

Особенности изменения гидродинамического сопротивления в сосудах микроциркуляторного русла легких при COVID-19 по результатам морфометрического исследования

В.С. Чирский, Д.Ю. Пламинский, Р.Е. Лахин, С.Г. Григорьев

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. При общей заинтересованности в изучении характера поражения организма при коронавирусной инфекции (COVID-19) вопросы развития сердечного механизма смерти до конца не изучены. Летальность по сердечному типу требует поиска других путей развития сердечной недостаточности, одним из которых является повышение нагрузки на правый желудочек сердца из-за изменений сосудов пораженных легких. Цель работы заключалась в оценке изменения гидродинамического сопротивления в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) легких в соответствии с вариантом преобладающего в них патологического процесса и фазы COVID-19.

Материалы и методы. Проведен клинко-морфологический анализ 20 случаев летальных исходов у пациентов с основным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2». Морфометрически количественно оценивали внутренний диаметр артериол и венул, рассчитывали удельную площадь капилляров (УПК) и суммарный радиус капиллярного русла. По измерениям радиуса сосудов рассчитывали гидродинамическое сопротивление в отделах МЦР малого круга кровообращения.

Результаты. Фаза экссудации сопровождается увеличением просвета артериол и венул на фоне уменьшения удельной плотности капиллярного русла. В фазе ранней пролиферации происходит значительная редукция капиллярного ложа, также дилатация сменяется спастическими проявлениями в артериолах и в меньшей степени в венулах. Поздняя пролиферативная фаза характеризуется близкими по значению уровнями редукции суммарного радиуса капилляров и степенью вазоконстрикции артериол, особенно в зоне повышенной воздушности легочной ткани и разрастания соединительной ткани.

Заключение. Редукция капиллярного русла имеет первоочередное значение в повышении расчетного гидродинамического сопротивления в легочной ткани при COVID-19. Нарастание среднего расчетного гидродинамического сопротивления в легочной ткани в большей степени происходит в пролиферативных фазах (ранней и поздней) COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, легкие, сосуды

Для корреспонденции: Вадим Семенович Чирский. E-mail: v_chirsky@mail.ru

Для цитирования: Чирский В.С., Пламинский Д.Ю., Лахин Р.Е., Григорьев С.Г. Особенности изменения гидродинамического сопротивления в сосудах микроциркуляторного русла легких при COVID-19 по результатам морфометрического исследования. Клин. эксп. морфология. 2024;13(3):16–25. DOI: 10.31088/СЕМ2024.13.3.16-25.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 17.11.2023. Получена после рецензирования 29.01.2024. Принята в печать 01.04.2024.

Features of hydrodynamic resistance in the vessels of microvasculature in the lungs during COVID-19 – morphometric study results

V.S. Chirsky, D.Yu. Plaminsky, R.E. Lakhin, S.G. Grigoriev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Introduction. The nature of damage to the body in COVID-19 is of major interest; however, the cardiac mechanisms of death have not been fully studied. The causes of deaths from CVDs require a search for heart failure mechanisms, one of which is an increased burden on the right ventricle due to changes in the affected pulmonary blood vessels. The aim was to assess changes in hydrodynamic resistance in the pulmonary microvasculature in accordance with the variant of the prevailing pathological process in them and the COVID-19 phase.

Materials and methods. We performed clinical and morphological analyses of 20 lethal cases with the primary diagnosis of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. We used morphometry to measure the internal

diameter of arterioles and venules, the specific capillary area (SCA), and the total radius of the capillary bed. The vascular radius formed the basis for calculating the hydrodynamic resistance in the sections of the microvasculature of the pulmonary circulation.

Results. The exudation phase is accompanied by an increased lumen of arterioles and venules against the background of a decreased specific density of the capillary bed. In the early proliferation phase, the capillary bed reduces significantly, and dilatation is replaced by spastic manifestations in arterioles and, to a lesser extent, in venules. The late proliferative phase has similar reduction levels in the total capillary radius and the degree of vasoconstriction of arterioles especially in the zone of increased airiness and grown connective tissue.

Conclusion. The reduced capillary bed is of primary importance in increasing the calculated hydrodynamic resistance in the lung tissue during COVID-19. The growth in the average calculated hydrodynamic resistance in the lung tissue occurs to a greater extent during the proliferative phases (early and late) of COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, lungs, vessels

Corresponding: Vadim S. Chirsky. E-mail: v_chirsky@mail.ru

For citation: Chirsky V.S., Plaminsky D.Yu., Lakhin R.E., Grigoriev S.G. Features of hydrodynamic resistance in the vessels of microvasculature in the lungs during COVID-19 – morphometric study results. Clin. exp. morphology. 2024;13(3):16–25 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.16-25.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 17.11.2023. **Received in revised form** 29.01.2024. **Accepted** 01.04.2024.

Введение

По статистике на июнь 2023 года коронавирусной инфекцией (COVID-19) переболели более 690 млн человек, умерли 6,8 млн. Наиболее частой причиной летального исхода при COVID-19 являлась дыхательная недостаточность, однако, по данным разных источников, в 8–28% случаев основным механизмом смерти на фоне прогрессирования сердечной недостаточности становился кардиальный [1, 2]. Развитие данного механизма смерти у пациентов с COVID-19 во многом связывали с наличием признаков инфекционно-воспалительного и ишемического повреждения миокарда [3, 4]. При этом характер и степень их выраженности не могли в полной мере объяснить развитие катастрофы по кардиальному типу, что требовало поиска дополнительных факторов, оказывающих влияние на формирование сердечной недостаточности. Одним из таких факторов может являться повышение преднагрузки правого желудочка сердца за счет нарушения перфузии микрососудистого русла легких. Неоднородность движения крови по капиллярам, изменения сечения микроциркуляторного русла (МЦР) в пораженных легких ведут к увеличению в нем гидродинамического сопротивления [5–7]. Некоторые исследования показали, что уровень гидродинамического сопротивления во многом определяется характером и степенью изменения артериол, капилляров и венул, имеющих свои особенности в участках легкого с различными типами патологических процессов, меняющихся, в свою очередь, в зависимости от фазы COVID-19 [8–10].

