

УДК 612.339

МОНИТОРИНГ АНГИО- И ЛИМФОЦИРКУЛЯЦИИ В ТОНКОЙ КИШКЕ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

М.С. Балеев¹, Е.Б. Киселева¹, Л.А. Матвеев², М.Г. Рябков¹

¹ НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН), г. Нижний Новгород, Россия

Научный руководитель – д.м.н., доцент М.Г. Рябков

Резюме

Изменение микроциркуляции кишки в остром периоде спинальной травмы сопряжено с нарушением метаболизма в ней. Данные патологические проявления связаны с возникающими явлениями спинального шока, нейрогуморальной дисрегуляции; внутрикишечной и внутрибрюшной гипертензией; сменой кишечной микрофлоры [2, 4, 8]. Патоморфологические изменения в стенке кишки происходят в течение первых 20 суток после травмы и в дальнейшем усугубляют хронические мальдигестию, мальабсорбцию, кишечную дискинезию у пациентов с травматической болезнью спинного мозга [3, 4]. Своевременная доставка лекарственных препаратов и питательных веществ к тканям позволит снизить риски хирургических посттравматических осложнений в отдаленном периоде травматической болезни у данной категории пациентов.

Ключевые слова. Травматическая болезнь спинного мозга, лимфатическая система, кровеносная система, оптическая когерентная томография.

Цель исследования. Изучить нарушения интрамурального кровотока и лимфооттока тонкой кишки при острой травме симпатической нервной системы в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на лабораторных животных – кроликах (n=14). Травму симпатической нервной системы моделировали острым полным пересечением спинальных ганглиев из-за брюшинного пространства на уровне Th₁₀-L₅ позвонков. Кровоток и лимфоотток оценивали *in vivo* с помощью технологии оптической когерентной томографии в режимах ангиографии и лимфографии.

Результаты. Острый период травмы спинного мозга сопровождается изменением микрокровотока в стенке тонкой кишки. Зафиксировано статистически значимое снижение показателя общей длины сосудистого русла, доли площади перфузируемых сосудов, уменьшение количества и диаметра визуализируемых лимфатических сосудов.

Заключение. Впервые в эксперименте *in vivo* показано, что острый период спинальной травмы сопровождается нарушением ангио- и лимфооттока в тканях тонкой кишки.

MONITORING OF ANGIO- AND LYMPHOCIRCULATION IN THE SMALL INTESTINE IN THE ACUTE PERIOD OF SPINAL INJURY USING MULTIMODAL OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

M.S. Baleev¹, E.B. Kiseleva¹, L.A. Matveev², M.G. Ryabkov¹

¹ Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Institute of Applied Physics of the RAS, Nizhny Novgorod, Russia
Supervisor – D M, Associate Professor M.G. Ryabkov

Summary

Changes in intestinal microcirculation in the acute period of spinal injury are associated with impaired metabolism in it. These pathological manifestations are associated with the emerging phenomena of spinal shock, neurohumoral dysregulation; intra-intestinal and intra-abdominal hypertension; change of intestinal microflora [2, 4, 8]. Pathological changes in the intestinal wall occur during the first 20 days after injury and further exacerbate chronic maldigestion, malabsorption, and intestinal dyskinesia in patients with traumatic spinal cord disease [3, 4]. Timely delivery of drugs and nutrients to tissues will reduce the risk of surgical post-traumatic complications in the long-term period of traumatic disease in this cohort of patients.

Keywords. Traumatic disease of the spinal cord, lymphatic system, circulatory system, optical coherence tomography.

Purpose of the study. To study violations of intramural blood flow and lymphatic drainage of the small intestine in acute trauma of the sympathetic nervous system in the experiment.

Materials and methods. The experiment was carried out on laboratory animals - rabbits (n=14). Trauma to the sympathetic nervous system was simulated by acute complete intersection of the spinal ganglia due to the peritoneal space at the level of Th10-L5 vertebrae. Blood flow and lymph flow were assessed in vivo using optical coherence tomography technology in angiography and lymphography modes.

Results. The acute period of spinal cord injury is accompanied by a change in the microcirculation in the wall of the small intestine. A statistically significant decrease in the total length of the vascular bed, the proportion of the area of perfused vessels, a decrease in the number and diameter of visualized lymphatic vessels was recorded.

Conclusion. For the first time in an in vivo experiment, it has been shown that the acute period of spinal injury is accompanied by impaired angio and lymphatic outflow in the tissues of the small intestine.

