]. Отмечавшаяся в данной серии экспериментов тенденция к брадикардии объясняется особенностями экспериментальной модели геморрагического шока: использованием комбинированной анестезии и быстрым (в течение 2–3 мин) отбором крови на каждом из этапов исследования, т. е. большой скоростью кровотока. Оба этих фактора вызывают относительное преобладание парасимпатической иннервации сердца над симпатической, что отсрочивает развитие тахикардии при кровотечении [29].

При измерении ЛСКВ-перфузии в коже конечности и сенсомоторной коре головного мозга в постгеморрагическом периоде выявили закономерную динамику: прогрессирующее снижение перфузии кожи с относительной сохранностью микроциркуляции в головном мозге [7, 12]. Для получения дополнительной информации о механизмах снижения (или поддержания) тканевой перфузии при кровопотере был проведен расчет индексов кожной и церебральной сосудистой проводимости (CVC_{skin} и CVC_{brain}). CVC рассчитывается как отношение ЛСКВ-перфузии к уровню

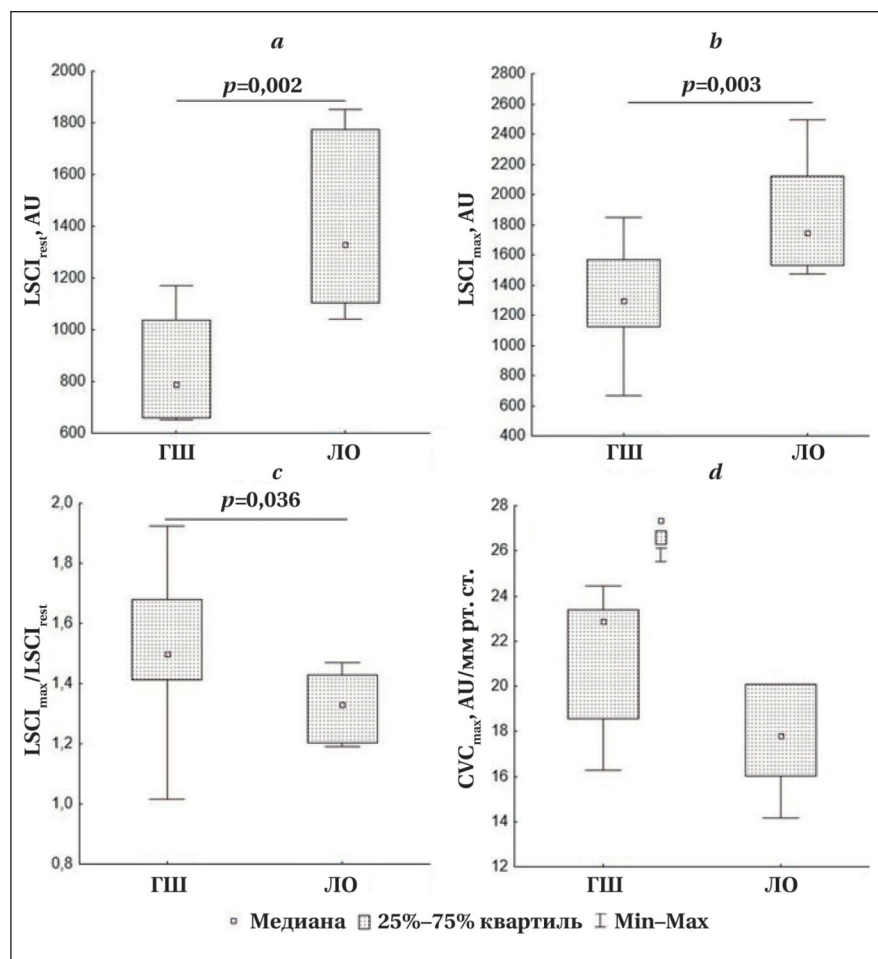


Рис. 6. Параметры постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) в коже задней конечности крыс после острой кровопотери 35% ОЦК (этап 3).

Примечание. *a* — ЛСКВ-перфузия кожи крысы в покое с надетой на конечность манжетой ($LSCI_{rest}$); *b* — максимальное значение ЛСКВ-перфузии после спуска давления в манжете ($LSCI_{max}$); AU — условные перфузионные единицы; *c* — резерв кожного микрососудистого кровотока ($LSCI_{max}/LSCI_{rest}$); *d* — показатель кожной сосудистой проводимости для максимальных значений ЛСКВ-перфузии (CVC_{max}).