Целью работы стала оценка изменения гидродинамического сопротивления в сосудах МЦР (артериол, капилляров и венул) легких в зависимости от варианта преобладающего в них патологического процесса и фазы COVID-19.

Материалы и методы

В рамках исследования проведен клинико-морфологический анализ 20 случаев летальных исходов у пациентов с основным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19», вирус идентифицирован (U07.1), и шести случаев без патоморфологических признаков поражения легких из архива кафедры патологической анатомии ВМеДА им. С.М. Кирова (заключение независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова от 21.11.2023 № 285). Инфицирование SARS-CoV-2 было прижизненно и посмертно подтверждено методом полимеразной цепной реакции. Исследование включало 21 мужчину и пять женщин в возрасте от 53 до 90 лет (средний возраст 71,5 года). Исследуемые случаи были сгруппированы по фазам проявления COVID-19 в три группы: 1-я фаза (с 1-го по 10-й день) – шесть пациентов (56–90 лет), 2-я фаза (с 11-го по 20-й день) – семь пациентов (55–88 лет), 3-я фаза (21 день и больше) – семь пациентов (66–83 года); в 4-ю группу (сравнения) вошли шесть пациентов, умерших скоропостижно без поражения легких. Сочетанной патологией у исследованных пациентов выступала артериальная гипертензия разной степени выраженности.

Для исследования брали фрагменты тканей из нижних отделов легкого. Гистологические препараты окрашивались по Вейгерту–ван Гизону для выявления эластических волокон и соединительной ткани и гематоксилином и эозином. Для каждой из зон (полнокровия, отека, ателектазов, повышенной воздушности легочной ткани, воспаления и разрастания фибробластической (грануляционной ткани) разной степени зрелости в просветах альвеол) исследовали по 10 артериол и венул, на основании измерений внутреннего диаметра сосудов (от 20 до 100 мкм) с помощью про-

граммного обеспечения CaseViewer 2.1 (3DHISTECH, Венгрия) рассчитывали их средний радиус $r = d/2$. Удельную плотность капилляров (УПК) рассчитывали в срезах легких с помощью морфометрической сетки В.С. Сидорина, при $\times 200$ в 10 полях зрения, $УПК = \text{количество капилляров в процентах (\%)} \text{ от } 100$. Суммарный радиус капиллярного русла получали из формулы $r = \sqrt{УПК/\pi}$. Для определения изменения гидродинамического сопротивления в сосудах с ламинарным течением крови в легком использовали формулу Пуазейля

$$Q = (P_1 - P_2)\pi r^2 / 8\eta L$$

в ее упрощенном виде:

$$R = 8\eta L / \pi r^4,$$

где Q – объемная скорость жидкости, $(P_1 - P_2)$ – разность давлений на концах сосуда, L – длина сосуда, η – вязкость крови, π – постоянная, отношение длины окружности к ее диаметру, r – радиус сосуда, R – величина гидродинамического сопротивления. Из нее следует, что если вязкость крови и длину сосудов условно считать постоянными величинами, то изменение гидродинамического сопротивления зависит от радиуса сосуда в соотношении $R \sim 1/r^4$, то есть при уменьшении радиуса сосуда в 2 раза (на 50%) гидродинамическое сопротивление в нем увеличивается в 16 раз (при увеличении в 2 раза – на 100%). Для вычисления сопротивления в сосудах относительно значений группы сравнения использовали отношение радиуса сосудов в процентах:

$$r\%_{\text{группы сравнения}} = (r_{\text{группы сравнения}} / r \times 100) - 100,$$

где r – радиус сосудов – переводили в сопротивление $R = (r\%_{\text{группы сравнения}} \times 16) / 50$, при уменьшении радиуса и $R = (r\%_{\text{группы сравнения}} \times 16) / 100$ при увеличении просвета относительно медианного значения группы сравнения [11–13].

Систематизацию исходной информации и корректировку полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Для статистической обработки и визуализации данных использовали программное обеспечение Statistica 10 (Tibco, США) для системы Windows. В качестве статистического метода использовался однофакторный дисперсионный анализ полученных значений. Для исследования выборки малого объема ($n=20$ и $n=6$) были применены непараметрические методики описательной статистики с определением медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика сосудов МЦР

Артериолы. В зоне полнокровия радиус артериол в 1-й фазе заболевания увеличен (в 1,3 раза) и примерно соответствовал этому показателю в группе сравнения во 2-й и 3-й фазах заболевания. В зоне отека радиус артериол в 1-й фазе заболевания увеличивался (в 1,4 раза), а во 2-й и 3-й фазах достоверные различия по сравнению с показателями группы сравнения не выявлены (табл. 1). В зоне ателектаза тенденция сохранялась: 1-я фаза заболевания характеризовалась увеличением радиуса артериол (в 1,3 раза), а во 2-й и 3-й фазах уменьшением в 1,1 раза по сравнению с радиусом артериол в группе сравнения. В зоне повышенной воздушности в 1-й фазе радиус артериол увеличивался (в 1,1 раза), во 2-й и 3-й фазах отмечалось уменьшение в 1,2 раза. В зоне воспаления в 1-й фазе радиус артериол увеличивался (в 1,1 раза) относительно группы сравнения, во 2-й и 3-й фазах он уже снижался до 1,1 раза. В зоне разрастания соединительной ткани радиус артериол во 2-й и 3-й фазах уменьшался в 1,1 раза.