Введение. Травматическая болезнь спинного мозга (ТБСМ) – комплекс изменений, наступающих после острого повреждения вещества спинного мозга или его сосудов, оболочек и корешков, что сопровождается реологическими и ликвородинамическими расстройствами и приводит к частичному или полному нарушению проводимости по спинному мозгу и его корешкам [4]. Однако клиническая картина ТБСМ определяется не только непосредственным повреждением ткани центральной нервной системы, но и нарушениями в других органах и системах [4, 6, 9]. Так известно, что острый период спинальной травмы сопровождается повреждением иннервации и дисциркуляторными нарушениями в кишечнике у 37-63 % больных [2]. После повреждения нервной регуляции тонуса мышц и кровеносных сосудов кишки [12, 13] у пациентов с данной патологией особую значимость приобретает сохранение транспортной, пищеварительной, иммуномодулирующей функции лимфатической системы кишечника. Функционирующая кровеносная и лимфатическая система является одним из путей доставки лекарственных средств, а поврежденная резко повышает риск инвазии патогенной микрофлоры в системный кровоток пострадавшего [9]. Исследования морфологических, иммунологических параметров лимфоидной ткани кишки при ТБСМ очень активны [13, 16], однако, данные об интрамуральной лимфодинамике в остром периоде течения болезни остаются скудными из-за сложности объективной оценки состояния лимфатических сосудов in vivo.

Цель. Изучить нарушения интрамурального кровотока и лимфооттока тонкой кишки при острой травме симпатической нервной системы в эксперименте.

Материал и методы. Для решения поставленной цели в эксперименте на лабораторных животных (кролики, n=14) выполнена деиннервация тонкой кишки из левостороннего забрюшинного доступа к симпатическим ганглиям спинного мозга на уровне Th₁₀-L₂ с последующей их резекцией [17]. По данным оптической когерентной томографии в режиме ангиографии и лимфографии (ОКА и ОКЛ) в течение 6 часов оценивали кровообращение в тонкой кишке до и после травмы. Вычисляли долю площади

перфузируемых сосудов («А»,%), их суммарную длину («L»,мкм). ОКА и ОКЛ – мультимодальной метод исследования, основанный на интерферометрии волн в инфракрасном диапазоне с измерением соответствующей задержки и построении на этих данных объемного изображения в режиме реального времени на глубину 2 мм со скоростью сканирования 20000 А-сканов в секунду, что позволяет получать объемные ОКТ изображения размером 2,4x2,4x1,35 мм (ширина x длина x глубина) за 26 сек. Продольное разрешение при этом составляет 10 мкм, разрешение по глубине 15 мкм. Отнесение областей изображений к лимфе проводилось на основе алгоритма, количественно анализирующего коэффициент затухания сигнала в предположении, что лимфа не рассеивает и не поглощает свет в инфракрасном диапазоне [16]. Данные ОКТ получены контактным способом со стороны серозной оболочки тонкой кишки [5]. Таким образом, интраоперационная ОКА и ОКЛ, выполненная транссерозным доступом, позволяет верифицировать серозный, мышечный слои кишки и сосуды, локализованные в них [5, 16]. Количественные данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, для их сравнения использовали критерий Манна-Уитни.

Результаты. Параметры ОКА-изображений, которые были получены на интактной кишке, приняли за нормальные. Показатель общей длины сосудистого русла («L») в интактной кишке составил 3943,5 [3352,5; 4249,5] мкм. На ОКА-изображениях интактной кишки визуализировались многочисленные кровеносные сосуды разных диаметров: крупные парные сосуды (с большим диаметром – вена, с меньшим – артерия). Сеть микрососудов равномерно распределена по изображению. После травмы симпатической нервной системы произошло уменьшение «L» в сравнении с интактной кишкой до 2983 [2655,5; 3925,5] мкм ($p=0,004$). Еще более выраженное снижение относительно исходного показателя 38,3 [33,9; 40]%, наблюдалось по параметру «А» (доля площади ангиограммы, занимаемая функционирующими микрососудами). После симпатэктомии проявлялось снижение «А» до 26,7% ($p=0,003$). Реакцией лимфоциркуляции кишки в ответ на ее симпатическую деиннервацию является визуально наблюдаемое уменьшение количества и диаметра визуализируемых лимфатических сосудов, а также снижение рассчитанной по ОКЛ-изображениям средней плотности отнесенных к лимфе областей. На ОКЛ-изображениях интактной кишки (до ее деиннервации) визуализировались многочисленные лимфатические сосуды разных диаметров, как правило, идущие рядом с кровеносными сосудами и также имеющие форму сосудов (вытянутые, извивающиеся). Показатель средней плотности, отнесенных к лимфе областей в интактной кишке, составил 2,29 [2,04; 2,73]%. При этом максимальное зафиксированное значение составило 10%; столь аномально высокое значение может быть связано как с возникновением отека, так и с возникновением артефактов во время измерений. После травмы симпатической нервной системы выявлено уменьшение количества и толщины, визуализируемых на ОКТ-изображениях лимфатических сосудов; снижение плотности лимфатических сосудов в сравнении с интактной кишкой до 1,5 [1,12; 1,84] ($p=0,050$). Гистологическое исследование тонкой кишки подтверждает наличие признаков ишемии и острых дисциркуляторных расстройств, распространяющихся на всю толщину стенки кишки.