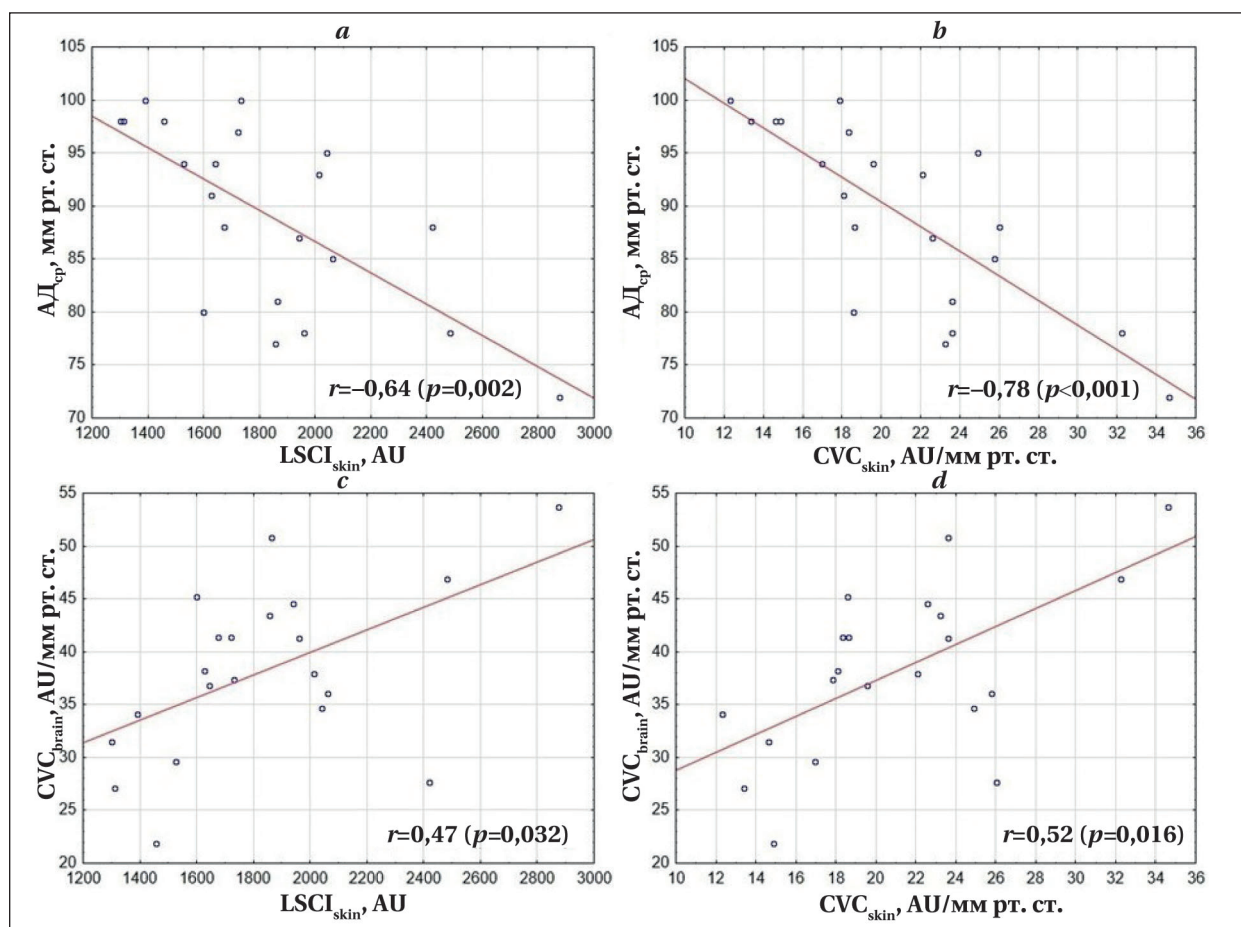


Рис. 7. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляцию параметров кожного кровообращения с параметрами центрального и церебрального кровообращения у крыс ($n=22$) на этапе 1 (до кровопотери).