Венулы. Радиус венул в зоне полнокровия характеризовался примерно одинаковым увеличением в разные фазы заболевания (в 1,1 раза) (табл. 1). Зона отека характеризовалась значимым увеличением просвета венул в 1-й фазе инфекции в 1,4 раза и во 2-й фазе в 1,1 раза, а в 3-й фазе заболевания отсутствием изменений. В зоне ателектаза в 1-й фазе заболевания увеличение радиуса венул составляло 1,1 раза, а во 2-й и 3-й фазах уменьшение в 1,1 раза. В зоне повышенной воздушности легочной ткани отмечалось уменьшение радиуса венул во 2-й и 3-й фазах в 1,1 раза. В зоне воспаления 1-я фаза заболевания характеризовалась увеличением просвета венул в 1,5 раза, а во 2-й и 3-й снижением в 1,1 раза. Для зоны разрастания соединительной ткани было характерно увеличение радиуса венул во 2-й фазе заболевания и уменьшение в 3-й фазе в 1,1 раза.

Капилляры. Суммарный радиус капилляров в легких в зонах полнокровия характеризовался снижением его показателей относительно значений группы сравнения во 2-й и 3-й фазах заболевания с 1,1 раза до 1,5 раза (табл. 2). В зоне отека отмечалась та же тенденция, уменьшение с 1,2 раза до 1,4. В зоне ателектаза в структуре показателей удельной площади капилляров легких установлено снижение в 1,1 раза в 1-й фазе, в 1,4 раза во 2-й и 3-й фазах относительно группы сравнения. В участках повышенной воздушности легочной ткани отмечено значимое уменьшение площади капиллярного русла – в 2,0, 2,1 – в 1-й и 3-й фазах и наименьший показатель – в 2,7 раза – установлен в 2-й фазе COVID-19. В 1-й фазе для зоны воспаления было характерно снижение удельной площади капилляров в легких в 1,4 раза, а во 2-й и 3-й фазах в 1,5 и 1,3 раза относительно этих показателей в группе сравнения. В зонах разрастания соединительной ткани во 2-й и 3-й фазе удельная площадь капилляров легких снизилась в 1,5 и 1,8 раза, соответственно, от значений группы сравнения.

Таблица 1 | Table 1

**Радиус артериол и венул в зонах патологических изменений в фазы COVID-19 |
Radii of arterioles and venules in the areas of pathological changes during COVID-19 phases**

| Фаза Phase | 1-я фаза phase 1 | | 2-я фаза phase 2 | | 3-я фаза phase 3 | | Группа сравнения Comparison group | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Показатель Indicator | Радиус (r) артериол, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of arterioles, μm ² , n=6, Me, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) венул, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of venules, μm ² , n=6, Me, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) артериол, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of arterioles, μm ² , n=7, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) венул, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of venules, μm ² , n=7, Me, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) артериол, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of arterioles, μm ² , n=7, Me, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) венул, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of venules, μm ² , n=7, Me, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) артериол, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of arterioles, μm ² , n=6, Me, (Q ₁₋₃) | Радиус (r) венул, мкм ² , Me (Q) Radius (r) of venules, μm ² , n=6, Me, (Q ₁₋₃) |
| Зона Zone | | | | | | | | |
| без повреждения intact | 23,7 (18,3; 28,8) | 19,7 (18,1; 24,8) | 23,7 (18,3; 28,8) | 19,7 (18,1; 24,8) | 23,7 (18,3; 28,8) | 19,7 (18,1; 24,8) | 23,7 (18,3; 28,8) | 19,7 (18,1; 24,8) |
| полнокровия plethora | 29,1 (28,1; 32,0) p=0,0002 | 25,5 (23,8; 28,8) p=0,02 | 25,6 (25,0; 29,0) p=0,03 ** | 23,3 (20,4; 24,9) p=0,6 | 26,7 (24,9; 27,6) p=0,04 ** | 22,2 (16,3; 22,2) p=0,3 ** | – | – |
| отека edema | 32,9 (29,3; 33,6) p=0,0001 ** | 29,5 (27,1; 32,5) p=0,0001 ** | 23,9 (19,1; 20,7) p=0,8 ** | 22,0 (20,4; 22,0) p=0,6 ** | 23,9 (22,1; 26,2) p=0,5 ** | 19,8 (16,3; 22,2) p=0,3 ** | – | – |
| ателектазов atelectasis | 31,0 (28,6; 33,6) p=0,0003 ** | 31,0 (28,3; 32,4) p=0,00003 ** | 21,5 (19,9; 25,3) p=0,7 ** | 20,5 (18,9; 21,9) p=0,7 ** | 22,4 (19,0; 24,0) p=0,6 ** | 19,6 (19,4; 20,0) p=0,3 ** | – | – |
| повышенной воздушности increased airiness | 25,0 (21,6; 28,8) p=0,3 ** | 23,8 (21,3; 27,1) p=0,8 | 19,8 (17,4; 21,6) p=0,03 ** | 21,6 (20,3; 22,9) p=0,9 | 18,3 (16,9; 22,1) p=0,002 ** | 19,8 (18,5; 21,4) p=0,3 ** | – | – |
| воспаления inflammation | 25,4 (23,8; 32,0) p=0,03 ** | 30,2 (27,7; 31,8) p=0,00008 ** | 21,7 (20,4; 23,6) p=0,5 ** | 18,3 (17,8; 19,7) p=0,08 ** | 21,9 (21,5; 24,2) *p=0,7 ** | 19,2 (17,4; 21,5) p=0,02 ** | – | – |
| разрастания соединительной ткани connective tissue growth | – | – | 21,3 (16,5; 24,8) p=0,3 | 23,8 (22,6; 24,2) p=0,1 | 20,3 (16,5; 23,0) p=0,2 | 19,1 (16,2; 20,4) p=0,07 | – | – |

p≤0,05 значений группы сравнения с группами 1-й, 2-й и 3-й фазы; ** p≤0,05 при сравнении значений группы 1-й фазы со 2-й и с 3-й

p≤0,05 when comparing the values of the comparison group with those of phases 1, 2, and 3; ** p≤0,05 when comparing the values of phase 1 with those of phases 2 and 3