Обсуждение. Полученные результаты отчасти подтверждают результаты современных исследователей, отчасти открывают новые фундаментальные вопросы в клинически значимой области. Ранее было установлено, что травма брюшной стенки, открытый живот [3] и перисосудистая симпатэктомия на кожно-жировых лоскутах [1] сопровождаются спастической реакцией микрососудов. При этом ожидаемой «естественной реакцией» на симпатэктомию является расширение русла перфузируемых микрососудов. Возможно, механизм спазма интрамуральных микрососудов тонкой кишки в остром периоде после травматической симпатической деиннервации основан на патологической реакции интрамуральных нервных сплетений. Кроме того, также установлено, что спинальная травма сопровождается дисфункцией лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT) [8, 15], с транслокацией микроорганизмов по лимфатическим путям [7, 9, 10] в остром периоде

травмы. Полученные нами результаты показали, что эти изменения происходят на фоне спазма интрамуральных кровеносных и лимфатических сосудов и временного, но существенного подавления ангио- и лимфодинамики. Выявленные функциональные закономерности в перестройке ангио- и лимфоциркуляции целесообразно учитывать при разработке стратегии по устранению системных патологических состояний, возникших в ответ на спинальную травму [6, 8, 10, 19].

Выводы. Симпатическая деиннервация тонкой кишки, в остром периоде сопровождается уменьшением общей протяженности сосудов и сокращением площади интрамуральных перфузируемых сосудов. Дисфункция лимфатической системы кишки проявляется уменьшением общей плотности лимфатических сосудов во всех слоях кишечной стенки. Выявленные с помощью ОКТ изменения подтверждают целесообразность ранней стимуляции ангио- и лимфоциркуляции в этой группе пациентов для предотвращения системных вторичных осложнений.

Список литературы

1. Байтингер, В. Ф. Реперфузионный синдром: сосудистые проявления в кожно-фасциальных лоскутах // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2021. – (№ 2). – С. 40–47.
2. Иванова, Е.Ю. Нутритивная и кишечная недостаточность при осложненной травме шейного отдела позвоночника // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – (№ 2). – С. 13–24.
3. Лукоянычев, Е. Е. Спланхническое гемомикроциркуляторное русло в условиях операций на брюшной полости // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2016. – (№ 1). – С. 88–94
4. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга / под ред. Ивановой Г.Е., Крылова В.В., Цыкунова М.Б., Поляева Б.А. М.: ОАО «Московские учебники и Картолитография», 2010. 640 с.
5. Рябков, М.Г. Транссерозная мультимодальная оптическая когерентная томография в визуализации микроструктуры и кровообращения стенки тонкой кишки // Современные технологии в медицине. – 2020. – (№ 2). – С. 56–66.
6. Alitalo, K. The Lymphatic Vasculature in Disease. // Nat. Med. – 2011. – (№ 17). – P. 1371–1380
7. Bazzocchi, G. Changes in gut microbiota in the acute phase after spinal cord injury correlate with severity of the lesion. // Scientific reports. – 2021. – (№ 11). – P. 1–13
8. Campisi, C.C. Fibro-Lipo-Lymph-Aspiration With a Lymph Vessel Sparing Procedure to Treat Advanced Lymphedema After Multiple Lymphatic Venous Anastomoses: The Complete Treatment Protocol. // Ann. Plast. Surg. – 2017. – (№78). – P. 184–190.
9. Galeiras, V.R. Respiratory management in the patient with spinal cord injury. // BioMed research international. – 2013. – (№ 14). – P. 15–27.
10. Ivanova, E.Y. Nutritional and intestinal insufficiency in complicated trauma of the cervical spine. Siberian Scientific Medical Journal. – 2018. – (№ 6). – P. 33–38.
11. Ivanova, G.E. Rehabilitation of patients with traumatic spinal cord disease. // Moscow textbooks and Carto-lithography. – 2010. – (№ 9). – P. 640–648.
12. Ivashkin, V.T. Intestinal microbiome as a factor regulating the activity of the enteric and central nervous system. // Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2017. – (№5). – P. 11–19.
13. Kigerl, K.A. Gut Microbiota Are Disease-Modifying Factors After Traumatic Spinal Cord Injury. // Neurotherapeutics the journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics. – 2019. – (№ 1). – P. 60–67.
14. Lu, Q. Imaging Lymphatic System in Breast Cancer Patients with Magnetic Resonance Lymphangiography. // PLoS ONE. – 2013. – (№ 8). – P. 651–667.

15. Moiseev, A.A. Lymph vessels visualization from optical coherence tomography data using depth-resolved attenuation coefficient calculation. // *Journal of Biophotonics*. – 2021. – (№. 9). – P. 1012–1023.
16. Sevick-Muraca, E.M. Imaging of Lymph Flow in Breast Cancer Patients after Microdose Administration of a Near-Infrared Fluorophore: Feasibility Study. // *Radiology* – 2008. – (№. 24). – P. 734–741.
17. Shi, Q. Collagen scaffolds modified with collagen-binding bFGF promotes the neural regeneration in a rat hemisection spinal cord injury model // *Science China Life Sciences*. – 2014. – (№. 2). – P. 232–240.
18. Steensgaard, R. A More Targeted Nutrition Screening Model to Detect Spinal Cord-Injured Patients at Risk of Malnutrition. // *Rehabil Nurs*. – 2019. – (№ 1). – P. 11–19.
19. White, A.R. Investigating neurogenic bowel in experimental spinal cord injury: where to begin? // *Neural regeneration research*. – 2019. – (№ 2). – P. 222–231.