Примечание. АД_{ср} — среднее артериальное давление, мм рт.ст.; LSCI_{skin} — ЛСКВ-перфузия кожи задней конечности крысы, AU; CVC_{skin} — кожная сосудистая проводимость, AU/мм рт.ст.; CVC_{brain} — церебральная сосудистая проводимость, AU/мм рт.ст. Для каждой диаграммы привели значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) с точным значением p . Одно животное группы ГШ исключили из анализа из-за артефактов измерения АД_{ср}.

АД_{ср} отражает тонус микрососудов в области измерения и часто используется в клинических исследованиях для стандартизации оценки перфузии кожи в нормальных и патологических условиях [30]. Анализ этого параметра показал, что поддержание церебральной микроциркуляции при кровопотере происходит за счет повышения CVC в головном мозге, что является закономерной реакцией на снижение церебрального перфузионного давления [10]. Однако, нами не найдено исследований, в которых индекс CVC, рассчитанный на основании значений именно ЛСКВ-перфузии, использовался бы для оценки ауторегуляции мозгового кровообращения при прогрессирующей кровопотере.

При кровопотере кожная сосудистая проводимость статистически значимо не изменялась, несмотря на прогрессирующую гипоперфузию кожи и другие признаки развивающегося геморрагического шока (гипотензия, метаболическая лактат-ацидоз). Этот результат несколько противоречит общепризнанной кон-

цепции «централизации кровообращения» при гиповолемии, происходящей за счет активации симпатической нервной системы и повышения тонуса сосудов кожи, скелетных мышц и органов брюшной полости [3, 6]. Тем не менее, важными факторами, определяющими реакцию периферического кровообращения на кровопотерю, являются также анестезия и температурный режим организма [4]. Использование комбинированной общей анестезии и поддержание в ходе экспериментов нормальной центральной температуры тела животных (с целью стандартизации модели) объясняют отсутствие вазоконстрикторного ответа в коже на кровопотерю. Кроме того, так же как и в случае с относительной брадикардией, отсутствие периферического вазоконстрикторного ответа на тяжелую кровопотерю (более 30% ОЦК) может быть обусловлено фазным ингибированием симпатических влияний на сосуды и разобщением барорефлексо-опосредованной регуляции АД [31]. Подтверждением этому является изменение харак-