Суммарный радиус капилляров | Total capillary radius

| Фаза Phase | 1-я фаза phase 1 | 2-я фаза phase 2 | 3-я фаза phase 3 | Группа сравнения Comparison group |
|--|---|---|---|---|
| Показатель Indicator | Суммарный радиус капилляров, % Total radius of capillaries, %, n=6, Me (Q1–3) | Суммарный радиус капилляров, % Total radius of capillaries, %, n=7, Me (Q1–3) | Суммарный радиус капилляров, % Total radius of capillaries, %, n=7, Me (Q1–3) | Суммарный радиус капилляров, % Total radius of capillaries, %, n=6, Me (Q1–3) |
| Зона Zone | | | | |
| без повреждения intact | 2,4 (2,4; 2,7) | 2,4 (2,4; 2,7) | 2,4 (2,4; 2,7) | 2,4 (2,4; 2,7) |
| полнокровия plethora | 2,1 (1,9; 2,2) p=0,004 | 2,2 (1,6; 2,3) p=0,005 ** | 1,7 (1,6; 1,9) p=0,00008 ** | – |
| отека edema | 2,0 (1,6; 2,2) p=0,01 | 1,7 (1,3; 2,0) p=0,0003 | 1,8 (1,6; 2,0) p=0,0009 | – |
| ателектазов atelectasis | 2,2 (2,1; 2,4) p=0,58 | 1,7 (1,5; 1,9) *p=0,0001 ** | 1,7 (1,6; 2,0) p=0,0001 ** | – |
| повышенной воздушности increased airiness | 1,2 (1,1; 1,2) p=0,00002 | 1,0 (0,9; 1,1) p=0,00008 | 1,2 (1,1; 1,3) p=0,00006 | – |
| воспаления inflammation | 1,8 (1,5; 2,0) p=0,0001 | 1,7 (1,5; 1,8) p=0,00003 | 1,9 (1,5; 2,0) p=0,00009 | – |
| разрастания соединительной ткани growth of connective tissue | – | 1,6 (1,5; 1,8) p=0,00002 | 1,3 (1,1; 1,6) p=0,00006 | – |

p<0,05 при сравнении значений 1-й фазы со 2-й и с 3-й; ** p<0,05 при сравнении значений 2-й и 3-й фаз
p<0.05 when comparing the values of phase 1 with those of phases 2 and 3; ** p<0.05 when comparing the values of phases 2 and 3

Гидродинамическое сопротивление. Установив радиусы сосудов МЦР и приняв следствие формулы Пуазейля, удалось рассчитать степень изменения гидродинамического сопротивления в сосудах легких относительно группы сравнения (табл. 3).

Таким образом, сопротивление артериол в 1-й фазе заболевания в зоне полнокровия ниже значений группы сравнения в 3,6 раза (–5,2; –3,4), в зоне отека в 6, 7 раз (–7,2; –4,2), а в зоне ателектазов в 5,4 раза (–7,2; –3,7) (рис. 1 А). В зоне ателектазов и повышенной воздушности в ранней и поздней пролиферативных фазах гидродинамическое сопротивление увеличено относительно группы сравнения и экссудативной фазы в 2,3 раза (–1,4; –4,6), 1,1 раза (–1,1; 2,9), 4,7 раза (2,2; 8,0), 6,8 раза (1,5; 8,6), соответственно. В зоне воспаления и разрастания соединительной ткани в груп-

пах 2-й и 3-й фазы сопротивление выше по сравнению с показателями группы сравнения в 2,0 раза (–0,3; 3,9), 1,8 раза (–0,7; 2,3) и 2,7 раза (–1,1; 9,3), 4,0 раза (0,2; 9,2), соответственно (табл. 3).

В венах значение гидродинамического сопротивления в экссудативной фазе меньше по сравнению с таковым в группах 2-й и 3-й фаз COVID-19 и группы сравнения в зонах полнокровия в –3,6 раза (–6,2; –2,4), в зоне отека –6,7 (–9,0; –4,9) ателектазов –7,9 (–9,0; –5,8) и зоне воспаления в –7,3 (–8,5; –5,3) (рис. 1 В).

В капиллярном русле межальвеолярных перегородок легких отмечены наибольшие изменения, связанные с повышением гидродинамического сопротивления (табл. 3). Так, в зоне полнокровия повышение гидродинамического давления установлено в каждой из фаз COVID-19 в 4,6 раза (3,3; 7,1), 3,3 раза (2,3; 10,8)

Таблица 3 | Table 3

Степень изменения гидродинамического сопротивления капилляров в зонах патологических изменений в фазах COVID-19 |
Capillary hydrodynamic resistance changes in the areas of pathological findings during COVID-19 phases

| Сосуды Vessels | Артериолы, × раз, Me (Q1–3) Arterioles, × times, Me (Q1–3) | | | Венулы, × раз, Me (Q1–3) Venules, × times, Me (Q1–3) | | | Капилляры, × раз, Me (Q1–3) Capillaries, × times, Me (Q1–3) | | |
|--|---|--|--|---|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | 1-я фаза phase 1 | 2-я фаза phase 2 | 3-я фаза phase 3 | 1-я фаза phase 1 | 2-я фаза phase 2 | 3-я фаза phase 3 | 1-я фаза phase 1 | 2-я фаза phase 2 | 3-я фаза phase 3 |
| Зона Zone | | | | | | | | | |
| полнокровия plethora | -3,6 (-5,2; -3,4) p=0,00002 | -1,6 (-4,0; -1,2) p=0,00006 | -2,4 (-0,4; 2,7) p=0,00006 | -3,6 (-6,2; -2,4) p=0,00002 | -2,0 (-3,1; -1,2) p=0,0001 | -0,04 (-3,2; 3,2) p=0,0001 | 4,6 (3,3; 7,1) p=0,02 | 3,3 (2,3; 10,8) p=0,02 | 10,0 (7,7; 11,1) p=0,00001, |
| отека edema | -6,7 (-7,2; -4,2) p=0,00003 ** | -0,5 (-2,9; 5,7) p=0,00003 ** | -0,5 (-2,0; 1,4) p=0,00001 ** | -6,7 (-9,0; -4,9) p=0,00003 ** | -1,0 (-3,2; 0,5) p=0,00008 ** | 1,5 (-1,6; 6,8) p=0,00004 ** | 5,7 (2,8; 11,2) p=0,03 | 9,1 (5,5; 14,3) p=0,0005 | 8,8 (5,7; 10,8) p=0,001 |
| ателектазов atelectasis | -5,4 (-7,2; -3,7) p=0,00002 ** | 2,3 (-1,4; -4,6) p=0,00003 ** | 1,1 (-1,1; 2,9) p=0,00002 ** | -7,9 (-9,0; -5,8) p=0,00001 ** | 0,3 (-0,9; 2,9) p=0,00003 ** | 1,8 (1,2; 2,1) p=0,00006 ** | 3,5 (-0,0001; 4,7) p=0,1 | 9,8 (6,6; 11,7) p=0,0002 | 9,4 (5,7; 11,6) p=0,0002 |
| повышенной воздушности increased airiness | -1,2 (-3,9; 2,3) p=0,0000001 ** | 4,7 (2,2; 8,0) p=0,0000001 ** | 6,8 (1,5; 8,6) p=0,00002 ** | -2,4 (-4,9; -0,4) p=0,00003 | -1,2 (-1,6; -0,3) p=0,00003 | 1,4 (-1,1; 3,3) p=0,00002 | 16,7 (16,5; 18,2) p=0,00005 | 18,6 (17,4; 20,5) p=0,00002 | 16,0 (15,5; 18,4) p=0,00002 |
| воспаления inflammation | -1,5 (-6,1; 0,4) p=0,00001 ** | 2,0 (-0,3; 3,9) p=0,00003 ** | 1,8 (-0,7; 2,3) p=0,00002 ** | -7,3 (-8,5; -5,3) p=0,00003 ** | 3,8 (1,6; 4,6) p=0,00006 ** | 2,3 (-1,2; 5,2) p=0,00002 ** | 8,8 (5,9; 12,0) p=0,0002 | 10,0 (7,8; 12,6) p=0,00005 | 7,1 (5,3; 12,1) p=0,0001 |
| разрастания соединительной ткани growth of connective tissue | - | 2,7 (-1,1; 9,3) p=0,00002 | 4,0 (0,2; 9,2) p=0,00003 | - | -2,3 (-2,7; -1,4) p=0,00004 | 2,5 (0,6; 7,0) p=0,00003 | - | 10,4 (8,4; 12,3) p=0,00002 | 14,3 (11,3; 17,2) p=0,00002 |

* p≤0,05 при сравнении значений 1-й фазы со 2-й и с 3-й; ** p≤0,05 при сравнении значений 2-й и 3-й фаз

* p≤0,05 when comparing the values of phase 1 with those of phases 2 and 3; ** p≤0,05 when comparing the values of phases 2 and 3

и 10,0 раза (7,7; 11,1). В зоне отека повышение сопротивления происходило во всех фазах течения вирусной пневмонии – в 1-й в 5,7 раза (2,8; 11,2), во 2-й в 9,1 раза (5,5; 14,3), в 3-й в 8,8 (5,7; 10,8). В зоне ателектазов установлено повышение сопротивления в 1-й фазе, которое достигало 3,5 раза (–0,0001; 4,7), во 2-й фазе в 9,8 раза (6,6; 11,7), в 3-й фазе в 9,4 раза (5,7; 11,6) относительно показателей группы сравнения. В зоне повышенной воздушности легочной ткани рассчитаны следующие значения показателей гидродинамического сопротивления: в экссудативной фазе в 16,7 раза (16,5; 18,2), ранней и поздней пролиферативных фазах в 18,6 раза (17,4; 20,5) и 16,0 раза (15,5; 18,4), соответственно. Зона воспалительной инфильтрации имела отличия с таковой в группе сравнения, характе-

ризующиеся повышением сопротивления, в 1-й фазе в 8,8 раза (5,9; 12,0), во 2-й фазе в 10,0 раза (7,8; 12,6) и в 3-й фазе в 7,1 раза (5,3; 12,1). Зона разрастания соединительной ткани имела следующие значения гидродинамического сопротивления и различалась от показателей группы сравнения и во 2-й, и 3-й фазе. Так, в ранней пролиферативной фазе увеличение составляло 10,4 раза (8,4; 12,3), а в поздней – 14,3 раза (11,3; 21,3) (рис. 1 С).

Обсуждение

Согласно формуле Пуазейля, гидродинамическое сопротивление крови определяется ее вязкостью, длиной и величиной просвета сосудов. В своей работе мы исследовали только последний показатель, при этом