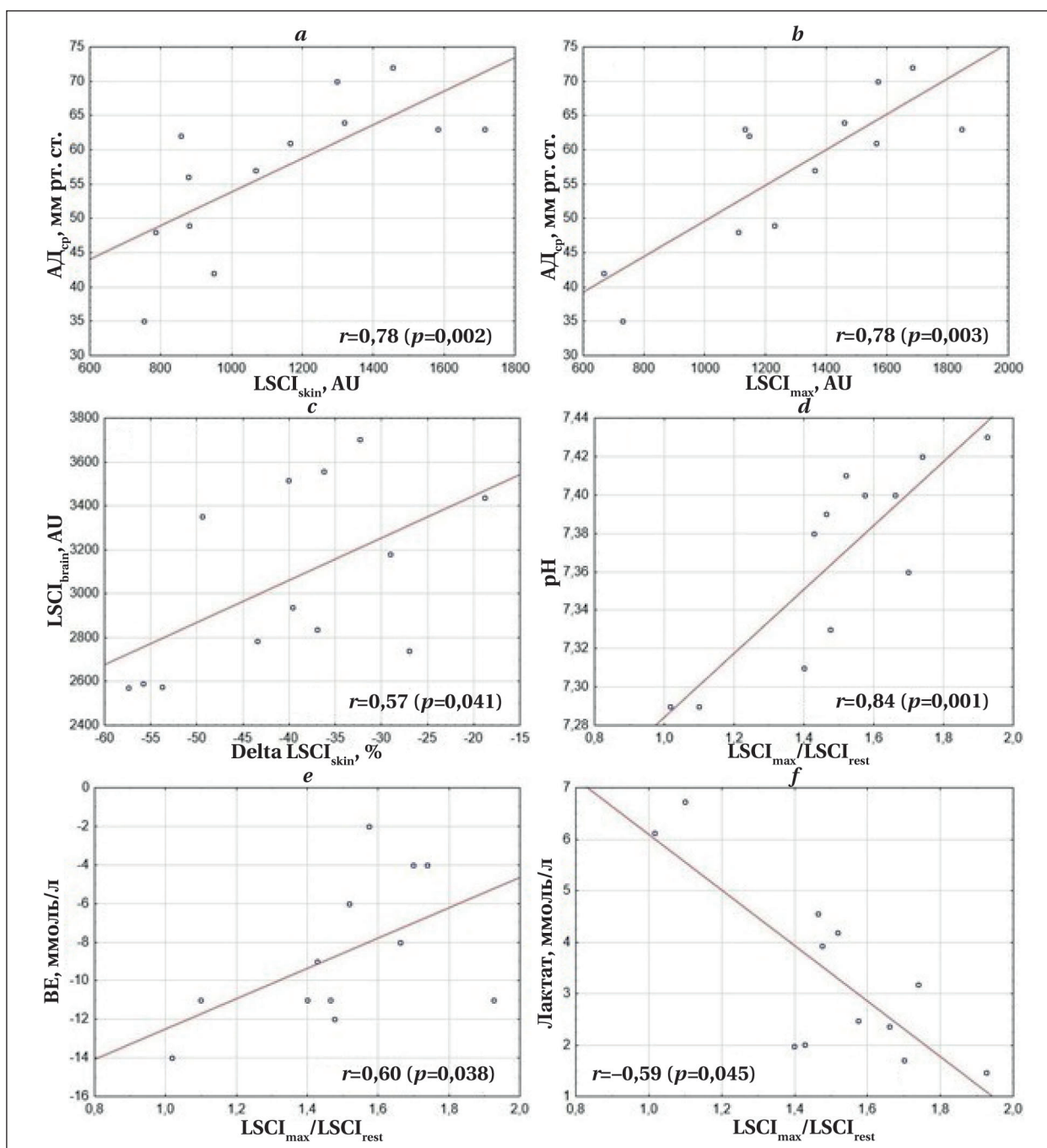


Рис. 8. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляцию параметров кожного кровообращения с параметрами центрального и церебрального кровообращения у крыс группы ГШ ($n=12$) на этапе 3 (после кровопотери 35% ОЦК). **Примечание.** AD_{cp} — среднее артериальное давление; $LSCI_{skin}$ — ЛСКВ-перфузия кожи задней конечности крысы, AU; $LSCI_{brain}$ — ЛСКВ-перфузия коры головного мозга крысы, AU; $\Delta LSCI_{skin}$ — относительное снижение ЛСКВ-перфузии кожи задней конечности крысы после кровопотери 35% ОЦК, % по сравнению с исходным состоянием; $LSCI_{max}$ — максимальное значение ЛСКВ-перфузии кожи задней конечности крысы после спуска давления в манжете при окклюзионной пробе, AU; $LSCI_{max}/LSCI_{rest}$ — резерв кожного микрососудистого кровотока, рассчитанный как отношение $LSCI_{max}$ к ЛСКВ-перфузии кожи до создания сосудистой окклюзии ($LSCI_{rest}$); BE и Лактат — дефицит оснований и концентрация лактата в артериальной крови крыс, соответственно, ммоль/л. Для каждой диаграммы привели значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) с точным значением p . Одно животное группы ГШ исключили из анализа из-за артефактов измерения AD_{cp} .

тера корреляции между параметрами $LSCI_{skin}$ и AD_{cp} от средней отрицательной ($r=-0,64$) на этапе 1 до сильно положительной ($r=0,78$) на этапе 3. Сильная корреляция между CVC_{skin}

и AD_{cp} ($r=0,78$), выявленная на этапе 1, исчезла после развития геморрагического шока.

Корреляционный анализ выявил также другие биологически (и, потенциально, клини-

чески) значимые связи между параметрами кожного и церебрального кровообращения. Так, на этапе 1 обнаружена средняя положительная ($r=0,52$) корреляция между параметрами CVC_{skin} и CVC_{brain} , а на этапе 3 в группе животных с геморрагическим шоком значения церебральной перфузии определялись, в том числе, степенью снижения кожной перфузии ($r=0,57$) — чем больше снижалась перфузия кожи, тем ниже были значения мозгового кровотока. Эти данные указывают на потенциальную диагностическую значимость параметров кожной микроциркуляции для оценки тяжести, например, интраоперационной кровопотери, когда пациент находится под общей анестезией и намеренно избегается спонтанная гипотермия.