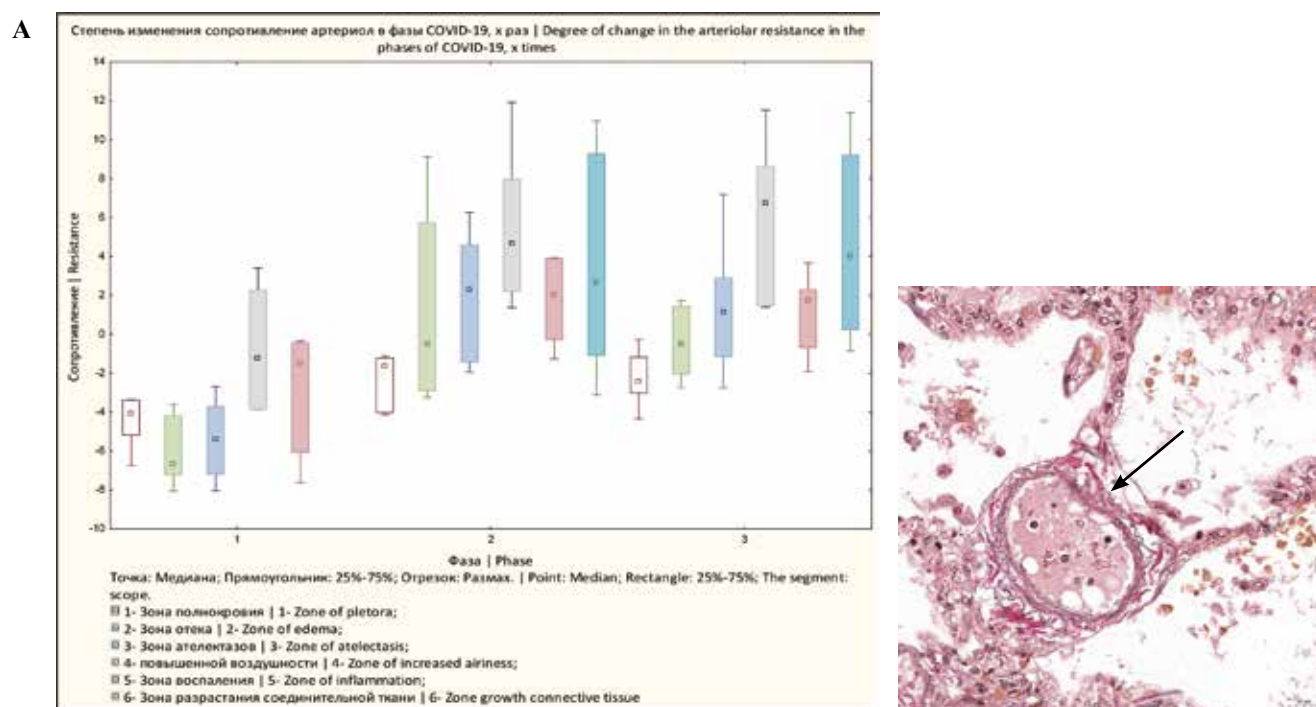


Рис. 1. Диаграммы изменения сопротивления сосудов микроциркуляторного русла относительно группы сравнения, Ме. Сосуды микроциркуляторного русла легкого.

А – степень изменения сопротивление артериол в фазы COVID-19, \times раз, артериола легкого в стадию экссудации, зона отека (стрелка), В – степень изменения сопротивление венул в фазы COVID-19, \times раз, венула легкого в стадию экссудации, зона полнокровия (стрелка), С – степень изменения сопротивление капилляров в фазы COVID-19, \times раз, капилляры легкого в стадию ранней пролиферации, зона разрастания незрелой соединительной ткани (стрелка). А–С – окраска по Вейгерту–Ван-Гизону, $\times 400$

Зоны: 1 – зона полнокровия, 2 – зона отека, 3 – зона ателектазов, 4 – зона повышенной воздушности, 5 – зона воспаления,

6 – зона разрастания незрелой соединительной ткани.

Фазы: экссудативная, ранняя пролиферативная, поздняя пролиферативная

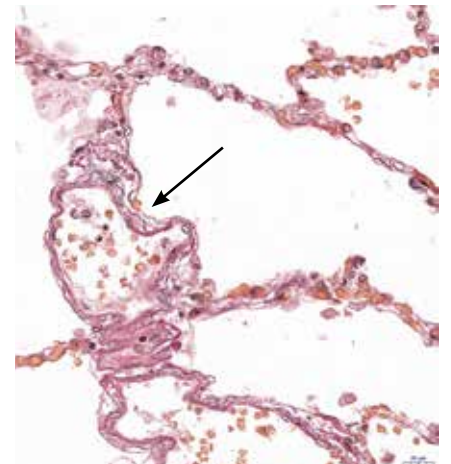
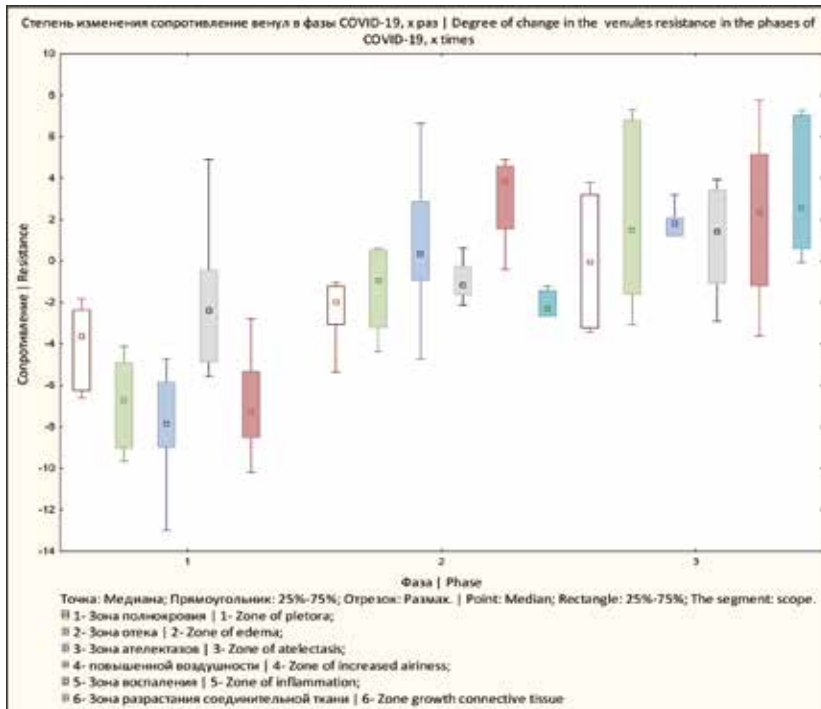
Fig. 1. Changes in vascular resistance of the microvasculature relative to the comparison group, Me. Vessels of the microvasculature of the lung.

А – the degree of changes in arteriolar resistance during COVID-19 phases, \times times, pulmonary arteriole in the exudation stage, zone of edema (arrow). В – the degree of changes in the resistance of venules in COVID-19 phases, \times times, pulmonary venule in the exudation stage, zone of plethora (arrow). С – the degree of changes in capillary resistance during COVID-19 phases, \times times, pulmonary capillaries in the early proliferative stage, a zone of immature connective tissue growth (arrow).

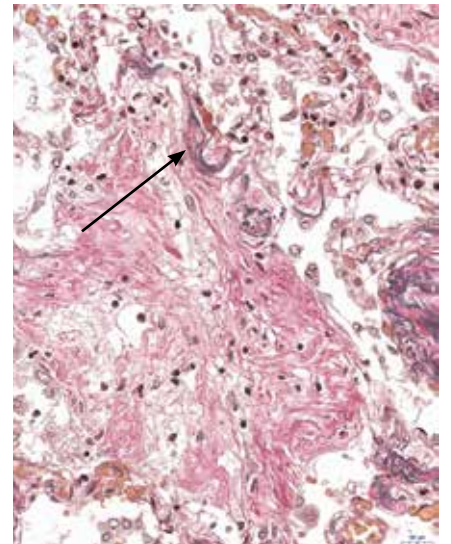
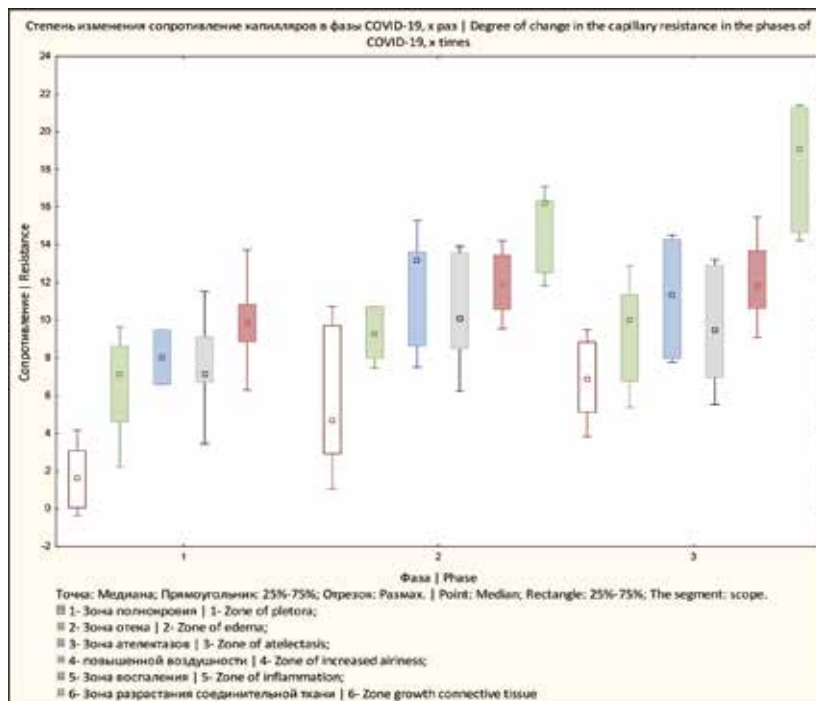
А–С – staining according to Weigert-Van Gieson, $\times 400$

Zones: 1 – plethora, 2 – edema, 3 – atelectasis, 4 – increased airiness, 5 – inflammation, 6 – immature connective tissue growth. Phases: exudative, early proliferative, late proliferative

В



С



анализировали его в артериолах, капиллярах и венулах легких. Перед нами стояли следующие вопросы: на сколько изменяется величина просвета сосудов при COVID-19 в ее разных фазах, при каких патологических процессах она происходит в большей степени и за счет каких сосудов преимущественно развивается повышение сопротивления?

В первой (экссудативной) фазе инфекционного процесса изменения сосудов МЦР в легких, по-видимому, происходят вследствие блокировки АПФ2 рецепторов вирусом SARS-CoV-2 [14].

Согласно данным, полученным нами, 1-я (экссудативная) фаза характеризовалась расширением артериол (в среднем в 1,2 раза, от 1,1 раза в зонах с повышенной воздушностью ткани легкого до 1,4 в зонах с отеком, ателектазами и полнокровием) с соответствующими значениями снижения гидродинамического сопротивления и венул в среднем в 1,3 раза (от 1,1 до 1,5 раза в зонах отека, ателектазов и воспаления) со значениями снижения гидродинамического сопротивления и уменьшением удельной площади капилляров (в среднем в 1,9 раза, в 1,5–4,4 раза в зонах отека, ателектазов, повы-

шенной воздушности легочной ткани и воспаления), то есть расчетное повышение гидродинамического сопротивления и нагрузки на правые отделы сердца могло произойти за счет редукции капиллярного русла. С учетом уровня УПК в разных патологических процессах и степени распространения этих процессов в легком величина гидродинамического сопротивления в 1-й фазе увеличивалась в 7,9 раза.

Во 2-й (ранней пролиферативной) фазе отмечались сужение артериол (в среднем в 1,1 раза, с соответствующими значениями в зонах повышенной воздушности и воспалением) и незначительное расширение венул, но наиболее значимым было уменьшение удельной площади капилляров (в среднем в 2,5 раза, в 2,2–5,7 раза в зонах разрастания соединительной ткани и повышенной воздушности), приводящее к расчетному повышению нагрузки на правые отделы сердца в 10,9 раза.

Полученные во 2-й фазе закономерности изменения размеров сосудов МЦП прослеживались и в 3-й (поздней пролиферативной) фазе COVID-19, где расчетное среднее повышение сопротивления на правые отделы сердца в 11,0 раза также происходило за счет редукции удельной площади капиллярного русла, уменьшавшейся в среднем в 2,6 раза (в 2,1–4,0 раза в зонах полнокровия, разрастания соединительной ткани и повышенной воздушности). Среднее уменьшение просвета артериол составляло 1,1 раза (1,2 раза в зонах повышенной воздушности легочной ткани).

Таким образом, оценивая роль разных сосудов в увеличении гидродинамического сопротивления крови, необходимо отметить, что при COVID-19 редукция сосудистого русла и, соответственно, увеличение гидродинамического сопротивления в большей степени происходят за счет капиллярного отдела МЦП в зонах повышенной воздушности (до 16,0–18,6 раза), несколько в меньшей степени за счет зон ателектазов, полнокровия, отека и воспаления (до 10 раз). Артериолы хотя и считаются резистивными сосудами, ответственными за создание $\frac{1}{2}$ сопротивления току крови [15], не играют при COVID-19 ведущей роли в создании гидродинамического сопротивления в легких.