В данном исследовании для дополнительной оценки кожной микроциркуляции использовали окклюзионную пробу с последующим анализом параметров PORH. При геморрагическом шоке на фоне уже существующей гипоперфузии кожи выявили снижение пиковой реактивной гиперемии и небольшое повышение резерва микрососудистого кровотока. Эти результаты хорошо согласуются с более ранней экспериментальной работой [32], в которой для оценки PORH в коже крыс при кровопотере применялся метод ЛДФ, а время окклюзии составляло 3 мин (а не 30 с), а также с клиническим исследованием, в котором у пациентов с тяжелой кровопотерей выраженность PORH была резко снижена по данным инфракрасной термографии пальцев руки [16]. Однако, в исследовании [32] при геморрагическом шоке отмечалось также увеличение пиковой сосудистой проводимости (CVC_{max}) при окклюзионной пробе. В нашем исследовании увеличение этого параметра PORH по сравнению с контрольной группой животных не достигало статистической значимости.

Интересно, что при проведении корреляционного анализа была выявлена положительная связь резерва кожного микрососудистого кровотока (параметр $LSCI_{max}/LSCI_{rest}$) с pH ($r=0,84$) и дефицитом оснований ($r=0,6$) артериальной крови, а также отрицательная связь с уровнем лактата крови ($r=-0,59$). Эти взаимосвязи возникали только при развитии ГШ. Таким образом, низкие значения резерва микрососудистого кровотока при кровопотере указывают на развитие декомпенсированного лактат-ацидоза, что в определенных обстоятельствах может иметь диагностическое значение.

Данное исследование имеет несколько ограничений. В ходе эксперимента не было возможности измерить сердечный выброс и общее

периферическое сосудистое сопротивление — важнейшие интегральные параметры центрального кровообращения, учет которых дополнил бы понимание причинно-следственных отношений между изменениями центрального и периферического кровообращения. Также используемый метод ЛСКВ хоть и измеряет перфузию органа на достаточно большой площади его поверхности и хорошо отражает относительные изменения перфузии, тем не менее, измеряет ее только в поверхностных слоях органа (не более 0,5–1 мм), что не позволяет судить об изменениях регионарного кровообращения в более глубоких тканях.

Перспективными направлениями дальнейших исследований в этой области являются дополнительная валидация исследованных параметров кожного кровообращения, не только как диагностических маркеров нарушения кровообращения во внутренних органах при геморрагическом и других видах шока, но и как прогностических маркеров исхода шока и эффективности различных вариантов интенсивной терапии.

Заключение

В условиях общей анестезии и нормотермии острая кровопотеря приводит к прогрессирующей гипоперфузии кожи и лишь незначительному изменению перфузии сенсомоторной коры головного мозга. Эти изменения сопровождаются стойким повышением церебральной сосудистой проводимости без компенсаторных реакций кожной сосудистой проводимости на кровопотерю. При ГШ снижается амплитуда постокклюзионной реактивной гиперемии в коже. До кровопотери обнаружили положительную корреляцию средней силы параметров кожной микроциркуляции (ЛСКВ-перфузия и кожная сосудистая проводимость) с церебральной сосудистой проводимостью. При геморрагическом шоке ЛСКВ-перфузия коры головного мозга коррелирует с выраженностью гипоперфузии кожи ($r=0,57$; $p=0,041$), а резерв кожного микрососудистого кровотока имеет сильную положительную корреляцию с pH артериальной крови ($r=0,84$; $p=0,001$).

Таким образом, на основе выявленных патофизиологических закономерностей, отдельные параметры кожной микроциркуляции могут рассматриваться как перспективные диагностические маркеры нарушений центрального и церебрального кровообращения при прогрессирующей кровопотере и геморрагическом шоке. Однако, необходима их дальнейшая валидация.