Заключение

Редукция капиллярного русла имеет первоочередное значение в повышении расчетного гидродинамического сопротивления в легочной ткани при COVID-19. Нарастание среднего расчетного гидродинамического сопротивления в легочной ткани вследствие изменения сечения микроциркуляторного русла в большей степени происходит в пролиферативных фазах (ранней и поздней) COVID-19 (в 10,2 и 11,0 раза, соответственно), в экссудативной фазе оно составляет 7,9 раза. Наиболее значительно гидродинамическое сопротивление капиллярного русла возрастает в зоне повышенной воздушности легочной ткани (до 16,0–18,6 раза). В зонах полнокровия, отека, ателектазов и воспаления оно увеличивается примерно в 10 раз.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.С. Чирский, Д.Ю. Пламинский.
Сбор и обработка материала – В.С. Чирский, Д.Ю. Пламинский, С.Г. Григорьев.
Написание текста – В.С. Чирский, Д.Ю. Пламинский.
Редактирование – В.С. Чирский, Д.Ю. Пламинский, Р.Е. Лахин.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.S. Chirsky, D.Yu. Plaminsky.
Collected the data and performed the analysis – V.S. Chirsky, D.Yu. Plaminsky, S.G. Grigoriev.
Wrote the paper – V.S. Chirsky, D.Yu. Plaminsky.
Edited the manuscript – V.S. Chirsky, D.Yu. Plaminsky, R.E. Lakhin.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ.* COVID-19 cardiac injury: implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1984–90. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
2. *Ермола Ю.А., Галышевская А.А., Давыдова А.А., Бекетов А.А., Макалиш Т.П., Кривенцов М.А.* Поражение миокарда у пациентов с COVID-19: серия аутопсийных случаев. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(4):59–69. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.59-69.
Yermola YuA, Galyshevskaya AA, Davydova AA, Beketov AA, Makalish TP, Kriventsov MA. Myocardial lesions in patients with COVID-19: autopsy case series. *Clinical and experimental morphology.* 2022;11(4):59–69 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.59-69.
3. *Babapoor-Farrokhman S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020;253:117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
4. *Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Куреева Е.Б.* Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022;24(1):199–208. DOI: 10.17816/brmma90733.
Mirzoev NT, Kutelev GG, Pugachev MI, Kireeva EB. Cardiovascular complications in patients after after coronavirus disease-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(1):199–208 (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma90733.
5. *Bleakley C, Singh S, Garfield B, Morosin M, Surkova E, Mandalia MS et al.* Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *Int J Cardiol.* 2021;327:251–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.11.043.
6. *D'Alto M, Marra AM, Severino S, Salzano A, Romeo E, De Rosa R et al.* Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Crit Care.* 2020;24(1):670. DOI: 10.1186/s13054-020-03385-5.
7. *Lan Y, Liu W, Zhou Y.* Right ventricular damage in COVID-19: association between myocardial injury and COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:606318. DOI: 10.3389/fcvm.2021.606318.

8. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020;30(5):519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
Samsonova MV, Chernyaev AL, Omarova ZhR, Pershina EA, Mishnev OD, Zayratyants OV et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal.* 2020;30(5):519–532 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
9. Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерibas В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):6–12. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.
Todorov SS, Kazmin AS, Deribas VYu, Todorov SS (Jr.). Pathological anatomy of lung vessels in COVID-19. *Clinical and experimental morphology.* 2022;11(2):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.
10. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Чирский В.С., Тимофеев И.В., Железняк И.С. и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): Учебное пособие. Санкт-Петербург: Вета Принт, 2021. 36 с. Доступно по адресу: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46333748_85073373.pdf (получено 23.10.2023).
Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, Chirskii VS, Timofeev IV, Zheleznyak IS. Pathogenesis and clinical manifestations of cardiovascular lesions in patients with novel coronavirus infection (COVID-19): Study Guide. Saint Petersburg: Veda Print, 2021. 36 p. (In Russ.). Available from: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46333748_85073373.pdf (accessed 23.10.2023).
11. Widrich J, Shetty M. Physiology, pulmonary vascular resistance. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2024. PMID: 32119267.
12. Hirshfeld JW Jr, Nathan AS. Deriving function from structure: applying Hagen-Poiseuille to coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(4):498–501. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.11.031.
13. Hoiland RL, Ainslie PN. CrossTalk proposal: the middle cerebral artery diameter does change during alterations in arterial blood gases and blood pressure. *J Physiol.* 2016;594(15):4073–5. DOI: 10.1113/JP271981.
14. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021;10(1):14–26. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26.
Petrikov SS, Ivannikov AA, Vasilchenko MK, Esaulenko AN, Alidzhanova KhG. COVID-19 and cardiovascular system: pathophysiology, pathomorphology, complications, long-term prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal of “Emergency Medical Care”.* 2021;10(1):14–26. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26.
15. Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Механизмы взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020;106(2):189–204. DOI: 10.31857/S0869813920020041.
Evlakhov VI, Poyassov IZ, Ovsyannikov VI. The mechanisms of cardiopulmonary interaction. *Russian Journal of Physiology.* 2020;106(2):189–204 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869813920020041.

Информация об авторах

Вадим Семенович Чирский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Дмитрий Юрьевич Пламинский – преподаватель кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Роман Евгеньевич Лахин – доктор медицинских наук, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Степан Григорьевич Григорьев – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Author information

Vadim S. Chirsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anatomic Pathology, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-3215-3901>

Dmitry Yu. Plaminsky – Lecturer, Department of Anatomic Pathology, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0002-6422-5001>

Roman E. Lakhin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Military Anesthesiology and Reanimatology, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0001-6819-9691>

Stepan G. Grigoriev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>