Литература

- Cannon J. W. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1852–1853. DOI: 10.1056/NEJMc1802361. PMID: 29742379
- Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (Обзор, Часть II). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (5): 65–94. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (Review, Part II). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya* 2016; 12 (5): 65–94. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94.
- Григорьев Е. В., Лебединский К. М., Щеголев А. В., Бобовник С. В., Буланов А. Ю., Заболотских И. Б., Синьков С. В., с соавт. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (1): 5–24. Grigoriev E. V., Lebedinsky K. M., Shchegolev A. V., Bobovnik S. V., Bulanov A. Yu., Zabolotskikh I. B., Sinkov S. V., et al. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults (clinical guidelines). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziology i Reanimatologiya.* 2020; (1): 5–24. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20200115.
- Filho I. T. Hemorrhagic shock and the microvasculature. *Compr Physiol.* 2017; 8 (1): 61–101. DOI: 10.1002/cphy.c170006. PMID: 29357125.
- Harrois A., Tanaka S., Duranseau J. The microcirculation in hemorrhagic shock. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2013: 277–289. DOI: 10.1007/978-3-642-35109-9_22.
- Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (Обзор, Часть I). *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 66–89. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (Review, Part I). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya* 2016; 12 (2): 66–89. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89.
- Wan Z., Sun S., Ristagno G., Weil M. H., Tang W. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2010; 38 (3): 928–932. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cd100c. PMID: 20068466.
- Cavus E., Meybohm P., Doerges V., Hugo H. H., Steinfath M., Nordstroem J., Scholz J., et al. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study. *Resuscitation.* 2009; 80 (5): 567–572. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.01.013. PMID: 19217706.
- Рева В. А., Самакаева А. Р., Шелухин Д. А., Орлов С. В., Потемкин В. Д., Булгин Д. В., Грачева Г. Ю., с соавт. Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах). *Общая реаниматология.* 2025; 21 (1): 62–74. Reva V. A., Samakaeva A. R., Shelukhin D. A., Orlov S. V., Potemkin V. D., Bulgin D. V., Gracheva G. Y., et al. Emergency ultra-deep hypothermia in cardiac arrest induced by blood loss (experimental study on nonhuman primates). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2025; 21 (1): 62–74. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-1-62-74.
- Rickards C. A. Cerebral blood-flow regulation during hemorrhage. *Compr Physiol.* 2015; 5 (4): 1585–1621. DOI: 10.1002/cphy.c140058. PMID: 26426461.
- Tonnesen J., Pryds A., Larsen E. H., Paulson O. B., Hauerberg J., Knudsen G. M. Laser doppler flowmetry is valid for measurement of cerebral blood flow autoregulation lower limit in rats. *Exp Physiol.* 2005; 90 (3): 349–355. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.029512. PMID: 15653714.
- Рыжков И. А., Заржецкий Ю. В., Новодержкина И. С. Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (6): 18–27. Ryzhkov I. A., Zarzhetsky Yu. V., Novoderzhkina I. S. Comparative aspects of the regulation of cutaneous and cerebral microcirculation during acute blood loss. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2017; 13 (6): 18–27. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-18-27.
- Cracowski J., Roustit M. Current methods to assess human cutaneous blood flow: an updated focus on laser-based-techniques. *Microcirculation.* 2016; 23 (5): 337–44. DOI: 10.1111/micc.12257. PMID: 26607042.
- Потапова Е. В., Михайлова М. А., Королева А. К., Ставцев Д. Д., Дремин В. В., Дунаев А. В., Якушкина Н. Ю., с соавт. Мультипараметрический подход к оценке кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза). *Физиол человека.* 2021; 47 (6): 33–42. Potapova E. V., Mikhailova M. A., Koroleva A. K., Stavtsev D. D., Dremmin V. B., Dunaev A. V., Yakushkina N. Y., et al. A multiparametric approach to assessing skin microcirculation in dermatological patients (using psoriasis as an example). *Human physiology = Physiologiya Cheloveka.* 2021; 47 (6): 33–42. (in Russ.). DOI: 10.31857/S013116462105009X.
- Holowatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105 (1): 370–372. DOI: 10.1152/japplphysiol.00858.2007. PMID: 17932300.
- Ураков А. Л., Касаткин А. А., Уракова Н. А., Деметьев В. Б. Инфракрасная термография пальцев рук человека как метод оценки адаптации регионарного кровообращения к кровопотере. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016; 15 (3): 24–29. Urakov A. L., Kasatkin A. A., Urakova N. A., Dement'ev V. B. Infrared thermography of human fingers as a method for assessing regional circulation adaptation to blood loss. *Regional Blood Circulation and Microcirculation = Regionarnoye Krovoo-brashcheniye i Mikrociirkulyatsiya.* 2016; 15 (3): 24–29. (in Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2016-15-3-24-29.
- Танканг А. В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018; 17 (3): 33–41. Tankanag A. V. Wavelet analysis methods in the comprehensive study approach of skin microhemodynamics as a cardiovascular unit. *Regional Blood Circulation and Microcirculation = Regionarnoye Krovoo-brashcheniye i Mikrociirkulyatsiya.* 2018; 17 (3): 33–41. (in Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-33-41.
- Остапченко Д. А., Гутников А. И., Давыдова Л. А. Современные подходы к терапии травматического шока (обзор). *Общая реаниматология.* 2021; 17 (4): 65–76. Ostapchenko D. A., Gutnikov A. I., Davydova L. A. Current approaches to the treatment of traumatic shock (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (4): 65–76. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-65-76.
- Kerger H., Waschke K. E., Ackern K. V., Tsai A. G., Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1999; 276 (6): H2035–43. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.6.H2035. PMID: 10362685.
- González R., Urbano J., López J., Solana M. J., Botrán M., García A., Fernández S. N., et al. Microcirculatory alterations during haemorrhagic shock and after resuscitation in a paediatric animal model. *Injury.* 2016; 47 (2): 335–341. DOI: 10.1016/j.injury.2015.10.075. PMID: 26612478.
- Tachon G., Harrois A., Tanaka S., Kato H., Huet O., Pottecher J., Vicaute E., et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014; 42 (6): 1433–1441. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000223. PMID: 24561562.
- Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей). М: Книжный дом «ЛИБРИКОМ»; 2013: 496. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Functional diagnostics of microcirculatory and tissue systems: Fluctuations, information, non-linearity (A manual for doctors). Moscow: LIBRIKOM Book House; 2013. 496. (in Russ.).
- Dunn A. K. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow. *Ann Biomed Eng.* 2012; 40 (2): 367–377. DOI: 10.1007/s10439-011-0469-0. PMID: 22109805.
- Piavchenko G., Kozlov I., Dremmin V., Stavtsev D., Seryogina E., Kandurova K., Shupletsov V., et al. Impairments of cerebral blood flow microcirculation in rats brought on by cardiac cessation and respiratory arrest. *J Biophotonics.* 2021; 14 (12): e202100216. DOI: 10.1002/jbpo.202100216. PMID: 34534405.
- Golubova N., Potapova E., Seryogina E., Dremmin V. Time-frequency analysis of laser speckle contrast for transcranial assessment of cerebral blood flow. *Biomedical Signal Processing and Control.* 2023; 85: 104969. DOI: 10.1016/j.bspc.2023.104969.
- Ziebart A., Möllmann C., Garcia-Bardon A., Kamuf J., Schäfer M., Thomas R., Hartmann E. K. Effect of gelatin-polysuccinat on cerebral oxygenation and microcirculation in a porcine haemorrhagic shock model. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018; 26 (1): 15. DOI: 10.1186/s13049-018-0477-2. PMID: 29426350.

27. Golubova N., Ryzhkov I., Lapin K., Seryogina E., Dunaev A., Dremir V., Potapova E. Effect of thinned-skull cranial window on monitoring cerebral blood flow using laser speckle contrast imaging. *IEEE J Select Topics Quantum Electron.* 2025; 31 (4): 1–8. DOI: 10.1109/JSTQE.2025.3533950
28. Vishwanathan K., Chhajwani S., Gupta A., Vaishya R. Evaluation and management of haemorrhagic shock in polytrauma: clinical practice guidelines. *J Clin Orthop Trauma.* 2020; 13: 106–15. DOI: 10.1016/j.jcot.2020.12.003. PMID: 33680808.
29. Secher N. H., Van Lieshout J. J. Heart rate during haemorrhage: time for reappraisal. *J Physiol.* 2010; 588 (Pt 1): 19. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.184499. PMID: 20045902.
30. Tew G. A., Klonizakis M., Crank H., Briers J. D., Hodges G. J. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011; 82 (3): 326–32. DOI: 10.1016/j.mvr.2011.07.007. PMID: 21803051.
31. Schadt J. C., Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol.* 1991; 260 (2 Pt 2): H305–18. DOI: 10.1152/ajpheart.1991.260.2.H305. PMID: 1671735.
32. Dubensky A., Ryzhkov I., Tsokolaeva Z., Lapin K., Kalabushev S., Varnakova L., Dolgikh V. Post-occlusive reactive hyperemia variables can be used to diagnose vascular dysfunction in hemorrhagic shock. *Microvasc Res.* 2024; 152: 104647. DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104647. PMID: 38092223.

Поступила 11.03.2025

Принята 22.04.2024

Принята в печать 23.04.2025